

**ЗАТВЕРДЖЕНО**  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
20.11.2018 № 2144  
Ресстраційне посвідчення  
№ UA/17068/01/01

**ЗМІНИ ВНЕСЕНО**  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
20.08.2021 № 1768

**ІНСТРУКЦІЯ**  
для медичного застосування лікарського засобу

**ПАРСАБІВ™**  
**(PARSABIV®)**

**Склад:**

*діюча речовина:* етелкальцетид;

Парсабів, 2,5 мг, розчин для ін'єкцій

1 флакон містить 2,5 мг етелкальцетиду (у формі гідрохлориду) в 0,5 мл розчину.

1 мл містить 5 мг етелкальцетиду.

Парсабів, 5 мг, розчин для ін'єкцій

1 флакон містить 5 мг етелкальцетиду (у формі гідрохлориду) в 1 мл розчину.

1 мл містить 5 мг етелкальцетиду.

Парсабів, 10 мг, розчин для ін'єкцій

1 флакон містить 10 мг етелкальцетиду (у формі гідрохлориду) в 2 мл розчину.

1 мл містить 5 мг етелкальцетиду.

*допоміжні речовини:* натрію хлорид, бурштинова кислота, вода для ін'єкцій, соляна кислота (для коригування рН), натрію гідроксид (для коригування рН).

**Лікарська форма.**

Розчин для ін'єкцій.

*Основні фізико-хімічні властивості:* прозорий безбарвний розчин.

**Фармакотерапевтична група.**

Регулятори кальцієвого гомеостазу, антипаратиреоїдні засоби.

Код АТХ N05BX04.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакодинаміка.*

Механізм дії

Кальційчутливі рецептори, що знаходяться на поверхні головних клітин паращитовидної залози, є основними регуляторами секреції паратиреоїдного гормону (ПТГ). Етелкальцетид є синтетичним пептидом, що чинить кальційміметичну дію, що знижує рівень ПТГ шляхом зв'язування та активації кальційчутливих рецепторів. Зниження рівня ПТГ супроводжується зниженням вмісту кальцію та фосфатів у сироватці крові.

*Фармакодинамічні властивості*

Після однократного внутрішньовенного (в/в) болюсного введення 5 мг етелкальцетиду відбувається швидке зниження концентрації ПТГ протягом 30 хвилин після введення дози, зі збереженням максимально низьких рівнів протягом однієї години, перш ніж повернутися до вихідного рівня. Ступінь і тривалість зниження рівня ПТГ посилюються зі збільшенням дози.



У пацієнтів, які перебувають на гемодіалізі, зниження концентрації ПТГ корелює із концентрацією етелкальцетиду в плазмі крові. При в/в болусному введенні етелкальцетиду 3 рази на тиждень зниження концентрації ПТГ зберігалось протягом 6 місяців терапії.

#### *Клінічна ефективність та безпека*

##### Плацебо-контрольовані дослідження

Лікарський засіб у пацієнтів з вторинним гіперпаратиреозом (ГПТ) на фоні хронічної ниркової недостатності (ХНН), що перебували на гемодіалізі 3 рази на тиждень (n = 1023), оцінювався в двох 6-місячних багатоцентрових рандомізованих подвійно сліпих плацебо-контрольованих дослідженнях. Пацієнти отримували Парсабів або плацебо у початковій дозі 5 мг 3 рази на тиждень в кінці гемодіалізу, з підвищенням дози кожні 4 тижні до 17-го тижня до максимальної дози 15 мг 3 рази на тиждень для досягнення цільового рівня ПТГ  $\leq 300$  пг/мл. Медіанна середньотижнева доза Парсабіву протягом періоду оцінки ефективності (ЕАР) становила 20,4 мг (6,8 мг на прийом). Пацієнтам з нижчою концентрацією ПТГ під час скринінгу зазвичай потрібні менші дози (медіанна середньотижнева доза 15,0 мг, 21,4 мг, 27,1 мг відповідно для пацієнтів із рівнем ПТГ під час скринінгу  $< 600$  пг/мл, від 600 до  $\leq 1000$  пг/мл та  $> 1000$  пг/мл). У пацієнтів підтримували концентрацію кальцію в діалізаті на рівні  $\geq 2,25$  мекв./л.

У кожному з досліджень первинна кінцева точка була представлена часткою пацієнтів, які досягли протягом періоду оцінки ефективності (ЕАР, визначений як тиждень від 20 до 27 включно) зниження концентрації ПТГ більш ніж на 30% в порівнянні з вихідним значенням. Вторинні кінцеві точки були представлені часткою пацієнтів із середнім рівнем ПТГ  $\leq 300$  пг/мл під час періоду оцінки ефективності, процентною зміною відносно вихідних рівнів під час періоду оцінки ефективності таких показників, як концентрація ПТГ, альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові, фосфатів та продуктів кальцію фосфату (Ca  $\times$  P).

Демографічні та вихідні характеристики обох груп в обох дослідженнях були схожими. Середній вік пацієнтів у 2-х дослідженнях становив 58,2 роки (від 21 до 93 років). Середні (стандартна помилка [SE]) вихідні концентрації ПТГ у 2-х дослідженнях становили 846,9 (21,8) пг/мл та 835,9 (21,0) пг/мл для груп прийому Парсабіву та плацебо відповідно, причому приблизно у 21% пацієнтів, включених у ці два дослідження, вихідний рівень ПТГ становив  $> 1000$  пг/мл. Середня тривалість гемодіалізу до включення в дослідження становила 5,4 років, причому 68% пацієнтів отримували стеролові форми вітаміну D під час включення до дослідження, причому 83% отримували препарати, що зв'язують фосфати.

В обох дослідженнях було продемонстровано, що Парсабів знижував концентрацію ПТГ на фоні зниження рівнів кальцію, фосфату та Ca  $\times$  P. Результати всіх первинних та вторинних кінцевих точок були статистично значущими та узгоджувались в обох дослідженнях, як показано у таблиці 1.

**Таблиця 1. Вплив Парсабіву на рівень ПТГ, альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові, фосфатів і продуктів Ca  $\times$  P у 6-місячних плацебо-контрольованих дослідженнях**

	Дослідження 1		Дослідження 2	
	Парсабів (N = 254)	Плацебо (N = 254)	Парсабів (N = 255)	Плацебо (N = 260)
<b>ПТГ</b>				
Пацієнти з $> 30\%$ зниженням рівня ПТГ під час ЕАР, n (%)	188 (74,0) <sup>a</sup>	21 (8,3)	192 (75,3) <sup>a</sup>	25 (9,6)
Пацієнти з рівнем ПТГ $\leq 300$ пг/мл під час ЕАР, n (%)	126 (49,6) <sup>a</sup>	13 (5,1)	136 (53,3) <sup>a</sup>	12 (4,6)
Середнє значення процентної зміни під час ЕАР, % (SE)	-55,11 (1,94) <sup>a</sup>	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) <sup>a</sup>	13,72 (2,50)
<b>Альбумін-коригований кальцій</b>				
Середнє значення процентної зміни під час ЕАР, % (SE)	-7,29 (0,53) <sup>a</sup>	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) <sup>a</sup>	0,58 (0,29)



	Дослідження 1		Дослідження 2	
	Парсабів (N = 254)	Плацебо (N = 254)	Парсабів (N = 255)	Плацебо (N = 260)
<b>Фосфат</b> Середнє значення процентної зміни під час ЕАР, % (SE)	-7,71 (2,16) <sup>b</sup>	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) <sup>a</sup>	-1,60 (1,42)
<b>Са × Р</b> Середнє значення процентної зміни під час ЕАР, % (SE)	-14,34 (2,06) <sup>a</sup>	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) <sup>a</sup>	-1,06 (1,42)

<sup>a</sup> p < 0,001 порівняно з плацебо

<sup>b</sup> p = 0,003 порівняно з плацебо

Парсабів викликав зниження концентрації ПТГ незалежно від його початкового значення, тривалості діалізу, а також застосування стеролових форм вітаміну D. Пацієнти з нижчим рівнем ПТГ під час скринінгу швидше досягали концентрації ПТГ  $\leq 300$  пг/мл під час ЕАР. У кінці дослідження (тиждень 27) прийом Парсабіву був пов'язаний зі зниженням маркерів кісткового метаболізму (кісткова лужна фосфатаза та с-телопептиду колагену 1-го типу) та фактора росту фібробластів 23 (пошукові кінцеві точки) у порівнянні з плацебо.

#### Дослідження з активним контролем

У 6-місячному подвійному сліпому дослідженні з активним контролем порівнювали ефективність та безпеку Парсабіву з цинакальцетом у 683 пацієнтів з вторинним ГПТ з ХНН, що перебувають на гемодіалізі. Режим дозування Парсабіву був подібним до режиму, що використовувався в плацебо-контрольованих дослідженнях (початкова доза 5 мг із підвищенням дози на 2,5-5 мг кожні 4 тижні до досягнення максимальної дози 15 мг 3 рази на тиждень). Початкова доза цинакальцету становила 30 мг на добу, з підвищенням дози на 30 мг або 60 мг кожні 4 тижні до досягнення максимальної дози 180 мг на добу при останньому титруванні відповідно до інструкції по застосуванню цинакальцету. Медіанна середньотижнева доза Парсабіву під час ЕАР становила 15,0 мг (5,0 мг на прийом), а цинакальцету — 360,0 мг (51,4 мг на прийом). Первинна кінцева точка представляла собою не меншу ефективність щодо частки пацієнтів, які досягли протягом періоду оцінки ефективності (тижні від 20 до 27) зниження середньої концентрації ПТГ на  $> 30\%$  у порівнянні з вихідним значенням. Основні вторинні кінцеві точки були представлені часткою пацієнтів, які досягли протягом періоду оцінки ефективності зниження середньої концентрації ПТГ на  $> 50\%$  та  $> 30\%$  порівняно з вихідним рівнем, та середньою кількістю днів з епізодами блювання або нудоти на тиждень протягом перших 8 тижнів, для дослідження в подальшому кращої ефективності. Середні (SE) вихідні концентрації ПТГ становили, відповідно, 1092,12 (33,8) та 1138,71 (38,2) пг/мл для груп Парсабіву та цинакальцету. Демографічні та інші вихідні характеристики були подібними до таких в плацебо-контрольованих дослідженнях.

Лікарський засіб Парсабів виявив не меншу ефективність порівняно з цинакальцетом щодо первинної кінцевої точки і продемонстрував кращу ефективність порівняно з цинакальцетом щодо вторинних кінцевих точок, представлених часткою пацієнтів, які досягли протягом ЕАР зниження середньої концентрації ПТГ на  $> 30\%$  (68,2% у групі Парсабіву порівняно з 57,7% в групі цинакальцету; p = 0,004); і часткою пацієнтів, які досягли протягом ЕАР зниження середньої концентрації ПТГ на  $> 50\%$  (52,4% у групі Парсабіву порівняно з 40,2% в групі цинакальцету; p = 0,001). Не спостерігалось статистично значущої різниці між двома групами для вторинної кінцевої точки, яка оцінює середню кількість днів із епізодами блювання або нудоти на тиждень протягом перших 8 тижнів.

#### Дослідження відповіді пацієнтів при переході з одного лікарського засобу на інший

Результати дослідження, в якому оцінювали зміни в рівнях альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові при переведенні пацієнтів із цинакальцету на Парсабів, показали, що лікування лікарським засобом Парсабів при початковій дозі 5 мг можна безпечно починати через 7 днів після відміни цинакальцету при концентрації альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові  $\geq 8,3$  мг/дл (2,08 ммоль/л).



### Відкрите додаткове дослідження

52-тижневе непорівняльне додаткове дослідження до плацебо-контрольованих досліджень та дослідження відповіді пацієнтів при переході з одного лікарського засобу на інший, описаних вище, проводилося для опису безпеки та ефективності Парсабіву при тривалому застосуванні у 891 пацієнта з вторинним ГПТ на фоні ХНН на гемодіалізі. Всі пацієнти отримували Парсабів у початковій дозі 5 мг 3 рази на тиждень. Дозу Парсабіву можна було підвищувати на тижнях 5, 9, 17, 25, 33, 41 і 49 до максимальної дози 15 мг для досягнення цільових рівнів ПТГ  $\leq 300$  пг/мл при збереженні концентрації кСа у сироватці крові.

Наприкінці 52 тижнів застосування Парсабіву не було виявлено жодних нових даних безпеки та спостерігалось збереження ефекту лікування, про що свідчить зниження рівня ПТГ до проведення діалізу на  $> 30\%$  у порівнянні з вихідним рівнем у 2 з 3 пацієнтів. Окрім того, терапія Парсабівом знижувала рівні ПТГ до проведення діалізу до  $\leq 300$  пг/мл у більш ніж 50% пацієнтів та знижувала середні рівні ПТГ, кСа, кСа  $\times$  Р та фосфату порівняно з вихідним рівнем.

### Діти

Європейське агентство з оцінки лікарських засобів відклало зобов'язання представляти результати досліджень Парсабіву в одній або декількох підгрупах педіатричної популяції при лікуванні гіперпаратиреозу (див. інформацію про застосування дітям в розділі «Спосіб застосування та дози»).

### Фармакокінетика.

#### Розподіл

У популяційній фармакокінетичній моделі об'єм розподілу в рівноважному стані становив приблизно 796 л. Етелкальцетид переважно зв'язується з альбуміном сироватки крові за допомогою оборотного ковалентного зв'язування. Здатність до нековалентного зв'язування з білками плазми у етелкальцетиду низька, а коефіцієнт незв'язаної фракції становить 0,53. Співвідношення між концентраціями [ $^{14}\text{C}$ ]-етелкальцетиду в крові і в плазмі крові становить приблизно 0,6.

#### Біотрансформація

Етелкальцетид не метаболізується ізоферментами системи цитохромів СYP450. У крові етелкальцетид піддається біотрансформації за допомогою оборотного дисульфідного обміну з ендogenous тіолами з переважним утворенням кон'югатів із сироватковим альбуміном. Експозиція продуктів біотрансформації в плазмі крові була приблизно в 5 разів вище, ніж експозиція етелкальцетиду, а профіль «концентрація-час» продуктів біотрансформації був порівнянний з профілем етелкальцетиду. Переважний продукт біотрансформації (зв'язаний з альбуміном) характеризувався мінімальною активністю *in vitro*.

#### Виведення

У результаті внутрішньовенного введення 3 рази на тиждень в кінці сеансу гемодіалізу ефективний період напіввиведення становив від 3 до 5 днів. Етелкальцетид швидко виводиться з організму у пацієнтів з нормальною функцією нирок, тоді як у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю, яким було потрібно проведення гемодіалізу, гемодіаліз ставав основним шляхом елімінації етелкальцетиду. Ефективне виведення етелкальцетиду відбувалося при кліренсі гемодіалізу 7,66 л/год. Після введення однієї дози етелкальцетиду, міченого радіоактивним ізотопом, пацієнтам з хронічною нирковою недостатністю та вторинним ГПТ, яким було потрібно проведення гемодіалізу, в діалізаті виявлено приблизно 60% [ $^{14}\text{C}$ ]-етелкальцетиду, а сумарно в сечі і калі — 7% протягом 175 днів періоду збору. Міжіндивідуальна варіабельність системного кліренсу у пацієнтів становить приблизно 70%.

#### Лінійність/нелінійність

У пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю та вторинним ГПТ, яким потрібне проведення гемодіалізу, фармакокінетика етелкальцетиду характеризувалася лінійністю і не змінювалася з часом як після в/в введення однієї дози (5–60 мг), так і після в/в введення повторних доз (2,5–20 мг). На тлі в/в введення 3 рази на тиждень у кінці 3–4-годинної процедури гемодіалізу концентрації етелкальцетиду в плазмі крові досягали практично рівноважного стану у пацієнтів з хронічною нирковою недостатністю через 4 тижні після початку лікування, при цьому спостережувалася кумуляція збільшувалася в 2–3 рази.





### Порушення функції нирок

Спеціальні фармакокінетичні дослідження щодо застосування етелкальцетиду у пацієнтів з нирковою недостатністю від легкого до важкого ступеня тяжкості не проводилися. Фармакокінетика етелкальцетиду була описана у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі. Етелкальцетид призначений для використання у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі.

### Порушення функції печінки

Спеціальні дослідження щодо застосування етелкальцетиду в пацієнтів із печінковою недостатністю не проводилися.

### Маса тіла, стать, вік, расова приналежність

Проведені дослідження не виявили впливу маси тіла, статі, віку і раси на фармакокінетику етелкальцетиду у дорослих пацієнтів.

## **Клінічні характеристики.**

### ***Показання.***

Парсабів призначений для лікування вторинного гіперпаратиреозу (ГПТ) у пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю (ХНН), які перебувають на гемодіалізі.

### ***Протипоказання.***

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-яких допоміжних речовин, перелічених у розділі «Склад».

Не слід починати лікування лікарським засобом Парсабів при концентрації альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові нижче нижньої межі нормальних значень (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

### ***Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.***

Досліджень взаємодії з іншими лікарськими засобами не проводилося. Відсутні дані про фармакокінетичні лікарські взаємодії етелкальцетиду.

*In vitro* етелкальцетид не пригнічував і не індукував активність ферментів системи цитохромів СYP450, і не був їх субстратом при метаболізмі. *In vitro* етелкальцетид не був субстратом ефлюкських білків-транспортів і білків-транспортів захоплення; і не був інгібітором поширених білків-транспортів.

Одночасне застосування інших лікарських засобів, що знижують концентрацію кальцію в сироватці крові, і лікарського засобу Парсабів може призвести до підвищення ризику розвитку гіпокальціємії (див. розділ «Особливості застосування»). Пацієнтам, які отримують лікарський засіб Парсабів, не слід призначати цинакальцет (див. розділ «Особливості застосування»).

### ***Особливості застосування.***

#### Гіпокальціємія

Лікування лікарським засобом Парсабів не слід починати при концентрації альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові нижче нижньої межі нормальних значень (див. розділ «Протипоказання»).

Можливі клінічні прояви гіпокальціємії включають парестезію, міалгію, м'язові спазми і судоми.

Оскільки етелкальцетид знижує рівні кальцію в сироватці крові, пацієнту слід рекомендувати звернутися до лікаря в разі появи симптомів гіпокальціємії, а також необхідно спостерігати за його станом для виявлення гіпокальціємії (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Контроль концентрації кальцію в сироватці крові слід здійснювати перед початком терапії, протягом одного тижня після початку терапії або корекції дози Парсабіву, а також кожні 4 тижні протягом лікування. При клінічно значущому зниженні концентрації альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові необхідно провести заходи, спрямовані на підвищення концентрації кальцію в сироватці крові (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).





### Шлуночкова аритмія і подовження інтервалу QT, обумовлене гіпокальціємією

Зниження концентрації кальцію в сироватці крові може призвести до подовження інтервалу QT, що, в свою чергу, може супроводжуватися розвитком шлуночкової аритмії (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів із вродженим синдромом подовження інтервалу QT, подовженням інтервалу QT в анамнезі, подовженням інтервалу QT або раптовою серцевою смертю в сімейному анамнезі, а також іншими станами, що підвищують схильність до подовження інтервалу QT і розвитку шлуночкової аритмії, необхідно забезпечити ретельний контроль концентрації кальцію в сироватці крові під час лікування лікарським засобом Парсабів.

### Судоми

Повідомлялося про випадки виникнення судом у пацієнтів, які отримували лікування Парсабівом (див. розділ «Побічні реакції»). Поріг судомної готовності може бути знижений при значному зменшенні концентрації кальцію в сироватці крові. У пацієнтів з судомними розладами в анамнезі необхідно забезпечити ретельний контроль концентрації кальцію в сироватці крові під час лікування лікарським засобом Парсабів.

### Декомпенсація хронічної серцевої недостатності

Зниження функції міокарда, гіпотензія і хронічна серцева недостатність (ХСН) можуть бути пов'язані зі значним зменшенням концентрації кальцію в сироватці крові. У пацієнтів з ХСН в анамнезі, яка може асоціюватися зі зменшенням концентрації кальцію в сироватці крові, необхідно забезпечити ретельний контроль концентрації кальцію в сироватці крові під час лікування лікарським засобом Парсабів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### Одночасне застосування з іншими лікарськими засобами

Лікарський засіб Парсабів слід з обережністю призначати пацієнтам, які отримують будь-які інші лікарські засоби, що знижують концентрацію кальцію в сироватці крові. Слід забезпечити ретельний контроль кальцію в сироватці крові (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Пацієнтам, які отримують лікарський засіб Парсабів, не слід призначати цинакальцет. Їх одночасне застосування може призвести до розвитку тяжкої гіпокальціємії.

### Адинамічна хвороба кісток

При тривалому пригніченні концентрації ПТГ нижче 100 пг/мл можливий розвиток адинамічної хвороби кісток. При зниженні концентрації ПТГ нижче рекомендованого цільового діапазону необхідно зменшити дози або відмінити терапію стероловими формами вітаміну D і/або лікарським засобом Парсабів. Після відміни терапію можна відновити у нижчих дозах для підтримки концентрації ПТГ у межах діапазону цільових значень (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

### Імуногенність

У клінічних дослідженнях у 7,1% пацієнтів із вторинним ГПТ, які отримували Парсабів у період до 6 місяців, виявлялися антитіла, що зв'язують лікарський засіб, у 80,3% з них антитіла були виявлені при вихідному обстеженні. Не відмічено зміни фармакокінетичного профілю, клінічної відповіді або профілю безпеки, викликаних наявністю антитіл до етелкальцетиду, присутніх на вихідному рівні чи таких, що утворились під час лікування.

### Вміст натрію

Цей лікарський засіб містить менше 1 ммоль (23 мг) натрію в 1 флаконі, тобто практично вільний від натрію.

*Застосування у період вагітності або годування груддю.*

### Вагітність

Відсутні достатні дані щодо застосування етелкальцетиду під час вагітності. Дані, отримані у дослідженнях на тваринах, не вказують на прямий чи непрямий шкідливий вплив на репродуктивну функцію. Як запобіжний захід, бажано уникнути використання лікарського засобу Парсабів під час вагітності.

### Грудне вигодовування

Невідомо, чи проникає етелкальцетид у людське грудне молоко. Дослідження на щурах показали, що етелкальцетид потрапляє в молоко.





Неможливо виключити ризик для новонароджених/немовлят на грудному вигодовуванні. Слід прийняти рішення про відміну лікарського засобу Парсабів або припинення грудного вигодовування, оцінивши можливий ризик негативного впливу на новонародженого та ймовірну користь продовження терапії для матері.

#### Фертильність

Відсутні дані щодо впливу етелькальцетиду на фертильність людини. Дані, отримані у дослідженнях на тваринах, не вказують на прямий чи непрямий шкідливий вплив на фертильність.

*Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Лікарський засіб Парсабів не впливає або має незначний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Проте певні потенційні прояви гіпокальціємії можуть вплинути на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами (див. розділ «Особливості застосування»).

#### **Спосіб застосування та дози.**

Парсабів не можна розводити.

Перед застосуванням препаратів для парентерального введення необхідно попередньо провести візуальний огляд для виявлення сторонніх часток і зміни кольору.

Лікарський засіб Парсабів вводять через венозний катетер діалізної системи в період промивання в кінці процедури гемодіалізу або внутрішньовенно після промивання катетера. При введенні під час промивання слід вводити щонайменше 150 мл об'єму промивання після ін'єкції. Якщо промивання завершено, а лікарський засіб Парсабів не було введено, то його можна вводити внутрішньовенно, з подальшим введенням щонайменше 10 мл фізіологічного розчину, що використовується для промивання.

#### *Дози.*

Рекомендована початкова доза етелькальцетиду у дорослих становить 5 мг у вигляді болусного введення 3 рази на тиждень. Концентрація альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові повинна бути на рівні або вище нижньої межі нормальних значень до введення першої дози лікарського засобу Парсабів, збільшення дози або повторного призначення лікарського засобу після тимчасового припинення лікування (див. також інформацію щодо коригування дози на основі рівнів кальцію в сироватці крові). Лікарський засіб Парсабів не слід вводити частіше, ніж 3 рази на тиждень.

#### Титрування дози

Дозу слід підбирати індивідуально в діапазоні від 2,5 мг до 15 мг. Для досягнення цільової концентрації паратиреоїдного гормону (ПТГ) дозу лікарського засобу Парсабів можна збільшувати до максимальної дози 15 мг 3 рази на тиждень з кроком 2,5 мг або 5 мг, але не частіше ніж кожні 4 тижні.

#### Коригування дози на основі рівнів ПТГ

Рівень ПТГ слід вимірювати через 4 тижні після початку терапії або коригування дози Парсабіву, а також приблизно кожні 1–3 місяці під час підтримуючої терапії. Коригування дози може знадобитися в будь-який час під час лікування, включно з підтримуючою фазою.

Якщо рівень ПТГ нижче 100 пг/мл (10,6 пмоль/л), дозу слід зменшити або тимчасово припинити лікування. Якщо після зменшення дози рівень ПТГ не повернеться до значення > 100 пг/мл, терапію слід припинити. У пацієнтів після тимчасового припинення лікування лікарський засіб Парсабів можна повторно призначити в меншій дозі при поверненні рівня ПТГ до значень > 150 пг/мл (15,9 пмоль/л), а рівня альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові (кСа) до проведення діалізу — до значень  $\geq$  8,3 мг/дл (2,08 ммоль/л). Якщо остання доза у пацієнта становила 2,5 мг, терапію Парсабівом можна повторно розпочати на рівні дози 2,5 мг, якщо рівень ПТГ > 300 пг/мл (31,8 пмоль/л), а останні показники кСа до проведення діалізу становлять  $\geq$  8,3 мг/дл (2,08 ммоль/л).

Додаткові рекомендації, що стосуються управління низьким рівнем кальцію, наведені в таблиці нижче.



Лікарський засіб Парсабів можна використовувати як частину терапевтичного режиму, що включає препарати, які зв'язують фосфати, та/або стеролові форми вітаміну D (див. розділ «Фармакодинаміка»).

#### Пропущені дози

У разі пропуску запланованої процедури гемодіалізу не слід вводити пропущену дозу. Введення лікарського засобу Парсабів слід здійснити під час наступної процедури гемодіалізу в аналогічній дозі. Якщо введення лікарського засобу Парсабів було пропущено понад 2 тижні поспіль, то терапію слід відновлювати у дозі 5 мг (або 2,5 мг, якщо такою була остання введена доза) і титрувати дозу до досягнення цільової концентрації ПТГ.

#### Коригування дози на основі рівнів кальцію в сироватці

Вимірювання концентрації кальцію в сироватці крові слід проводити протягом 1 тижня після початку застосування лікарського засобу Парсабів або зміни дози. Після визначення підтримуючої дози у пацієнта вимірювання рівня альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові слід проводити приблизно кожні 4 тижні. У дослідженнях загальний рівень кальцію в сироватці крові вимірювали за допомогою модульних аналізаторів «Рош» (Roche). Нижня межа діапазону нормальних значень для рівня альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові становила 8,3 мг/дл (2,08 ммоль/л). Інші лабораторні аналізи можуть мати різні порогові значення для нижньої межі діапазону нормальних значень.

У разі клінічно значущого зниження концентрації альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові нижче нижньої межі діапазону нормальних значень та/або появи симптомів гіпокальціємії, рекомендується така тактика ведення:

Концентрація альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові або клінічні симптоми гіпокальціємії*	Рекомендації
< 8,3 мг/дл (2,08 ммоль/л) та ≥ 7,5 мг/дл (1,88 ммоль/л)	<ul style="list-style-type: none"> <li>При наявності клінічних показань: <ul style="list-style-type: none"> <li>- почати прийом або збільшити дозу кальцієвих добавок, кальційвмісних препаратів, що зв'язують фосфати, та/або стеролових форм вітаміну D;</li> <li>- збільшити концентрацію кальцію в діалізаті;</li> <li>- розглянути можливість зниження дози Парсабіву.</li> </ul> </li> </ul>
< 7,5 мг/дл (1,88 ммоль/л) або симптоми гіпокальціємії	<ul style="list-style-type: none"> <li>Припинити застосування Парсабіву до тих пір, поки концентрація альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові не досягне ≥ 8,3 мг/дл (2,08 ммоль/л), а симптоми гіпокальціємії (при їх наявності) не зникнуть.</li> <li>При наявності клінічних показань: <ul style="list-style-type: none"> <li>- почати прийом або збільшити дозу кальцієвих добавок, кальційвмісних препаратів, що зв'язують фосфати, та/або стеролових форм вітаміну D;</li> <li>- збільшити концентрацію кальцію в діалізаті.</li> </ul> </li> <li>Відновити застосування Парсабіву у дозі на 5 мг нижче останньої введеної дози. Якщо остання введена доза лікарського засобу Парсабів становила 2,5 мг або 5 мг, то лікування слід відновлювати з дози 2,5 мг після досягнення рівня альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові ≥ 8,3 мг/дл (2,08 ммоль/л) і зникнення симптомів гіпокальціємії (при їх наявності).</li> </ul>

\* Загальний рівень кальцію в сироватці крові вимірювали за допомогою модульних аналізаторів «Рош». Для рівнів альбуміну < 4,0 г/дл кСа (мг/дл) = Загальний Са (мг/дл) + (4 – альбумін [г/дл])\*0,8.

#### Перехід з цинакальцету на Парсабів

Терапію лікарським засобом Парсабів не слід починати раніше, ніж через 7 днів після прийому останньої дози цинакальцету і при концентрації альбумін-коригованого кальцію на рівні або вище нижньої межі нормальних значень (див. розділ «Фармакодинаміка»).

#### Пацієнти похилого віку (≥ 65 років)

Рекомендації щодо дозування для пацієнтів похилого віку такі ж, як і для дорослих пацієнтів.



### Діти

Безпека та ефективність застосування етелкальцетиду дітям віком до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

*Особливі запобіжні заходи при поводженні з препаратом та його утилізації.*

Тільки для одноразового застосування.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або відходи необхідно утилізувати відповідно до місцевих вимог.

### **Діти.**

Безпека та ефективність застосування етелкальцетиду дітям віком до 18 років не встановлені. Дані відсутні.

### **Передозування.**

Передозування етелкальцетидом може призвести до гіпокальціємії з клінічними проявами або без них, а також вимагати лікування. З метою своєчасного проведення відповідних втручань (див. розділ «Спосіб застосування та дози»), при передозуванні необхідно контролювати концентрацію кальцію в сироватці крові та спостерігати за станом пацієнтів для виявлення симптомів гіпокальціємії (див. розділ «Особливості застосування»). Хоча Парсабів виводиться при діалізі, не проводилося вивчення гемодіалізу в якості терапії передозування. Однократні дози до 60 мг і багатократні дози до 22,5 мг 3 рази на тиждень у кінці діалізу у пацієнтів на гемодіалізі безпечно застосовувалися в клінічних випробуваннях.

### **Побічні реакції.**

*Короткий огляд профілю безпеки.*

Найбільш поширеними побічними ефектами на тлі лікування лікарським засобом Парсабів є зниження концентрації кальцію в крові, м'язові спазми, діарея, нудота і блювання. У більшості пацієнтів ці явища були легкого або помірного ступеня тяжкості і носили тимчасовий характер. Припинення лікування, обумовлене небажаними реакціями, відбувалося переважно в зв'язку зі зниженням концентрації кальцію в крові, нудотою і блюванням.

*Зведена таблиця побічних реакцій.*

Побічні реакції, наведені нижче, розподілені за частотою з використанням такого умовного поділу: дуже часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$  і  $< 1/10$ ); нечасто ( $\geq 1/1000$  і  $< 1/100$ ); рідко ( $\geq 1/10000$  і  $< 1/1000$ ); дуже рідко ( $< 1/10000$ ); частота невідома (не можна оцінити з наявних даних).

**Таблиця 2. Частота побічних реакцій, зареєстрованих у контрольованих клінічних дослідженнях**

Системи органів за класифікацією MedDRA	Категорія частоти	Побічні реакції
Порушення з боку імунної системи	Частота невідома	Реакції підвищеної чутливості <sup>1</sup> (у т.ч. анафілаксія)
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Дуже часто	Зниження рівня кальцію в крові <sup>1, 4</sup>
	Часто	Гіпокальціємія <sup>1, 5</sup> Гіперкаліємія <sup>2</sup> Гіпофосфатемія
Порушення з боку нервової системи	Часто	Головний біль Парестезія <sup>3</sup>
	Нечасто	Судоми <sup>6</sup>
Порушення з боку серця	Часто	Декомпенсація хронічної серцевої недостатності <sup>1</sup> Подовження інтервалу QT <sup>1</sup>
Порушення з боку судин	Часто	Артеріальна гіпотензія



Системи органів за класифікацією MedDRA	Категорія частоти	Побічні реакції
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Нудота Блювання Діарея
Порушення з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини	Дуже часто	М'язові спазми
	Часто	Міалгія

<sup>1</sup> Див. розділ «Опис окремих побічних реакцій».

<sup>2</sup> Термін «гіперкаліємія» включає такі терміни переважного вживання, як гіперкаліємія і збільшення концентрації калію в крові.

<sup>3</sup> Термін «парестезія» включає такі терміни переважного вживання, як парестезія і гіпестезія.

<sup>4</sup> Безсимптомне зниження рівня кальцію нижче 7,5 мг/дл (1,88 ммоль/л) або клінічно значуще безсимптомне зниження рівня кСа у сироватці крові у межах 7,5 та < 8,3 мг/дл (1,88 та < 2,08 ммоль/л) (що вимагало медичного втручання).

<sup>5</sup> Симптоматичне зниження рівня кСа у сироватці крові < 8,3 мг/дл (2,08 ммоль/л).

<sup>6</sup> Див. розділ «Особливості застосування».

### Опис окремих побічних реакцій

#### Гіпокальціємія

Більшість подій, представлених безсимптомним зниженням концентрації кальцію в крові і гіпокальціємією з клінічними проявами, були легкого або помірного ступеня тяжкості. В об'єднаних даних плацебо-контрольованих досліджень у групі лікування лікарським засобом Парсабів у порівнянні з групою плацебо була вище частка пацієнтів, у яких щонайменше один раз реєструвалася концентрація альбумін-коригованого кальцію в сироватці крові < 7,0 мг/дл (1,75 ммоль/л) (7,6% – в групі Парсабіву; 3,1% – в групі плацебо), < 7,5 мг/дл (1,88 ммоль/л) (27,1% – в групі Парсабіву; 5,5% – в групі плацебо) і < 8,3 мг/дл (2,08 ммоль/л) (78,6% – в групі Парсабіву; 19,4% – в групі плацебо). У цих дослідженнях 1% пацієнтів у групі Парсабіву і 0% пацієнтів у групі плацебо припинили лікування через небажане явище «низька концентрація кальцію в сироватці крові». Для отримання додаткової інформації щодо можливих проявів гіпокальціємії та моніторингу рівня кальцію в сироватці див. розділи «Особливості застосування» та «Спосіб застосування та дози» відповідно.

#### Подовження інтервалу QTc, обумовлене гіпокальціємією

В об'єднаних даних плацебо-контрольованих досліджень у групі Парсабіву в порівнянні з групою плацебо була вище частка пацієнтів з максимальним подовженням інтервалу QTcF > 60 мс порівняно з вихідним рівнем (1,2% – у групі Парсабіву; 0% – у групі плацебо). Частка пацієнтів, у яких після вихідного обстеження до проведення діалізу було зареєстровано максимальне значення QTcF > 500 мс, в групі Парсабіву становила 4,8%, а в групі плацебо – 1,9%.

#### Декомпенсація хронічної серцевої недостатності

В об'єднаних даних плацебо-контрольованих досліджень частка пацієнтів, у яких спостерігалася декомпенсація хронічної серцевої недостатності, що призвела до госпіталізації, становила 2,2% у групі Парсабіву і 1,2% — в групі плацебо.

#### Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Важливо повідомляти про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу. Це дозволяє проводити постійний моніторинг балансу користь/ризик лікарського засобу. Працівників сфери охорони здоров'я просять повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції через національну систему звітності.

### Термін придатності.

4 роки.

При вилученні з холодильника:

- Парсабів стабільний не більше 7 днів при зберіганні в оригінальній картонній коробці. Відсутні особливі вимоги щодо температури зберігання.
- У разі зберігання не в оригінальній картонній коробці, Парсабів стабільний максимум 4 години, при умові зберігання у місці, захищеному від потрапляння сонячних променів.



**Умови зберігання.**

Зберігати у холодильнику (при температурі 2–8 °С).

Зберігати в оригінальній картонній коробці для захисту від світла.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

**Несумісність.**

Не можна змішувати лікарський засіб з іншими лікарськими засобами.

**Упаковка.**Парсабів, 2,5 мг, розчин для ін'єкцій

Флакон для одноразового використання (скло типу I) з пробкою (еластомерна, ламінована фторполімером) та алюмінієвим ковпачком і захисним ковпачком, що відламується.

По 0,5 мл (2,5 мг) розчину у флаконі, по 6 флаконів в картонній коробці.

Парсабів, 5 мг, розчин для ін'єкцій

Флакон для одноразового використання (скло типу I) з пробкою (еластомерна, ламінована фторполімером) та алюмінієвим ковпачком і захисним ковпачком, що відламується.

По 1 мл (5 мг) розчину у флаконі, по 6 флаконів в картонній коробці.

Парсабів, 10 мг, розчин для ін'єкцій

Флакон для одноразового використання (скло типу I) з пробкою (еластомерна, ламінована фторполімером) та алюмінієвим ковпачком і захисним ковпачком, що відламується.

По 2 мл (10 мг) розчину у флаконі, по 6 флаконів в картонній коробці.

**Категорія відпуску.**

За рецептом.


**Виробник.**

Амджен Європа Б.В.

**Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.**

Мінервум 7061, 4817 ZK, Бреда, Нідерланди.

**Дата останнього перегляду.**

Текст узгоджено  
Бергун С.В.   
08.04.2021.