PŘÍLOHA I

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Parsabiv 2,5 mg injekční roztok
Parsabiv 5 mg injekční roztok
Parsabiv 10 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Parsabiv 2,5 mg injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje etelcalcetidum 2,5 mg (jako etelcalcetidi hydrochloridum) v 0,5 ml roztoku.
Jeden ml obsahuje etelcalcetidum 5 mg.

Parsabiv 5 mg injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje etelcalcetidum 5 mg (jako etelcalcetidi hydrochloridum) v 1 ml roztoku.
Jeden ml obsahuje etelcalcetidum 5 mg.

Parsabiv 10 mg injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje etelcalcetidum 10 mg (jako etelcalcetidi hydrochloridum) ve 2 ml roztoku.
Jeden ml obsahuje etelcalcetidum 5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Parsabiv je indikován k léčbě sekundární hyperparatyreózy (SHPT) u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin na hemodialyzační léčbě.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená úvodní dávka etelkalcetidu je 5 mg podaných v bolusové injekci 3x týdně. Před podáním první dávky přípravku Parsabiv, před zvýšením dávky nebo před znovuzahájením léčby po vysazení dávky má být korigovaná hladina sérového kalcia na dolní hranici normálního rozmezí nebo vyšší (viz rovněž úpravy dávky na základě hladin sérového kalcia). Parsabiv se nemá podávat častěji než 3x týdně.

Titrace dávky
Parsabiv se má titrovat tak, aby byly dávky individualizovány mezi 2,5 mg a 15 mg. Dávka se může zvyšovat po 2,5 mg nebo 5 mg ne častěji než každé 4 týdny na maximální dávku 15 mg 3x týdně s cílem dosáhnout požadované cílové hodnoty parathormonu (PTH).

Úpravy dávek podle hladin PTH
PTH se má stanovit za 4 týdny od zahájení léčby nebo úpravy dávky a přibližně každé 1-3 měsíce během udržovací léčby. Úprava dávky může být nezbytná kdykoliv během léčby, včetně udržovací fáze.

Je-li hladina PTH nižší než 100 pg/ml (10,6 pmol/l), dávka se má snížit nebo dávkování dočasně přerušit. Pokud se po snížení dávky hladina PTH nevrátí na hodnoty >100 pg/ml, dávkování se má přerušit. U pacientů, u nichž bylo dávkování přerušeno, se má podávání přípravku Parsabiv opět zahájit nižší dávkou, jakmile se hladina PTH navrátí na hodnoty >150 pg/ml (15,9 pmol/l) a korigovaná hladina sérového kalcia (cCa) před dialýzou je ≥8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Jestliže poslední podaná dávka pacientovi byla 2,5 mg, může se podávání přípravku Parsabiv opět zahájit dávkou 2,5 mg v případě, že hladina PTH je >300 pg/ml (31,8 pmol/l) a poslední korigovaná hladina sérového kalcia (cCa) před dialýzou je ≥8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

Další doporučení ohledně léčby nízké hladiny kalcia jsou uvedena níže v tabulce.

Parsabiv se může používat jako součást terapeutického režimu včetně vazačů fosfátů a/anebo sterolů vitaminu D (viz bod 5.1).

Úpravy dávky na základě hladin sérového kalcia
Sérové kalcium se má měřit během prvního týdne po zahájení léčby nebo úpravě dávky přípravku Parsabiv. Jakmile byla u daného pacienta stanovena udržovací dávka, korigované sérové kalcium se má měřit přibližně každé 4 týdny. V klinických studiích byly hladiny celkového sérového kalcia měřeny modulárními analyzátory firmy Roche. Dolní hranice normálního rozpětí korigovaného sérového kalcia byla 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Jiné laboratorní analýzy mohou mít rozdílnou dolní hranici normálního rozpětí.

V případě, že dojde ke klinicky významnému poklesu hladin korigovaného sérového kalcia pod dolní hranici normálního rozpětí a/anebo se vyskytnou symptomy hypokalcemie, doporučuje se následující postup:

Hodnota korigovaného sérového kalcia nebo klinické symptomy hypokalcemie*:	**Doporučení**
<8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) a ≥7,5 mg/dl (1,88 mmol/l)	• Pokud je to klinicky indikované: - Zahajte nebo zvyšte suplementaci kalcia, vazačů fosfátů obsahujících kalcium a/anebo sterolů vitaminu D. - Zvyšte koncentraci kalcia v dialyzátu. - Zvažte snížení dávky přípravku Parsabiv.

Hodnota korigovaného sérového kalcia nebo klinické symptomy hypokalcemie*:	**Doporučení**
<7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) nebo symptomy hypokalcemie	• Přerušte podávání přípravku Parsabiv, dokud se nedosáhne hladiny korigovaného kalcia ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) a symptomy hypokalcemie (pokud jsou přítomny) odezněly. • Pokud je to klinicky indikované: - Zahajte nebo zvyšte suplementaci kalcia, vazačů fosfátů obsahujících kalcium a/anebo sterolů vitaminu D. - Zvyšte koncentraci kalcia v dialyzátu. • Zahajte opět léčbu přípravkem Parsabiv dávkou o 5 mg nižší než byla poslední podaná dávka. Pokud poslední podaná dávka pacientovi byla 2,5 mg nebo 5 mg, zahajte léčbu dávkou 2,5 mg, jakmile jsou korigované hladiny kalcia ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) a symptomy hypokalcemie (pokud jsou přítomny) odezněly.

* Celkové kalcium se měřilo modulárním analyzátorem firmy Roche. Pro hladiny albuminu < 4 g/dl cCa (mg/dl) = celkové kalcium (mg/dl) + (4 – albumin [g/dl])*0,8.

Převedení z cinakalcetu na etelkalcetid
Léčba etelkalcetidem má být zahájena nejdříve 7 dní po poslední dávce cinakalcetu a pokud je korigované sérové kalcium na dolní hranici normálních hodnot nebo vyšší (viz bod 5.1).

Vynechané dávky
Jestliže se pravidelně plánovaná hemodialýza vynechá, vynechané dávky se nepodají. Parsabiv se má podat při další hemodialýze ve stejné dávce. Jestliže se dávky vynechají po delší dobu než 2 týdny, potom se Parsabiv má podat v dávce 5 mg (nebo 2,5 mg, pokud to byla poslední dávka podaná pacientovi) a poté titrovat, až se dosáhne požadované hladiny PTH.

Zvláštní populace

Starší nemocní
Doporučené dávkování u starších pacientů je stejné jako u dospělých pacientů.

Pediatrická populace
Bezpečnost a účinnost etelkalcetidu u dětí a dospívajících osob mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Parsabiv se podává žilní linkou v dialyzačním okruhu na konci hemodialyzační léčby během zpětného proplachu přístroje nebo intravenózně po zpětném proplachu přístroje. Pokud se podává během zpětného proplachu, má se po injekci podat minimálně 150 ml objemu zpětného proplachu. Pokud byl zpětný proplach dokončen a Parsabiv nebyl podán, může se pak podat intravenózně a poté se podá minimálně 10 ml proplachovacího injekčního roztoku chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%).

Parsabiv se nemá ředit.

Parenterální léčivé přípravky se mají před podáním vizuálně zkontrolovat s ohledem na přítomnost částic a změnu barvy.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Léčba přípravkem Parsabiv nemá být zahájena, pokud je hladina korigovaného sérového kalcia nižší než je dolní hranice normálního rozpětí (viz body 4.2 a 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypokalcemie

Léčba etelkalcetidem nemá být zahájena, pokud je hladina korigovaného sérového kalcia nižší než je dolní hranice normálního rozpětí (viz bod 4.3).

K možným projevům hypokalcemie patří parestezie, myalgie, svalové spazmy a záchvaty.

Jelikož etelkalcetid snižuje sérové kalcium, má být pacientům doporučeno, aby při výskytu symptomů hypokalcemie vyhledali lékařskou pomoc a pacienti mají být monitorováni z hlediska výskytu hypokalcemie (viz bod 4.2). Hladiny sérového kalcia se mají měřit před zahájením léčby, týden po jejím zahájení nebo úpravě dávky etelkalcetidu a každé 4 týdny během léčby. V případě, že dojde ke klinicky významnému poklesu hladin korigovaného sérového kalcia, je třeba učinit opatření na jejich zvýšení (viz bod 4.2).

Komorová arytmie a prodloužení QT intervalu sekundárně při hypokalcemii
Pokles sérového kalcia může prodloužit QT interval, což může mít potenciálně za následek komorovou arytmii (viz bod 4.8). Hladiny sérového kalcia se mají pečlivě sledovat u pacientů léčených etelkalcetidem s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu, anamnézou prodloužení QT intervalu, rodinnou anamnézou syndromu dlouhého QT intervalu nebo náhlé srdeční smrti a jiných stavů s predispozicí k prodloužení QT intervalu a komorové arytmii.

Konvulze
U pacientů léčených etelkalcetidem byly hlášeny případy křečí (viz bod 4.8). Při významném snížení hladin sérového kalcia může být snížený prahový limit pro vznik křečí. U pacientů s anamnézou konvulzivní poruchy léčených etelkalcetidem se mají pečlivě sledovat hladiny sérového kalcia.

Zhoršení srdečního selhání

Při významném snížení hladiny sérového kalcia může dojít ke snížení výkonnosti myokardu, hypotenzi a městnavému srdečnímu selhání. U pacientů s anamnézou městnavého srdečního selhání léčených etelkalcetidem se mají pečlivě sledovat hladiny sérového kalcia (viz bod 4.2), protože tato léčba může být spojena se snížením hladin sérového kalcia.

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

Etelkalcetid se podává s opatrností u pacientů, kteří jsou léčeni jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že snižují sérové kalcium. Je nutné pečlivě sledovat hladinu sérového kalcia (viz bod 4.5).

Pacienti léčení etelkalcetidem nemají dostávat cinakalcet. Souběžné podávání může mít za následek těžkou hypokalcemii.

Adynamická kost

Adynamická kost se může rozvinout, pokud jsou hladiny PTH chronicky potlačeny pod 100 pg/ml. Jestliže hladiny PTH poklesnou pod doporučené cílové rozmezí, dávka sterolů vitaminu D a/nebo etelkalcetidu má být snížena nebo má být léčba přerušena. Po přerušení lze léčbu obnovit nižší dávkou tak, aby hladina PTH se udržovala v cílovém rozmezí (viz bod 4.2).

Imunogenita

V klinických studiích mělo pozitivní testy na vazebné protilátky 7,1 % pacientů se SHPT léčených etelkalcetidem po dobu až 6 měsíců, 80,3 % z nich mělo již předtím přítomné protilátky. Nebyly

zjištěny žádné důkazy o změněném farmakokinetickém profilu, klinické odpovědi nebo bezpečnostním profilu v souvislosti s již přítomnými nebo rozvinutými protilátkami proti etelkalcetidu.

Pomocné látky se známým účinkem

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v injekční lahvičce, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Neexistuje známé riziko farmakokinetické interakce s etelkalcetidem.

In vitro etelkalcetid neinhiboval ani neindukoval enzymy CYP450 a sám nebyl substrátem pro metabolismus enzymy CYP450. *In vitro* etelkalcetid nebyl substrátem odtoku a absorpce transportních proteinů a nebyl inhibitorem běžných transportních proteinů.

Souběžné podávání jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že snižují sérové kalcium (např. cinakalcet a denosumab), a etelkalcetidu může mít za následek zvýšené riziko hypokalcemie (viz bod 4.4). Pacienti léčení etelkalcetidem nemají dostávat cinakalcet (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici nejsou žádné nebo jen omezené údaje o podávání etelkalcetidu těhotným ženám. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky z hlediska reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Jako bezpečnostní opatření je vhodnější nepoužívat Parsabiv během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda je etelkalcetid u člověka přítomen v mateřském mléce. Dostupné údaje u potkanů ukázaly, že se etelkalcetid vylučuje do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/zdržet se podávání přípravku Parsabiv.

Fertilita

Nejsou k dispozici klinické údaje týkající se účinku etelkalcetidu na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky z hlediska fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Parsabiv nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně, určité potenciální projevy hypokalcemie mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.4 a 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Velmi časté nežádoucí účinky přípravku Parsabiv jsou pokles sérového kalcia (64 %), zvracení (13 %), svalové spasmy (12 %), průjem (11 %) a nauzea (11 %). U většiny pacientů byly mírné až

středně těžké a svou povahou byly přechodné. Vysazení léčby z důvodů nežádoucích účinků bylo zejména pro nízkou hladinu sérového kalcia, nauzeu a zvracení.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže za použití konvenčního dělení: velmi časté (≥ 1/10); časté (≥ 1/100 až < 1/10); méně časté (≥ 1/1000 až < 1/100); vzácné (≥ 1/10000 až < 1/1000); velmi vzácné (< 1/10000); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tab. 1. Nežádoucí účinky v kontrolovaných klinických studiích a zkušenosti po uvedení na trh

Třída orgánových systémů podle MedDRA	**Kategorie frekvence**	**Nežádoucí účinky**
Poruchy imunitního sytému	Není známo	Hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe)
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Pokles sérového kalcia[1, 4]
	Časté	Hypokalcemie[1, 5] Hyperkalemie[2] Hypofosfatemie
Poruchy nervového sytému	Časté	Bolest hlavy Parestezie[3]
	Méně časté	Konvulze[6]
Srdeční poruchy	Časté	Zhoršení srdečního selhání[1] Prodloužení QT intervalu[1]
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zvracení Průjem
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Svalové spasmy
	Časté	Myalgie

[1] Viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků.
[2] Hyperkalemie obsahuje preferované termíny jako hyperkalemie a zvýšení hladiny draslíku v krvi.
[3] Parestezie zahrnuje preferované termíny jako parestezie a hypestezie.
[4] Asymptomatické snížení hladiny kalcia pod 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) nebo klinicky významné asymptomatické snížení sérového korigovaného kalcia mezi 7,5 a < 8,3 mg/dl (1,88 mmol/l a < 2,08 mmol/l) (které vyžaduje léčbu).
[5] Symptomatické snížení sérového korigovaného kalcia < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).
[6] Viz bod 4.4.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypokalcemie
Většina příhod asymptomatického poklesu hladiny vápníku v krvi a symptomatické hypokalcemie byla mírná nebo středně těžká. V kombinovaných placebem kontrolovaných studiích, ve skupině s přípravkem Parsabiv došlo u vyššího podílu pacientů v porovnání s placebovou skupinou alespoň jedenkrát k rozvoji hladiny sérového korigovaného kalcia < 7,0 mg/dl (1,75 mmol/l) (7,6 % při podávání přípravku Parsabiv a 3,1 % při podávání placeba), < 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) (27,1 % při podávání přípravku Parsabiv a 5,5 % při podávání placeba) a < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) (78,6 % při podávání přípravku Parsabiv a 19,4 % při podávání placeba). V těchto studiích 1 % pacientů ve skupině s přípravkem Parsabiv a 0 % pacientů v placebové skupině vysadilo léčbu z důvodu nežádoucí příhody nízké hladiny sérového vápníku. Pro další informace ohledně potenciálních projevů hypokalcemie a sledování hladin sérového kalcia odkazujeme na body 4.4 a 4.2.

Prodloužení QT intervalu sekundárně při hypokalcemii
V kombinovaných placebem kontrolovaných studiích byl u vyššího procenta pacientů ve skupině s přípravkem Parsabiv v porovnání s placebovou skupinou pozorován maximální vzestup > 60 ms QTcF intervalu ve srovnání s výchozím stavem (1,2 % ve skupině s přípravkem Parsabiv a 0 % u

placebové skupiny). U pacientů před dialýzou byl výskyt maximální hodnoty QTcF intervalu > 500 ms 4,8 % ve skupině s přípravkem Parsabiv a 1,9 % v placebové skupině.

Zhoršení srdečního selhání
V kombinovaných placebem kontrolovaných studiích byl výskyt adjudikovaných příhod srdečního selhání vyžadujících hospitalizaci 2,2 % u pacientů ve skupině s přípravkem Parsabiv v porovnání s 1,2 % v placebové skupině.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.

4.9 Předávkování

Předávkování etelkalcetidem může vést k hypokalcemii s klinickými symptomy nebo bez nich a může vyžadovat léčbu. V případě předávkování se má zkontrolovat sérový vápník a pacienti mají být sledováni na přítomnost symptomů hypokalcemie (viz bod 4.4) a mají být přijata příslušná opatření (viz bod 4.2). I když se Parsabiv dá odstranit dialýzou, hemodialýza nebyla studovaná jako léčba předávkování. V klinických studiích byly u pacientů na hemodialýze bezpečně podávány jednotlivé dávky až do 60 mg a opakované dávky až do dávky 22,5 mg 3x týdně na konci dialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující homeostázu vápníku, antiparatyreoidální látky. ATC kód: H05BX04

Mechanismus účinku

Receptor pro kalcium na povrchu hlavních buněk příštítných tělísek je hlavním regulátorem sekrece PTH. Etelkalcetid je syntetické peptidové kalcimimetikum, které snižuje sekreci PTH vazbou a aktivací kalciového receptoru. Pokles PTH je doprovázen souběžným poklesem hladiny kalcia a fosforu v séru.

Farmakodynamické účinky

Po jednorázovém podání bolusu 5 mg etelkacetidu poklesly hladiny PTH rychle během 30 minut po podání dávky a k maximálnímu poklesu došlo za 1 hodinu před návratem na výchozí hodnoty. Rozsah a trvání snížení hladiny PTH roste s rostoucí dávkou. Snížení hladin PTH u hemodialyzovaných pacientů korelovalo s plazmatickými koncentracemi etelkalcetidu. Účinek na snížení hladin PTH přetrvával během šestiměsíčního dávkovacího období, když byl etelkalcetid podáván v intravenózním bolusu 3x týdně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie kontrolované placebem
U pacientů (n = 1023) se SHPT s CKD léčených hemodialýzou 3x týdně byly provedeny dvě 6měsíční dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie. Pacienti dostávali Parsabiv nebo placebo v zahajovací dávce 5 mg 3x týdně na konci hemodialýzy a dávka léku byla titrována každé 4 týdny až do 17. týdne na maximální dávku 15 mg 3x týdně tak, aby byla dosažena cílová hladina PTH ≤ 300 pg/ml. Střední průměrné týdenní dávky přípravku Parsabiv během období hodnocení účinnosti byly 20,4 mg (6,8 mg na jedno podání). U pacientů s nižšími screeningovými hladinami PTH byly

typicky potřebné nižší dávky (střední průměrné týdenní dávky u pacientů se screeningovými hladinami PTH < 600 pg/ml byly 15,0 mg, se screeningovými hladinami PTH 600 až ≤ 1000 pg/ml byly 21,4 mg a u pacientů se screeningovými hladinami PTH >1000 pg/ml byly střední průměrné týdenní dávky 27,1 mg). Pacienti byli udržováni na koncentraci kalcia v dialyzátu ≥2,25 mekv/l.

Primární cílový parametr v každé studii byl podíl pacientů s > 30% snížením PTH oproti výchozí hodnotě během období hodnocení účinnosti (definovaného jako 20. až 27. týden včetně). Sekundární cílové parametry představovaly podíl pacientů s průměrnou hladinou PTH ≤ 300 pg/ml během období hodnocení účinnosti a procentuální změna oproti výchozí hodnotě během období hodnocení účinnosti u PTH, sérového cCa, fosforu a součinu sérového kalcia a fosforu (Ca × P).

Demografické a výchozí charakteristiky obou skupin byly v každé studii obdobné. Průměrný věk pacientů v těchto dvou studiích byl 58,2 let (rozptyl 21 – 93 let). Průměrné (SE) výchozí koncentrace PTH v těchto dvou studiích byly 846,9 (21,8) pg/ml ve skupině s přípravkem Parsabiv a 835,9 (21,0) pg/ml v placebové skupině, přičemž zhruba 21 % subjektů zařazených v obou studiích mělo výchozí PTH > 1000 pg/ml. Průměrná délka hemodialyzační léčby před zařazením do studie byla 5,4 let a 68 % pacientů dostávalo při zahájení studie steroly vitaminu D a 83 % dostávalo vazače fosfátů.

Obě studie prokázaly, že Parsabiv snížil PTH při snížení hladin kalcia, fosforu a Ca × P. Výsledky všech primárních a sekundárních cílových parametrů byly statisticky významné a byly konzistentní v obou studiích (viz tabulka 2).

Tab. 2. Účinky přípravku Parsabiv na PTH, korigované celkové hladiny sérového vápníku, fosforu a Ca × P v 6měsíčních placebem kontrolovaných studiích

	Studie 1		**Studie 2**	
	Parsabiv (n = 254)	**Placebo (n = 254)**	**Parsabiv (n = 255)**	**Placebo (n = 260)**
PTH				
Pacienti s >30% snížením PTH během období hodnocení účinnosti, n (%)	188 (74,0)[a]	21 (8,3)	192 (75,3)[a]	25 (9,6)
Pacienti s PTH ≤300 pg/ml během období hodnocení účinnosti, n (%)	126 (49,6)[a]	13 (5,1)	136 (53,3)[a]	12 (4,6)
Průměrná procentuální změna během období hodnocení účinnosti, % (SE)	-55,11 (1,94)[a]	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91)[a]	13,72 (2,50)
Korigovaná celková hladina sérového vápníku				
Průměrná procentuální změna během období hodnocení účinnosti, % (SE)	-7,29 (0,53)[a]	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55)[a]	0,58 (0,29)
Fosfor				
Průměrná procentuální změna během období hodnocení účinnosti, % (SE)	-7,71 (2,16)[b]	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61)[a]	-1,60 (1,42)
Ca × P				
Průměrná procentuální změna během období hodnocení účinnosti, % (SE)	-14,34 (2,06)[a]	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57)[a]	-1,06 (1,42)

[a] p < 0,001 oproti placebu
[b] p = 0,003 oproti placebu

Parsabiv snižoval PTH bez ohledu na výchozí hodnotu PTH, trvání dialýzy a bez ohledu, zda pacienti užívali steroly vitaminu D nebo nikoliv. U pacientů s nižšími screeningovými hladinami PTH byla větší pravděpodobnost dosažení PTH ≤ 300 pg/ml během období hodnocení účinnosti.

Parsabiv vedl na konci studie (týden 27) ke snížení markerů kostního metabolismu (kostní alkalická fosfatáza a kolagen c-telopeptid typ I) a fibroblastového růstového faktoru 23 (exploratorní cílové parametry) v porovnání s placebem.

Aktivně kontrolované studie
Dvojitě zaslepená aktivně kontrolovaná 6měsíční studie porovnávala účinnost a bezpečnost přípravku Parsabiv a cinakalcetu u 683 pacientů se SHPT při CKD léčených hemodialýzou. Dávkovací režim přípravku Parsabiv byl obdobný jako v placebem kontrolovaných studiích (úvodní dávka 5 mg titrována každé 4 týdny se zvýšením o 2,5 mg až 5 mg na maximální dávku 15 mg 3krát týdně). Úvodní dávka cinakalcetu byla 30 mg denně a byla titrována každé 4 týdny se zvýšením o 30 mg nebo 60 mg při poslední titraci na maximální dávku 180 mg denně podle informací pro preskripci cinakalcetu. Střední průměrná týdenní dávka přípravku Parsabiv během období hodnocení účinnosti byla 15,0 mg (5,0 mg na jedno podání) a u cinakalcetu byla 360,0 mg (51,4 mg na jedno podání). Primárním cílovým parametrem byla non-inferiorita u podílu pacientů, kteří dosáhli více než 30% snížení průměrné hladiny PTH oproti výchozí hodnotě během období hodnocení účinnosti (20.-27. týden). Hlavními sekundárními cílovými parametry byly podíl pacientů, u kterých bylo dosaženo >50% a >30% snížení průměrné hladiny PTH oproti výchozí hodnotě během období hodnocení účinnosti a průměrný počet dní s výskytem zvracení nebo nauzey týdně v prvních 8 týdnech. Tyto parametry byly sekvenčně testovány na superioritu. Průměrná (SE) výchozí hladina PTH byla 1092,12 (33,8) pg/ml ve skupině s přípravkem Parsabiv a 1138,71 (38,2) pg/ml ve skupině s cinakalcetem. Demografické a další výchozí charakteristiky byly obdobné jako v placebem kontrolovaných studiích.

Parsabiv byl non-inferiorní vůči cinakalcetu u primárního cílového parametru a byl superiorní vůči cinakalcetu u sekundárního cílového parametru podílu pacientů, kteří dosáhli >30% snížení průměrné hladiny PTH oproti výchozí hodnotě během období hodnocení účinnosti (68,2 % při léčbě přípravkem Parsabiv oproti 57,7 % při léčbě cinakalcetem; p = 0,004) a u podílu pacientů, kteří dosáhli > 50% snížení průměrné hladiny PTH oproti výchozí hodnotě během období hodnocení účinnosti (52,4 % při léčbě přípravkem Parsabiv oproti 40,2 % při léčbě cinakalcetem; p = 0,001). Statisticky významný rozdíl mezi dvěma skupinami nebyl pozorován u sekundárního cílového parametru hodnotícího průměrný počet dní s výskytem zvracení nebo nauzey týdně v prvních 8 týdnech.

Studie převedení na jiný lék
Výsledky studie, která hodnotila změny korigované celkové hladiny sérového vápníku při převedení pacientů z cinakalcetu na Parsabiv prokázala, že léčba přípravkem Parsabiv úvodní dávkou 5 mg mohla být bezpečně zahájena po 7 dnech od vysazení cinakalcetu, pokud korigovaná hladina sérového kalcia byla ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

Otevřená prodloužená studie
Po výše popsaných placebem kontrolovaných studiích s převedením na jiný lék byla provedena 52týdenní prodloužená studie s jedním ramenem s cílem charakterizovat dlouhodobou bezpečnost a účinnost přípravku Parsabiv u 891 pacientů se SHPT při CKD na hemodialýze. Všechny subjekty dostávaly Parsabiv v úvodní dávce 5 mg 3x týdně. Dávka přípravku Parsabiv mohla být titrovaná v 5., 9., 17., 25., 33., 41. a 49. týdnu na maximální dávku 15 mg k dosažení cílové hladiny PTH ≤300 pg/ml při udržení korigovaných koncentrací sérového kalcia.

Na konci 52 týdnů nebyly při používání přípravku Parsabiv zjištěny žádné nové bezpečnostní nálezy a bylo prokázáno udržení léčebného efektu, což se projevilo poklesem hladiny PTH před dialýzou o více než 30 % oproti výchozí hodnotě u 2/3 pacientů. Kromě toho Parsabiv snížil hladinu PTH před dialýzou na ≤ 300 pg/ml u více než 50 % pacientů a snížil průměrné hodnoty PTH, cCa, cCa × P a fosfátu oproti výchozí hodnotě.

Pediatrická populace

Evropská léková agentura odložila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem Parsabiv u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě hyperparatyreózy (pro informace o pediatrickém použití viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

U populačního farmakokinetického modelu činil distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 796 l. Etelkalcetid se váže především na plazmatický albumin reverzibilní kovalentní vazbou. Nekovalentní vazba etelkalcetidu na plazmatické bílkoviny je nízká s poměrem nevázané frakce 0,53. Poměr koncentrací [^{14}C]-etelkalcetidu v krvi a plazmě je přibližně 0,6.

Biotransformace

Etelkalcetid není metabolizován enzymy CYP450. Biotransformace etelkalcetidu v krvi probíhá reverzibilní výměnou disulfidu s endogenními thioly převážně na formu konjugátu se sérovým albuminem. Plazmatická expozice produktů biotransformace byla přibližně 5x vyšší než expozice etelkacetidu a jejich průběh koncentrace-čas je paralelní průběhu u etelkalcetidu. Převažující produkt biotransformace (vazba na albumin) byl *in vitro* minimálně aktivní.

Eliminace

Efektivní poločas po intravenózním podání 3krát týdně na konci hemodialyzační procedury činil 3 až 5 dní. Etelkalcetid se rychle vylučuje u subjektů s normální funkcí ledvin, zatímco u pacientů s CKD vyžadujících hemodialýzu se vylučoval převážně hemodialýzou. Etelkalcetid se efektivně odstranil při hodnotě clearance hemodialýzy 7,66 l/hod. Po jednorázové dávce radioaktivně značeného etelkalcetidu u pacientů s CKD se sekundární hyperparatyreózou léčených hemodialýzou se během 175denního období sběru přibližně 60 % podaného [^{14}C]-etelkalcetidu dostalo zpět do dialyzátu a přibližně 7 % se objevilo v moči a stolici. Variabilita systémové clearance mezi subjekty u populace pacientů je přibližně 70 %.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika etelkalcetidu je lineární a nemění se v čase po podání jednorázových (5-60 mg) a opakovaných intravenózních dávek (2,5-20 mg) u pacientů s CKD se sekundární hyperparatyreózou léčených hemodialýzou. Při podávání 3x týdně intravenózně na konci každé 3-4hodinové hemodialyzační procedury u pacientů s CKD dosáhly plazmatické hladiny etelkalcetidu přibližně ustálený stav 4 týdny po podávání při pozorovaném dvoj- až trojnásobném poměru kumulace.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné specifické farmakokinetické studie u pacientů s mírnou až těžkou poruchou funkce ledvin. Farmakokinetika etelkalcetidu byla popsána u pacientů s CKD léčených hemodialýzou. Etelkalcetid je určený pro pacienty s CKD léčených hemodialýzou.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyla provedena žádná specifická studie.

Tělesná hmotnost, pohlaví, věk, rasa

U dospělých studovaných pacientů nebyly pozorovány farmakokinetické rozdíly týkající se tělesné hmotnosti, pohlaví, věku nebo rasy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předpokládaný farmakologický efekt snížené hladiny PTH a vápníku v krvi byl pozorován ve studiích na zvířatech při klinických hladinách expozice. Při klinických hladinách expozice byl pozorovaný pokles hladiny sérového kalcia spolu s třesem, křečemi a nálezy souvisejícími se stresem. Všechny tyto účinky byly reverzibilní po ukončení léčby.

Etelkalcetid byl mutagenní u některých kmenů bakterií (Ames), nebyl ale genotoxický při analýzách genotoxicity u savců prováděných *in vitro* i *in vivo*, a proto se nepovažuje za genotoxický u člověka. Ve studiích karcinogenicity prováděných na myších a potkanech nebyly zjištěny nádory v souvislosti s etelkalcetidem při dávkách představujících až 0,4násobek klinických hladin expozice.

Nebyl pozorován žádný účinek na samčí nebo samičí fertilitu při podávání etelkalcetidu potkanům v dávkách představujících až 1,8násobek klinických hladin expozice dosažených u pacientů léčených etelkalcetidem dávkami 15 mg 3x týdně.

U potkanů a králíků nebyl zjištěn účinek na embryofetální vývoj, když byli během organogeneze vystaveni dávkám 1,8-4,3x vyšším než jsou klinické hladiny expozice. Ve studii sledující prenatální a postnatální vývoj u potkanů bylo pozorováno minimální zvýšení perinatální mortality mláďat, opoždění vrhu mláďat a přechodné snížení postnatálního růstu v souvislosti s mateřskou toxicitou způsobenou hypokalcemií, třesem a snížením tělesné hmotnosti a konzumace potravy při dávkách představujících 1,8násobek klinických hladin expozice.

Studie u potkanů prokázaly, že [^{14}C]-etelkalcetid se vylučoval do mléka v koncentracích obdobných koncentracím v plazmě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina jantarová
Voda pro injekci
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po vyjmutí z chladničky:
- Parsabiv je stabilní maximálně 7 kumulativních dní, pokud je uchován v krabičce. Nejsou žádné speciální teplotní požadavky pro uchovávání.
- Po vyjmutí z krabičky je Parsabiv stabilní maximálně 4 hodiny, pokud je chráněn před přímým slunečním světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).
Uchovávejte injekční lahvičku v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Parsabiv 2,5 mg injekční roztok

Injekční lahvička na jedno použití (ze skla třídy I) se zátkou (fluoropolymer laminovaný elastomerem) a hliníkový uzávěr s odtrhovacím ochranným víčkem. Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 ml injekčního roztoku.

Parsabiv 5 mg injekční roztok

Injekční lahvička na jedno použití (ze skla třídy I) se zátkou (fluoropolymer laminovaný elastomerem) a hliníkový uzávěr s odtrhovacím ochranným víčkem. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml injekčního roztoku.

Parsabiv 10 mg injekční roztok

Injekční lahvička na jedno použití (ze skla třídy I) se zátkou (fluoropolymer laminovaný elastomerem) a hliníkový uzávěr s odtrhovacím ochranným víčkem. Jedna injekční lahvička obsahuje 2 ml injekčního roztoku.

Balení o velikosti 1, 6, 12 a 42 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Parsabiv 2,5 mg injekční roztok
EU/1/16/1142/001 - 1 injekční lahvička
EU/1/16/1142/002 - 6 injekčních lahviček
EU/1/16/1142/003 - 12 injekčních lahviček
EU/1/16/1142/004 - 42 injekčních lahviček
Parsabiv 5 mg injekční roztok
EU/1/16/1142/005 - 1 injekční lahvička
EU/1/16/1142/006 - 6 injekčních lahviček
EU/1/16/1142/007 - 12 injekčních lahviček
EU/1/16/1142/008 - 42 injekčních lahviček
Parsabiv 10 mg injekční roztok
EU/1/16/1142/009 - 1 injekční lahvička
EU/1/16/1142/010 - 6 injekčních lahviček
EU/1/16/1142/011 - 12 injekčních lahviček
EU/1/16/1142/012 - 42 injekčních lahviček

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. listopadu 2016
Datum posledního prodloužení registrace: 16. září 2021

10. DATUM REVIZE TEXTU

srpen 2026

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky http://www.ema.europa.eu.