

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

PARSABİV® 5 mg/1 ml I.V. enjeksiyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 1 mL çözeltide 5 mg etelkasetid (hidroklorür olarak) içerir.
Her mL'de 5 mg etelkasetid bulunur.

Yardımcı madde(ler):

Sodyum klorür: 8,5 mg
Sodyum hidroksit: pH ayarlayıcı (yeterli miktarda)

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti.

Berrak, renksiz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

PARSABİV®, hemodiyaliz tedavisi alan kronik böbrek hastalığı (KBH) olan yetişkin hastalardaki sekonder hiperparatiroidizmin (SHPT) tedavisinde endikedir.

Kullanım Sınırlamaları:

PARSABİV® paratiroid karsinomu, primer hiperparatiroidizmi ya da hemodiyaliz tedavisi görmeyen kronik böbrek hastalığı olan erişkin hasta gruplarında çalışılmadığından bu gruplarda kullanımı önerilmemektedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Pozoloji

Etelkasetid için önerilen başlangıç dozu haftada 3 kez bolus enjeksiyonla uygulanan 5 mg'dır. İlk PARSABİV® dozunun uygulamasından, doz artışından veya doz durdurulduktan sonra yeniden başlanmasından önce (ayrıca serum kalsiyum seviyelerine dayanan doz

ayarlamalarına bakınız) düzeltilmiş serum kalsiyumu normal aralığın alt sınırında veya üstünde olmalıdır. PARSABİV® haftada 3 kereden daha sık uygulanmamalıdır.

Doz titrasyonu

Dozların kişiye göre uyarlanması için PARSABİV® 2,5 mg ile 15 mg arasında titre edilmelidir. Doz, istenilen paratiroid hormonu (PTH) hedefine ulaşmak amacıyla 4 haftada birden daha sık olmamak kaydıyla 2,5 mg veya 5 mg'lık artışlarla maksimum haftada 3 kez 15 mg'a artırılabilir.

PTH seviyelerine dayalı doz ayarlamaları

PTH, PARSABİV® başlanmasından veya doz ayarlamasından 4 hafta sonra ve idame sırasında yaklaşık her 1 ila 3 ayda bir ölçülmelidir. Doz ayarlama, idame fazı dahil tedavi boyunca herhangi bir zamanda gerekebilir.

Eğer PTH 100 pg/mL'nin (10,6 pmol/L) altındaysa, doz azaltılmalı veya geçici olarak durdurulmalıdır. Eğer doz azaltımının ardından PTH > 100 pg/mL olmazsa doz durdurulmalıdır. Dozun durdurulduğu hastalarda PTH > 150 pg/mL (15,9 pmol/L) ve diyaliz öncesi düzeltilmiş serum kalsiyum değeri (düzeltilmişCa) \geq 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) olduğunda PARSABİV® daha düşük bir dozda yeniden başlatılmalıdır. Eğer hastaya uygulanan son doz 2,5 mg, PTH > 300 pg/mL (31,8 pmol/L) ve en yakın tarihli diyaliz öncesi düzeltilmiş serum Ca düzeyi \geq 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) ise PARSABİV® 2,5 mg doz ile yeniden başlatılabilir.

Düşük kalsiyum tedavisine yönelik ilave öneriler aşağıdaki tabloda sunulmuştur.

PARSABİV®, uygun olduğunda fosfat bağlayıcı ve/veya D vitamini sterolleri dahil terapötik rejimin bir parçası olarak kullanılabilir (bkz. Bölüm 5.1).

Unutulan dozlar

Düzenli olarak planlanan hemodiyaliz tedavisi atlanırsa, atlanan dozları uygulanmamalıdır. PARSABİV® sonraki hemodiyaliz tedavisinde aynı dozda uygulanmalıdır. Eğer dozlar 2 haftadan daha fazla süre atlanırsa, PARSABİV® 5 mg dozunda (veya hastanın son uygulanan dozuyorsa 2,5 mg dozunda) uygulanmalı ve istenilen PTH hedefine ulaşılması için titre edilmelidir.

Serum kalsiyum seviyelerine dayalı doz ayarlamaları

Serum kalsiyumu PARSABİV® başlanmasından veya doz ayarlamasından sonra 1 hafta içinde ölçülmelidir. Bir hasta için idame fazı belirlendiğinde, düzeltilmiş serum kalsiyumu yaklaşık 4 haftada bir ölçülmelidir. Çalışmalarda toplam serum kalsiyumu Roche modüler analiz cihazları kullanılarak ölçülmüştür. Düzeltilmiş serum kalsiyumu için normal aralığın alt sınırı 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) olmuştur. Diğer laboratuvar analizleri normal aralığın alt sınırı aralığı için farklı kesme noktalarına sahip olabilir.

Normal aralığın alt sınırının altındaki düzeltilmiş serum kalsiyum düzeylerinde klinik olarak anlamlı düşüşler olması ve/veya hipokalsemi semptomları meydana gelmesi durumunda aşağıdaki gibi uygulanması önerilmektedir:

Düzeltilmiş serum kalsiyum değeri veya klinik hipokalsemi* semptomları:	Öneriler
< 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) ve ≥ 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L)	<ul style="list-style-type: none"> Klinik olarak endikeyse: <ul style="list-style-type: none"> kalsiyum takviyeleri, kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar ve/veya D vitamini sterollerine başlayınız veya bunları artırınız. diyalizat kalsiyum konsantrasyonunu artırınız. PARSABİV® dozunu azaltmayı düşününüz.
< 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) veya hipokalsemi semptomları	<ul style="list-style-type: none"> Düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyleri ≥ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) olana ve hipokalsemi semptomları (varsa) düzeline kadar PARSABİV®'i durdurunuz. Klinik olarak endikeyse: <ul style="list-style-type: none"> kalsiyum takviyeleri, kalsiyum içeren fosfat bağlayıcılar ve/veya D vitamini sterollerine başlayınız veya bunları artırınız. diyalizat kalsiyum konsantrasyonunu artırınız. PARSABİV®'i son uygulanan dozdan 5 mg daha düşük dozda yeniden başlatınız. Hastanın son uygulanan dozu 2,5 mg veya 5 mg ise, düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyleri ≥ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) olduğunda ve hipokalsemi semptomları (varsa) düzeldiğinde 2,5 mg dozuyla yeniden başlatınız.

* Toplam kalsiyum, Roche modüler analiz cihazı kullanılarak ölçülür. Albümin seviyeleri için < 4,0 g/dL düzeltilmiş Ca (mg/dL) = Total Ca (mg/dL) + (4 - albümin [g/dL])*0,8.

Sinakalsetten PARSABİV®'e geçiş

Sinakalset bırakıldıktan en az 7 gün sonra PARSABİV® başlanmalıdır ve PARSABİV® tedavisinin başlangıç dozu 5 mg olmalıdır. PARSABİV® başlanmadan önce düzeltilmiş serum kalsiyum düzeyinin, normal aralığın alt sınırında veya üzerinde olduğundan emin olunmalıdır (bkz. Bölüm 5.1).

Uygulama şekli:

PARSABİV® seyreltilmemelidir.

Parenteral tıbbi ürünler uygulamadan önce partikül madde veya renk değişimine karşı çıplak gözle incelenmelidir.

PARSABİV®, hemodiyaliz tedavisinin sonunda yıkama sırasında veya yıkamadan sonra intravenöz olarak diyaliz devresinin venöz hattına uygulanır. Yıkama sırasında verildiğinde, yıkama hacminin en az 150 mL'si enjeksiyondan sonra uygulanmalıdır. Yıkama tamamlanmış ve PARSABİV® uygulanmamışsa, en az 10 mL salin yıkama hacmi uygulandıktan sonra intravenöz olarak uygulanabilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Orta dereceli ile şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda etelkasetidinin özel farmakokinetik çalışmaları gerçekleştirilmemiştir. Etelkasetidin farmakokinetiği hemodiyaliz

uygulanan KBH olan hastalarda karakterize edilmiştir. Etkelsetid hemodiyaliz uygulanan KBH olan hastalarda kullanıma yöneliktir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda özel çalışma gerçekleştirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşından küçük çocuklarda ve ergenlerde etelksetidin güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalar için dozaj önerileri yetişkin hastalarla aynıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin madde veya bölüm 6.1’de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılık.

Düzeltilmiş serum kalsiyumu normal aralığın alt sınırından daha düşük ise PARSABİV® başlanmamalıdır. (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4)

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipokalsemi

Düzeltilmiş serum kalsiyumu normal aralığın alt sınırından daha düşük olan hastalarda PARSABİV® tedavisi başlanmamalıdır (bkz. Bölüm 4.3).

Hipokalseminin olası belirtileri parestezi, miyalji, kas spazmı ve nöbetleri içerir.

Etelksetid serum kalsiyumunu düşürdüğünden, hastalara hipokalsemi semptomları yaşamaları durumunda tıbbi yardım almaları önerilmelidir ve hastalar hipokalseminin oluşması ihtimaline karşı izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2). Serum kalsiyum düzeyleri PARSABİV® tedavisi başlanmadan önce, başlandıktan veya doz ayarlamasından sonra 1 hafta içinde ve tedavi sırasında 4 haftada bir ölçülmelidir. Düzeltilmiş serum kalsiyum düzeylerinde klinik olarak anlamlı düşüşler meydana gelirse, serum kalsiyum düzeylerini artırmaya yönelik adımlar atılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2).

Ventriküler aritmi ve hipokalsemiye sekonder QT uzaması

Serum kalsiyumundaki düşüşler QT aralığını uzatarak potansiyel olarak ventriküler aritmiye yol açabilir (bkz. Bölüm 4.8). Konjenital uzun QT sendromu, daha önceki QT uzaması hikayesi, ailede uzun QT sendromu veya ani kardiyak ölüm hikayesi ve PARSABİV® ile tedavi edilirken hastayı QT uzaması ve ventriküler aritmiye yatkın hale getiren başka bozuklukların olduğu hastalarda serum kalsiyum düzeyleri yakından izlenmelidir.

Konvülsiyonlar

PARSABİV® ile tedavi edilen hastalarda nöbet vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Serum kalsiyum düzeylerindeki önemli düşüşler nedeniyle nöbet eşiği düşebilir. Konvülsiyon

hikayesi olan hastalarda PARSABİV® ile tedavi sırasında serum kalsiyum düzeyleri yakından izlenmelidir.

Kalp yetmezliğinin kötüleşmesi

Miyokard performansında azalma, hipotansiyon ve konjestif kalp yetmezliği (KKY) serum kalsiyum düzeylerindeki önemli düşüşler ile ilişkili olabilir. PARSABİV® ile tedavi sırasında serum kalsiyum düzeyinde azalmalar olabileceğinden konjestif kalp yetmezliği hikayesi olan hastalarda serum kalsiyum düzeyleri izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Üst Gastrointestinal Kanama

Klinik çalışmalarda, 1,253 hasta yılı maruziyet ile PARSABİV® ile tedavi edilen iki hastada ölüm anında üst gastrointestinal (Gİ) kanama görülmüştür. 384 hasta yılı maruziyette kontrol grubundaki hiçbir hastada ölüm sırasında üst Gİ kanama ortaya çıkmamıştır. Bu hastalarda Gİ kanamanın tam nedeni bilinmemektedir ve bu olguların PARSABİV® ile bağlantılı olup olmadığını belirleyecek sayıda olgu bulunmamaktadır.

Üst Gİ kanama için risk faktörleri taşıyan hastalarda (bilinen gastrit, özofajit, ülser ya da şiddetli kusma gibi) PARSABİV® tedavisi uygulanırken Gİ kanama riski artabilir. PARSABİV® tedavisi sırasında görülen Gİ kanama ve ülserasyon belirtileri ve semptomlarının yanı sıra PARSABİV® ile ilişkilendirilen bulantı ve kusma gibi Gİ advers etkilerinin (bkz. Bölüm 4.8) kötüleşmesi açısından hastalar gözlenmelidir. Şüphelenilen tüm Gİ kanama olayları acilen değerlendirilmeli ve tedavi edilmelidir.

Diğer tıbbi ürünlerle birlikte uygulama

Serum kalsiyumunu azalttığı bilinen başka tıbbi ürünler alan hastalarda PARSABİV®'i dikkatle uygulayınız. Serum kalsiyumunu yakından izleyiniz (bkz. Bölüm 4.5).

PARSABİV® alan hastalara sinakalset verilmemelidir. Eşzamanlı uygulama şiddetli hipokalsemiyle sonuçlanabilir.

Adinamik kemik

PTH düzeyleri kronik olarak 100 pg/mL düzeyinin altına baskılanırsa adinamik kemik gelişebilir. PTH düzeyleri önerilen hedef aralığın altına düşerse, D vitamini sterolleri ve/veya PARSABİV® dozu azaltılmalı veya tedavi kesilmelidir. Tedavi kesildikten sonra, PTH'yi hedef aralıkta tutmak üzere daha düşük dozda bir tedaviye devam edilebilir (bkz. Bölüm 4.2).

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda, 6 aya kadar PARSABİV® ile tedavi edilen SHPT hastalarının %7,1'i bağlayıcı antikolar açısından pozitif test sonucu vermiştir. Bu hastaların %80,3'ünde önceden var olan antikolar bulunmaktadır. Önceden var olan veya gelişen anti-etelkasetid antikolarıyla ilişkili hiçbir değişen farmakokinetik profil, klinik yanıt veya güvenlik profili bulgusu bulunmamaktadır. Klinik olarak anlamlı bir etkiyle anti-etelkasetid antikolarının oluşumundan şüpheleniliyorsa, antikor testlerini görüşmek için firmamız ile irtibata geçiniz. İletişim bilgileri kullanma talimatı bölüm 5'te verilmiştir.

Bilinen etkiye sahip yardımcı madde

Bu tıbbi ürün, her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder, yani esasında "sodyum içermez" olarak kabul edilebilir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir. Etelkalsetid ile bilinen farmakokinetik etkileşim riski bulunmamaktadır.

In vitro, etelkalsetid CYP450 enzimlerini inhibe etmemiş veya indüklememiştir ve kendisi CYP450 enzimleri tarafından metabolizma için substrat değildir. *In vitro*, etelkalsetid dışarı akış ve alım taşıyıcı proteinlerinin substratı değildir ve etelkalsetid yaygın taşıyıcı proteinlerin inhibitörü değildir.

Serum kalsiyumunu düşürdüğü bilinen diğer tıbbi ürünler ve PARSABİV®'in eş zamanlı uygulaması hipokalsemi riskinde artışa yol açabilir (bkz. Bölüm 4.4). PARSABİV® alan hastalara sinakalset verilmemelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

PARSABİV® için özel popülasyonlarda hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

PARSABİV® için pediyatrik hastalarda hiçbir etkileşim çalışması yürütülmemiştir.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Etelkalsetidin çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

Gebelik dönemi

Etelkalsetidin gebe kadınlarda kullanılmasına ilişkin bilgi yoktur veya bilgiler sınırlıdır. Hayvan çalışmaları üreme toksisitesine ilişkin doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri olduğunu göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3). Önlem olarak, PARSABİV® gebelik sırasında kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Etelkalsetidin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Sıçanlar üzerinde yapılan çalışmalar, etelkalsetidin sütle atıldığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3).

Emzirmenin yenidoğan/infant üzerindeki riski göz ardı edilemez. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da PARSABİV® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve PARSABİV® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Etelkalsetidin insan fertilitesi üzerindeki etkilerine dair hiçbir veri yoktur. Hayvan çalışmaları fertiliteye ilişkin doğrudan veya dolaylı zararlı etkileri göstermemektedir (bkz. Bölüm 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

PARSABİV®'in araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde bilinen etkisi yoktur veya bu etki göz ardı edilebilir düzeydedir. Bununla birlikte, hipokalseminin belli potansiyel belirtileri araç ve makine kullanma yeteneğini etkileyebilir (bkz. Bölüm 4.4).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

PARSABİV® ile görülen en yaygın yan etkiler kan kalsiyumunda azalma, kas spazmları, ishal, bulantı ve kusmadır. Etkiler hastaların çoğunda hafif ile orta şiddette ve geçici nitelikte olmuştur. İstenmeyen etkiler nedeniyle tedavinin kesilmesi çoğunlukla düşük kan kalsiyumu, bulantı ve kusma nedeniyle olmuştur.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Advers reaksiyonların insidansı, sistem organ sınıfları ve sıklık esas alınarak aşağıda listelenmiştir. Sıklık şu şekilde tanımlanır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 1. Kontrollü klinik çalışmalardan ve pazarlama sonrası deneyimden elde edilen advers reaksiyonlar

MedDRA sistem organ sınıfı	Sıklık kategorisi	Advers reaksiyonlar
Bağışıklık sistemi hastalıkları	Bilinmiyor	Aşırı duyarlılık reaksiyonları (anaflaksi dahil)
Metabolizma ve beslenme hastalıkları	Çok yaygın	Kan kalsiyumunda azalma ^{1,4}
	Yaygın	Hipokalsemi ^{1,5} Hiperkalemi ² Hipofosfatemi
Sinir sistemi hastalıkları	Yaygın	Baş ağrısı Parestezi ³
	Yaygın olmayan	Konvülsiyonlar ⁶
Kardiyak hastalıklar	Yaygın	Kalp yetmezliğinin kötüleşmesi ¹ QT uzaması ¹
Vasküler hastalıklar	Yaygın	Hipotansiyon
Gastrointestinal hastalıklar	Çok yaygın	Bulantı Kusma İshal
Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	Çok yaygın	Kas spazmları
	Yaygın	Miyalji

¹ Bkz. Bölüm Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı.

² Hiperkalemi, hiperkalemi ve kan potasyumu artışı tercih edilen terimlerini içerir.

³ Parestezi, parestezi ve hipoestezi tercih edilen terimlerini içerir.

⁴ Kalsiyumda 7,5 mg/dL'nin (1,88 mmol/L) altına asemptomatik düşüşler veya serum düzeltilmiş Ca'da 7,5 ve < 8,3 mg/dL (1,88 and < 2,08 mmol/L) arası klinik olarak anlamlı asemptomatik düşüşler (tıbbi tedavi gerektiren).

⁵ Serum düzeltilmiş Ca'da < 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) semptomatik düşüşler.

⁶ Bkz. Bölüm 4.4.

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Hipokalsemi

Çoğu asemptomatik kan kalsiyumunda azalma ve semptomatik hipokalsemi olayı hafif ile orta şiddette olmuştur. Birleştirilmiş plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo grubundaki hastalara kıyasla PARSABİV® grubunda daha yüksek oranda hastada en az bir düzeltilmiş serum Ca değeri < 7,0 mg/dL (1,75 mmol/L) (%7,6 PARSABİV®; %3,1 plasebo), < 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) (%27,1 PARSABİV®; %5,5 plasebo) ve < 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) (%78,6 PARSABİV®; %19,4 plasebo) gelişmiştir. Bu çalışmalarda, PARSABİV® grubundaki hastaların %1'i ve plasebo grubundaki hastaların %0'ı düşük serum kalsiyumu advers olayı nedeniyle tedaviyi bırakmıştır. Hipokalseminin potansiyel belirtileri ve serum kalsiyumunun izlenmesi hakkında daha fazla bilgi için lütfen sırasıyla Bölüm 4.4 ve 4.2'ye bakınız.

Hipokalsemiye sekonder QTc uzaması

Birleştirilmiş plasebo kontrollü çalışmalarda, plasebo grubundaki hastalara kıyasla PARSABİV® grubunda daha yüksek hasta yüzdesinde QTcF aralığında başlangıca göre > 60 milisaniye maksimum artış yaşanmıştır (%1,2 PARSABİV®; %0 plasebo). PARSABİV® ve plasebo gruplarında hastalarda maksimum başlangıç sonrası diyaliz öncesi QTcF > 500 milisaniye insidansı sırasıyla %4,8 ve %1,9 olmuştur.

Kalp yetmezliğinin kötüleşmesi

Birleştirilmiş plasebo kontrollü çalışmalarda, hastaneye yatırılmayı gerektiren doğrulanmış KKY olaylarının gönüllülerdeki insidansı plasebo grubundaki %1,2'ye kıyasla PARSABİV® tedavi grubunda %2,2 olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

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

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Etelkalsetidin doz aşımı klinik semptomlar ile veya klinik semptomlar olmadan hipokalsemiye yol açabilir ve tedavi gerektirebilir. Doz aşımı durumunda serum kalsiyumu kontrol edilmeli ve hastalar hipokalsemi semptomları açısından izlenmeli (bkz. Bölüm 4.4) ve uygun önlemler alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). PARSABİV® diyalizle temizlenmekle birlikte, hemodiyaliz doz aşımının tedavisi olarak araştırılmamıştır. Klinik araştırmalarda hemodiyaliz

alan hastalara diyaliz sonunda en fazla tek doz 60 mg ve haftada 3 kez en fazla 22,5 mg çoklu doz güvenli bir şekilde uygulanmıştır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Kalsiyum homeostazi, anti-paratiroid ajanlar.
ATC kodu: H05BX04

Etki mekanizması

Paratiroid bezinin şef hücresinin yüzeyindeki kalsiyumu algılayan reseptör PTH salgılamasının temel düzenleyicisidir. Etelkalsetid, kalsiyumu algılayan reseptöre bağlanarak ve aktive ederek PTH salgısını azaltan bir sentetik peptid kalsimimetik ajandır. PTH'de düşüş serum kalsiyumu ve fosfat düzeylerinde eş zamanlı bir azalmayla ilişkilidir.

Farmakodinamik etkiler

5 mg etelkalsetidin tek bir intravenöz bolus uygulamasının ardından doz sonrası PTH düzeyleri temel seviyesine dönmeden önce 30 dakika içinde ve en fazla 1 saatliğine hızla düşmüştür. PTH'deki düşüşün derecesi ve süresi artan dozla birlikte artmıştır. PTH düzeylerindeki düşüş hemodiyaliz hastalarında plazma etelkalsetid konsantrasyonlarıyla ilişkilidir. PTH düzeylerini düşürücü etkisi, etelkalsetidin haftada 3 kez intravenöz bolus yoluyla uygulandığı 6 aylık dozlama dönemi boyunca korunmuştur.

Klinik etkililik ve güvenlilik

Plasebo kontrollü çalışmalar

Haftada 3 kez hemodiyaliz alan SHPT görülen kronik böbrek hastalarında 6 aylık, çift kör, plasebo kontrollü iki klinik çalışma yapılmıştır (n = 1.023). Hastalara hemodiyaliz sonunda haftada 3 kez 5 mg başlangıç dozunda PARSABİV® veya plasebo uygulanmış ve ≤ 300 pg/mL hedef PTH düzeyine ulaşmak üzere 17. haftaya kadar 4 haftada bir maksimum haftada 3 kez 15 mg düzeyine kadar titre edilmiştir. Etkililik değerlendirme periyodu (EDP) boyunca medyan ortalama haftalık PARSABİV® dozu 20,4 mg olmuştur (uygulama başına 6,8 mg). Tarama PTH düzeyleri daha düşük olan hastalar tipik olarak daha düşük dozlar gerektirmiştir (tarama PTH düzeyleri < 600 pg/mL, 600 ile ≤ 1.000 pg/mL ve > 1.000 pg/mL olan hastalar için sırasıyla 15,0 mg, 21,4 mg, 27,1 mg medyan ortalama haftalık dozlar). Hastaların diyalizat kalsiyum konsantrasyonları $\geq 2,25$ meq/L'de tutulmalıdır.

Her çalışmadaki birincil sonlanım noktası, EDP boyunca (EDP, 20. ile 27. haftalar olarak tanımlanır) PTH'de başlangıca göre $> \%30$ düşüş olan hastaların oranı olmuştur. İkincil sonlanım noktaları EDP sırasında ortalama PTH ≤ 300 pg/mL olan hastaların oranı ve EDP sırasında PTH, düzeltilmiş serum Ca, fosfat ve kalsiyum fosfat ürünü (Ca x P) için başlangıca göre yüzde değişikliği olmuştur.

Her çalışmada demografik özellikler ve başlangıç özellikleri iki grup arasında benzer olmuştur. 2 farklı çalışmada yer alan hastaların yaş ortalaması 58,2'dir (aralık 21-93'dür). 2 farklı çalışmada ortalama (SE) başlangıç PTH konsantrasyonları PARSABİV® ve plasebo

grupları için sırasıyla 846,9 (21,8) pg/mL ve 835,9 (21,0) pg/mL olmuştur ve her iki çalışmaya kaydedilen gönüllülerin yaklaşık %21'inin başlangıç PTH düzeyi > 1.000 pg/mL'dir. Çalışmaya giriş öncesinde ortalama hemodiyaliz süresi 5,4 yıldır ve hastaların %68'i çalışmaya girişte D vitamini sterolleri ve %83'ü fosfat bağlayıcılar almaktadır.

Her iki çalışma da PARSABİV®'in PTH'yi azalttığını ve kalsiyum, fosfat ve Ca x P'yi düşürdüğünü ortaya koymuştur. Tüm birincil ve ikincil sonlanım noktalarının sonuçları istatistiksel olarak anlamlı olmuş ve sonuçlar Tablo 2'de gösterildiği üzere her iki çalışmada da tutarlı olmuştur.

Tablo 2. 6 aylık plasebo kontrollü çalışmalarda PARSABİV®'nin PTH, düzeltilmiş serum kalsiyumu, fosfat ve Ca x P üzerindeki etkileri

	Çalışma 1		Çalışma 2	
	PARSABİV® (N = 254)	Plasebo (N = 254)	PARSABİV® (N = 255)	Plasebo (N = 260)
PTH				
EDP sırasında PTH'de > %30 düşüş olan hastalar, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
EDP sırasında PTH ≤ 300 pg/mL olan hastalar, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
EDP sırasında ortalama yüzde değişikliği, % (SE)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)
Düzeltilmiş serum kalsiyumu				
EDP sırasında ortalama yüzde değişikliği, % (SE)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Fosfat				
EDP sırasında ortalama yüzde değişikliği, % (SE)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)
Ca x P				
EDP sırasında ortalama yüzde değişikliği, % (SE)	-14,34 (2,06) ^a	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) ^a	-1,06 (1,42)

^a plaseboya kıyasla p < 0,001

^b plaseboya kıyasla p = 0,003

PARSABİV® başlangıç PTH düzeyi, diyaliz süresi veya hastaların D vitamini sterolleri alıp almadığından bağımsız olarak PTH'yi düşürmüştür. Tarama sırasında PTH düzeyleri düşük olan hastaların EDP boyunca PTH ≤ 300 pg/mL'ye erişmesi daha olasıdır.

PARSABİV® çalışma sonunda (27. hafta) plasebo ile karşılaştırıldığında kemik metabolizması belirteçlerinde (kemiğe özgü alkalın fosfataz ve tip I kollajen c-telopeptid) ve fibroblast büyüme faktörü 23'te (keşfedici sonlanım noktaları) düşüşler ile ilişkilendirilmiştir.

Aktif kontrollü çalışmalar

6 aylık, çift kör, aktif kontrollü çalışmada hemodiyaliz alan SHPT görülen 683 kronik böbrek hastasında PARSABİV®'in etkililiği ve güvenliliği sinakalset ile karşılaştırılmıştır. PARSABİV® dozlama rejimi, plasebo kontrollü çalışmalarda kullanılan rejim ile benzerdir (5 mg başlangıç dozu, maksimum haftada 3 kez 15 mg olacak şekilde 2,5 mg ile 5 mg'lık artışlarla 4 haftada bir titre edilmiştir). Sinakalset başlangıç dozu, sinakalset ürün bilgisi izlenerek günlük maksimum doz 180 mg olacak şekilde 30 mg'lık artışlarla ya da son üst titrasyon olan 60 mg ile 4 haftada bir titre edilen günlük 30 mg olmuştur. EDP sırasında medyan ortalama haftalık PARSABİV® dozu 15,0 mg (uygulama başına 5,0 mg) ve ortalama

haftalık sinakalset dozu 360,0 mg (uygulama başına 51,4 mg) olmuştur. Birincil sonlanım noktası, EDP sırasında (20. ile 27. haftalar) ortalama PTH'de başlangıca göre > %30 düşüş olan hastaların oranı için eşit etkililiktir. Kilit ikincil sonlanım noktaları EDP sırasında ortalama PTH'de başlangıca göre > %50 ve > %30 düşüş olan hastaların oranı ve daha sonra üstünlük için test edilen ilk 8 hafta içinde haftada kusma veya bulantı yaşanan ortalama gün sayısıdır. Ortalama (SE) başlangıç PTH konsantrasyonları PARSABİV® ve sinakalset grupları için 1.092,12 (33,8) ve 1.138,71 (38,2) pg/mL olmuştur. Demografik özellikler ve diğer başlangıç özellikleri plasebo kontrollü çalışmalarla benzer olmuştur.

PARSABİV® birincil sonlanım noktası için sinakalset ile eşit etkililik göstermiş ve EDP sırasında ortalama PTH'de başlangıca göre > %30 düşüş elde eden hastaların oranı (%68,2 PARSABİV® ve %57,7 sinakalset; p = 0,004) ve EDP sırasında ortalama PTH'de başlangıca göre > % 50 düşüş elde eden hastaların oranı (%52,4 PARSABİV® ve %40,2 sinakalset; p = 0,001) ikincil sonlanım noktaları açısından sinakalsetten üstün olmuştur. İlk 8 hafta içinde hafta başına kusma veya bulantı görülen ortalama gün sayısını değerlendiren ikincil sonlanım noktası açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir.

“Switch çalışması”

Hastalar sinakalsetten PARSABİV®'e geçirildiğinde düzeltilmiş serum kalsiyumu düzeylerindeki değişikliklerin değerlendirildiği bir çalışmadan elde edilen sonuçlar düzeltilmiş serum kalsiyumunun $\geq 8,3$ mg/dL olması koşuluyla, sinakalset bırakıldıktan 7 gün sonra PARSABİV® ile tedavinin 5 mg başlangıç dozunda güvenli bir şekilde başlatılabileceğini ortaya koymuştur (2,08 mmol/L).

Açık etiketli uzatma çalışması

PARSABİV®'in uzun süreli güvenliliği ve etkililiğini karakterize etmek amacıyla KBH olan ve hemodiyaliz alan 891 SHPT hastasında yukarıda açıklanan plasebo kontrollü ve “geçiş” çalışmaları için 52 haftalık, tek kollu bir uzatma çalışması yapılmıştır. Tüm gönüllüler haftada 3 kez 5 mg başlangıç dozunda PARSABİV® almıştır. PARSABİV® dozu, serum düzeltilmiş Ca konsantrasyonları korunurken ≤ 300 pg/mL hedef PTH düzeylerine ulaşmak üzere 5, 9, 17, 25, 33, 41 ve 49. haftalarda maksimum 15 mg dozuna kadar titre edilebilir.

52 haftanın sonunda, PARSABİV® herhangi yeni bir güvenlilik bulgusuyla ilişkilendirilmemiştir ve hastaların 2/3'ünde diyaliz öncesi PTH'de başlangıca göre > %30 düşüş ile kanıtlandığı üzere tedavi etkisinin sürdürüldüğü ortaya konmuştur. Ayrıca, PARSABİV® hastaların %50'sinden fazlasında diyaliz öncesi PTH'yi ≤ 300 pg/mL'ye düşürmüş ve ortalama PTH, düzeltilmiş Ca, düzeltilmiş Ca x P ve fosfat düzeylerinde başlangıca göre azalmalar sağlamıştır.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim

PARSABİV® için amaçlanan klinik yol intravenöz uygulamadır; bu nedenle, intravenöz dışı yolla uygulama sonrasında absorpsiyonun kinetiği araştırılmamıştır. Karsinojenisite ve seçilen farmakoloji çalışmaları için, PARSABİV® bu modellerde günlük intravenöz dozlamının uzun

süreler uygulanmasının teknik zorlukları nedeniyle subkütan yolla uygulanmıştır; bununla birlikte, subkütan absorpsiyon kinetiğinin analizi yapılmamıştır.

Dağılım

Popülasyon farmakokinetik modelinde, kararlı durumdaki dağılım hacmi yaklaşık 796 L olmuştur. Etelkalsetid ağırlıklı olarak tersine çevrilebilir kovalent bağlanma ile plazma albüminine bağlanır. Bağlanmamış fraksiyon oranı 0,53 olan etelkalsetidin plazma proteinlerine kovalent dışı bağlanması düşüktür. Kan:plazma oranı [¹⁴C]-etelkalsetid konsantrasyonları yaklaşık 0,6'dır.

Biyotransformasyon

Etelkalsetid CYP450 enzimleri tarafından metabolize edilmez. Etelkalsetid ağırlıklı serum albümini ile konjugat oluşturmak üzere, endojen tioller ile tersine çevrilebilir disülfür değişimi yoluyla kanda biyolojik olarak dönüşür. Biyodönüşüm ürünlerinin plazma maruziyeti etelkalsetidinkinden yaklaşık 5 kat daha yüksek olmuştur ve konsantrasyon-zaman seyri etelkalsetid ile benzerdir. Baskın biyodönüşüm ürünü (albümine bağlı) *in vitro* minimum düzeyde aktif olmuştur.

Eliminasyon

Hemodiyaliz seansı sonunda haftada 3 kez intravenöz uygulama 3 ile 5 günlük etkili bir yarı ömür ile sonuçlanmıştır. Etelkalsetid böbrek fonksiyonu normal olan gönüllülerde hızla atılmış, hemodiyaliz gerektiren kronik böbrek hastalarında ağırlıklı olarak hemodiyaliz ile elimine edilmiştir. Etelkalsetid, 7,66 L/saat hemodiyaliz klerens değeriyle etkili bir şekilde uzaklaştırılmıştır. Hemodiyaliz alan sekonder HPT olan kronik böbrek hastalarında tek bir radyoaktif işaretli etelkalsetid dozunun ardından 175 günlük toplama döneminde dozlanan [¹⁴C]-etelkalsetidin yaklaşık %60'ı diyalizatta ortaya çıkmış ve yaklaşık %7'si idrar ve dışkıda saptanmıştır. Hasta popülasyonunda sistem klerensinin gönüllüler arası değişkenliği yaklaşık %70'tir.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum

Etelkalsetidin farmakokinetiği doğrusaldır ve hemodiyaliz alan sekonder HPT'li kronik böbrek hastalarında tek (5 ile 60 mg) ve çoklu intravenöz dozlarının (2,5 ile 20 mg) ardından zaman içinde değişmez. Kronik böbrek hastalarında her 3 ile 4 saatlik hemodiyaliz seansının sonunda haftada 3 kez intravenöz dozlamamanın ardından etelkalsetid plazma düzeyleri dozlamadan 4 hafta sonra 2 ile 3 kat gözlenen birikim oranı ile kararlı duruma yakın düzeye ulaşmıştır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Hafif ile orta şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda etelkalsetid ile spesifik farmakokinetik çalışmaları yapılmamıştır. Etelkalsetidin farmakokinetiği hemodiyaliz alan kronik böbrek hastalarında karakterize edilmiştir. Etelkalsetid hemodiyaliz alan kronik böbrek hastalarında kullanıma yöneliktir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda spesifik bir çalışma yapılmamıştır.

Vücut ağırlığı, cinsiyet, yaş, ırk:

Araştırılan yetişkin hastalarda vücut ağırlığı, cinsiyet, yaş veya ırkla ilgili farmakokinetik farklar gözlenmemiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvan çalışmalarında, klinik maruziyet düzeylerinde kanda PTH ve kalsiyum düşüşünün beklenen farmakolojik etkisi gözlenmiştir. Klinik maruziyet seviyelerinde titreme, konvülsiyonlar ve stresle ilişkili bulgulara bağlı olarak serum kalsiyumunda azalma gözlenmiştir. Tüm etkiler tedavinin kesilmesiyle geri döndürülebilir olmuştur.

Etelkalsetid bazı bakteri suşlarında (Ames) mutajenik olmuştur, bununla birlikte, *in vitro* ve *in vivo* memeli genotoksosite testlerinde genotoksik olmadığından insanlarda genotoksik olmadığı kabul edilmektedir. Fare ve sıçan karsinogenite çalışmalarında, 0,4 kata kadar klinik maruziyet düzeylerindeki maruziyette etelkalsetid ile ilgili tümörler görülmemiştir.

Etelkalsetid, haftada üç kez 15 mg etelkalsetid alan hastalardan elde edilen klinik maruziyet düzeylerinden 1,8 kata kadar yüksek maruziyet düzeylerinde sıçanlara uygulandığında erkek veya dişi fertilitesi üzerinde etki görülmemiştir.

Organojenez sırasında 1,8 ile 4,3 kat klinik maruziyet düzeylerine maruz bırakılan sıçanlarda ve tavşanlarda embriyo-fetüs gelişimi üzerinde etki görülmemiştir. Sıçanlardaki doğum öncesi ve doğum sonrası gelişim çalışmasında 1,8 kat klinik maruziyet düzeylerinde maternal toksisiteler olarak hipokalsemi, titreme ve vücut ağırlığı ve gıda tüketiminde düşüşler ile ilişkili olarak perinatal yavru mortalitesinde minimum düzeyde artış, doğumda gecikme ve doğum sonrası büyümede geçici düşüşler olmuştur.

Sıçanlardaki çalışmalar [¹⁴C]-etelkalsetidin plazmaya benzer konsantrasyonlarda süte geçtiğini göstermiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sodyum klorür
Süksinik asit
Enjeksiyonluk su
Hidroklorik asit (pH ayarlaması için)
Sodyum hidroksit (pH ayarlaması için)

6.2 Geçimsizlikler

Bu tıbbi ürün diğer tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

24 ay.

Buzdolabından çıkarıldığında:

- PARSABİV® özel bir saklama gerektirmez ve orijinal kutusunda saklanırsa 7 gün içinde kullanılmalıdır.
- PARSABİV® orijinal kutusundan çıkarılırsa 4 saat içinde kullanılmalı ve doğrudan güneş ışığına maruz bırakılmamalıdır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

2°C – 8°C arasında buzdolabında saklayınız.

Flakonu ışıktan korumak için orijinal ambalajında muhafaza ediniz.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Tıpalı (fluoropolimer lamine elastomerik) ve geçmeli toz kapağı olan alüminyum mühürlü tek kullanımlık flakon (tip I cam). Her flakon 1 mL enjeksiyonluk çözelti içerir.

Ambalaj büyüklüğü: 1, 6 ve 12 flakon.

Tüm ambalaj boyutları pazarlanmayabilir.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tek kullanımlıktır.

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

7. RUHSAT SAHİBİ

Amgen İlaç Tic. Ltd. Şti.

İş Kuleleri, Levent Mah., Meltem Sok.

No: 10 Kule: 2 Kat: 25

4. Levent, Beşiktaş, İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI

2019/170

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.03.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ