

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Parsabiv 2,5 mg soluzione iniettabile
Parsabiv 5 mg soluzione iniettabile
Parsabiv 10 mg soluzione iniettabile

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Parsabiv 2,5 mg soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 2,5 mg di etelcalcetide (come cloridrato) in 0,5 mL di soluzione.
Ogni mL contiene 5 mg di etelcalcetide.

Parsabiv 5 mg soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 5 mg di etelcalcetide (come cloridrato) in 1 mL di soluzione.
Ogni mL contiene 5 mg di etelcalcetide.

Parsabiv 10 mg soluzione iniettabile

Ogni flaconcino contiene 10 mg di etelcalcetide (come cloridrato) in 2 mL di soluzione.
Ogni mL contiene 5 mg di etelcalcetide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile.

Soluzione limpida ed incolore.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Parsabiv è indicato per il trattamento dell'iperparatiroidismo secondario (SHPT) in pazienti adulti con malattia renale cronica (CKD) in emodialisi.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata di etelcalcetide è di 5 mg somministrata mediante iniezione in bolo 3 volte a settimana. Il calcio corretto (cCa) sierico deve essere uguale o superiore al limite inferiore dell'intervallo di normalità prima della somministrazione della prima dose di Parsabiv, di un incremento della dose o della ripresa del trattamento dopo un'interruzione dello stesso (vedere anche Aggiustamenti della dose basati sui livelli sierici di calcio). Parsabiv non deve essere somministrato più di 3 volte a settimana.

Titolazione della dose

Parsabiv deve essere titolato in modo che le dosi siano personalizzate tra 2,5 mg e 15 mg. La dose può essere aumentata con incrementi di 2,5 mg o 5 mg con una frequenza non inferiore alle 4 settimane fino a una dose massima di 15 mg 3 volte a settimana per raggiungere i livelli target di paratormone (PTH) desiderati.

Aggiustamenti della dose basati sui livelli di PTH

I livelli di PTH devono essere misurati 4 settimane dopo l'inizio del trattamento con Parsabiv o l'aggiustamento della dose, e approssimativamente ogni 1-3 mesi durante il mantenimento. Può essere necessario un aggiustamento della dose in qualunque momento durante il trattamento, anche nella fase di mantenimento.

Se il PTH è al di sotto di 100 pg/mL (10,6 pmol/L), si deve ridurre la dose o interromperla temporaneamente. Se il PTH non ritorna ad essere > 100 pg/mL, in seguito alla riduzione della dose, questa deve essere interrotta. Nei pazienti in cui la dose è stata interrotta, Parsabiv deve essere ripreso ad una dose inferiore una volta che il PTH è tornato ad essere > 150 pg/mL (15,9 pmol/L) e il calcio sierico corretto (cCa) predialisi è $\geq 8,3$ mg/dL (2,08 mmol/L). Qualora l'ultima dose somministrata al paziente sia stata di 2,5 mg, Parsabiv può essere ripreso alla dose di 2,5 mg se il PTH è > 300 pg/mL (31,8 pmol/L), ed il più recente valore sierico di cCa predialisi è $\geq 8,3$ mg/dL (2,08 mmol/L).

Ulteriori raccomandazioni in merito alla gestione di bassi livelli di calcio sono riportate nella tabella sottostante.

Se si ritiene appropriato, Parsabiv può essere usato nell'ambito di un regime terapeutico che comprende chelanti del fosforo e/o steroli della vitamina D (vedere paragrafo 5.1).

Aggiustamenti della dose basati sui livelli sierici di calcio

Il calcio sierico deve essere misurato entro 1 settimana dall'inizio del trattamento o dall'aggiustamento della dose di Parsabiv. Una volta stabilita la fase di mantenimento per un paziente, il calcio corretto sierico deve essere misurato approssimativamente ogni 4 settimane. Negli studi, il calcio sierico totale è stato misurato usando gli analizzatori modulari Roche. Il limite inferiore dell'intervallo di normalità relativo al calcio sierico corretto era 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L). Altri test di laboratorio possono avere soglie diverse per quanto riguarda il limite inferiore dell'intervallo di normalità.

Qualora si verificassero riduzioni clinicamente significative del calcio sierico corretto al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità e/o si manifestassero sintomi di ipocalcemia, si raccomanda di gestire la situazione nel modo seguente:

Livello del calcio sierico corretto o sintomi clinici di ipocalcemia*:	Raccomandazioni
< 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) e $\geq 7,5$ mg/dL (1,88 mmol/L)	<ul style="list-style-type: none">• Se clinicamente indicato:<ul style="list-style-type: none">- iniziare ad assumere integratori di calcio, chelanti del fosforo contenenti calcio e/o steroli della vitamina D oppure incrementarne la dose.- aumentare la concentrazione di calcio nel dializzato.- prendere in considerazione la riduzione della dose di Parsabiv.

Livello del calcio sierico corretto o sintomi clinici di ipocalcemia*:	Raccomandazioni
< 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) o sintomi di ipocalcemia	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompere la somministrazione di Parsabiv finché i livelli sierici corretti di calcio non sono $\geq 8,3$ mg/dL (2,08 mmol/L) e i sintomi di ipocalcemia (se presenti) non si sono risolti. • Se clinicamente indicato: <ul style="list-style-type: none"> - iniziare ad assumere integratori di calcio, chelanti del fosforo contenenti calcio e/o steroli della vitamina D oppure incrementarne la dose; - aumentare la concentrazione di calcio nel dializzato. • Riprendere la somministrazione di Parsabiv ad una dose di 5 mg inferiore rispetto all'ultima dose somministrata. Se l'ultima dose somministrata al paziente fosse stata di 2,5 mg o 5 mg, riprendere alla dose di 2,5 mg quando i livelli sierici di calcio corretto sono $\geq 8,3$ mg/dL (2,08 mmol/L) e i sintomi di ipocalcemia (se presenti) non si sono risolti.

* Il calcio totale è stato misurato usando un analizzatore modulare Roche. Per livelli di albumina < 4 g/dL cCa (mg/dL) = Ca totale (mg/dL) + (4 - albumina[g/dL])*0,8.

Passaggio da cinacalcet a etelcalcetide

I pazienti non devono iniziare il trattamento con etelcalcetide prima di 7 giorni dall'ultima dose di cinacalcet e finché il valore sierico di calcio corretto non è uguale o al di sopra del limite inferiore dell'intervallo di normalità (vedere paragrafo 5.1).

Dosi dimenticate

Se non è stato effettuato un trattamento di emodialisi periodico programmato, non somministrare nessuna delle dosi saltate. Parsabiv deve essere somministrato alla stessa dose in occasione del successivo trattamento di emodialisi. Se le dosi non vengono somministrate per più di 2 settimane, Parsabiv deve essere somministrato alla dose di 5 mg (o 2,5 mg, se questa fosse l'ultima dose somministrata al paziente) e titolato per raggiungere il PTH desiderato.

Popolazioni speciali

Anziani

Le dosi raccomandate per i pazienti anziani sono le medesime previste per i pazienti adulti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di etelcalcetide nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Parsabiv è somministrato nella linea venosa del circuito dialitico alla fine del trattamento di emodialisi durante la reinfusione o per via endovenosa dopo la reinfusione. Quando la somministrazione avviene durante la reinfusione, devono essere somministrati almeno 150 mL di volume di reinfusione dopo l'iniezione. Se la reinfusione è completata e Parsabiv non è stato somministrato, esso può essere somministrato per via endovenosa seguito da almeno 10 mL di volume di soluzione iniettabile di sodio cloruro 9 mg/mL (0,9%).

Parsabiv non deve essere diluito.

I medicinali parenterali devono essere ispezionati visivamente per verificare l'assenza di particelle o di alterazione del colore prima della somministrazione.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

La somministrazione di Parsabiv non deve essere iniziata se i livelli sierici corretti di calcio sono al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Ipocalcemia

Il trattamento con etelcalcetide non deve essere iniziato nei pazienti se il calcio sierico corretto è al di sotto del limite inferiore dell'intervallo di normalità (vedere paragrafo 4.3).

Le possibili manifestazioni di ipocalcemia comprendono parestesie, mialgie, spasmi muscolari e convulsioni.

Poiché etelcalcetide abbassa il calcio sierico, i pazienti devono essere informati della necessità di rivolgersi ad un medico qualora avvertissero sintomi di ipocalcemia e devono essere monitorati per controllare l'eventuale insorgenza di ipocalcemia (vedere paragrafo 4.2). I livelli sierici di calcio devono essere misurati prima di iniziare il trattamento, entro 1 settimana dall'inizio del trattamento con etelcalcetide o dall'aggiustamento della dose e ogni 4 settimane durante il trattamento. Se si verificano riduzioni clinicamente significative del calcio sierico corretto, si devono adottare delle misure per aumentare i livelli di calcio sierico (vedere paragrafo 4.2).

Aritmia ventricolare e prolungamento del QT secondari a ipocalcemia

Le riduzioni del calcio sierico possono allungare l'intervallo QT, il che può tradursi in un'aritmia ventricolare (vedere paragrafo 4.8). Durante il trattamento con etelcalcetide, i livelli sierici di calcio devono essere attentamente monitorati nei pazienti con sindrome congenita del QT lungo, storia pregressa di prolungamento dell'intervallo QT, anamnesi familiare di sindrome del QT lungo o morte cardiaca improvvisa ed altre condizioni che predispongono al prolungamento del QT e all'aritmia ventricolare.

Convulsioni

Casi di convulsioni sono stati riportati in pazienti trattati con etelcalcetide (vedere paragrafo 4.8). La soglia di insorgenza delle convulsioni può abbassarsi a causa di riduzioni significative dei livelli sierici di calcio. I livelli di calcio sierico devono essere attentamente monitorati nei pazienti con anamnesi positiva per un disturbo convulsivo durante il trattamento con etelcalcetide.

Peggioramento della insufficienza cardiaca

La funzionalità miocardica ridotta, l'ipotensione e l'insufficienza cardiaca congestizia (ICC) possono essere associati a riduzioni significative dei livelli sierici di calcio. I livelli di calcio sierico devono essere monitorati nei pazienti con anamnesi positiva per ICC durante il trattamento con etelcalcetide (vedere paragrafo 4.2), la quale può essere associata a riduzioni dei livelli sierici di calcio.

Co-somministrazione con altri medicinali

Somministrare etelcalcetide con cautela nei pazienti che ricevono un qualunque altro medicinale noto per abbassare il calcio sierico. Monitorare attentamente il calcio sierico (vedere paragrafo 4.5).

Ai pazienti in trattamento con etelcalcetide non deve essere somministrato cinacalcet. La co-somministrazione può provocare ipocalcemia grave.

Malattia adinamica delle ossa

Se i livelli di PTH sono cronicamente soppressi al di sotto di 100 pg/mL, può svilupparsi una malattia adinamica delle ossa. Se i livelli di PTH scendono al di sotto dell'intervallo target raccomandato, si deve ridurre la dose di steroli della vitamina D e/o etelcalcetide oppure sospendere il trattamento. Dopo la sospensione, la terapia può essere ripresa ad una dose inferiore per mantenere il PTH nell'intervallo target (vedere paragrafo 4.2).

Immunogenicità

Negli studi clinici, il 7,1% dei pazienti affetti da SHPT e trattati con etelcalcetide per un massimo di 6 mesi è risultato positivo agli anticorpi leganti, l'80,3% di essi aveva anticorpi preesistenti. Nessuna evidenza di alterazioni del profilo farmacocinetico, della risposta clinica o del profilo di sicurezza è stata associata ad anticorpi anti-etelcalcetide preesistenti o in fase di sviluppo.

Eccipiente con effetti noti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per flaconcino, cioè essenzialmente 'senza sodio'.

4.5 Interazioni con altri medicinali e altre forme di interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione. Non vi è un rischio noto di interazione farmacocinetica con etelcalcetide.

In vitro, etelcalcetide non ha inibito o indotto gli enzimi CYP450 ed esso stesso non è stato un substrato per il metabolismo dagli enzimi CYP450. *In vitro*, etelcalcetide non è stato un substrato delle proteine trasportatrici di efflusso e uptake; etelcalcetide non è stato un inibitore delle proteine trasportatrici comuni.

La co-somministrazione in concomitanza di etelcalcetide con altri medicinali noti per abbassare i livelli sierici di calcio (ad es. cinacalcet e denosumab) può determinare un aumento del rischio di ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4). Ai pazienti in trattamento con etelcalcetide non deve essere somministrato cinacalcet (vedere paragrafo 4.4).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di etelcalcetide in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti di tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Parsabiv durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se etelcalcetide sia escreto nel latte materno. I dati disponibili sui ratti indicano che etelcalcetide viene escreto nel latte materno (vedere paragrafo 5.3).

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Parsabiv, tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Non sono disponibili dati sull'effetto di etelcalcetide sulla fertilità umana. Studi condotti sugli animali non hanno indicato effetti dannosi diretti o indiretti sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Parsabiv non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Tuttavia, alcune possibili manifestazioni di ipocalcemia possono compromettere la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari (vedere paragrafi 4.4 e 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse molto comuni con Parsabiv sono calcemia ridotta (64%), vomito (13%), spasmi muscolari (12%), diarrea (11%) e nausea (11%). Essi sono stati di gravità da lieve a moderata e di natura transitoria nella maggior parte dei pazienti. L'interruzione della terapia a causa di reazioni avverse è avvenuta principalmente per via di bassi livelli di calcio nel sangue, nausea e vomito.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse sono riportate di seguito utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 1. Reazioni avverse da studi clinici controllati e dall'esperienza post-marketing

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA (SOC)	Categoria di frequenza	Reazioni avverse
Disturbi del sistema immunitario	Non nota	Reazioni di ipersensibilità (compresa anafilassi)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Molto comune	Calcemia ridotta ^{1, 4}
	Comune	Ipocalcemia ^{1, 5} Iperkaliemia ² Iposfosfatemia
Patologie del sistema nervoso	Comune	Cefalea Parestesia ³
	Non comune	Convulsioni ⁶
Patologie cardiache	Comune	Peggioramento dello scompenso cardiaco ¹ Prolungamento del QT ¹
Patologie vascolari	Comune	Ipotensione
Patologie gastrointestinali	Molto comune	Nausea Vomito Diarrea
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Molto comune	Spasmi muscolari
	Comune	Mialgia

¹ Vedere il paragrafo Descrizione di reazioni avverse selezionate.

² Iperkaliemia comprende i preferred terms di iperkaliemia e aumento della potassiemia.

³ Parestesia comprende i preferred terms di parestesia e ipoestesia.

⁴ Riduzioni asintomatiche del calcio al di sotto di 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) o riduzioni asintomatiche clinicamente significative dei livelli sierici di cCa tra 7,5 e $< 8,3$ mg/dL (1,88 e $< 2,08$ mmol/L) (che hanno richiesto un trattamento medico).

⁵ Riduzioni sintomatiche di cCa sierico $< 8,3$ mg/dL (2,08 mmol/L).

⁶ Vedere paragrafo 4.4.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Ipocalcemia

La maggior parte degli eventi di riduzione asintomatica del calcio nel sangue e ipocalcemia sintomatica è stata di gravità lieve o moderata. Negli studi controllati verso placebo combinati, una percentuale maggiore di pazienti del gruppo trattato con Parsabiv rispetto a quelli del gruppo placebo ha sviluppato almeno un valore sierico di cCa < 7,0 mg/dL (1,75 mmol/L) (7,6% Parsabiv; 3,1% placebo), < 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) (27,1% Parsabiv; 5,5% placebo) e < 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) (78,6% Parsabiv; 19,4% placebo). In questi studi, l'1% dei pazienti del gruppo trattato con Parsabiv e lo 0% di quelli del gruppo placebo hanno interrotto il trattamento a causa dell'evento avverso consistente in un basso valore sierico di calcio. Per ulteriori informazioni sulle possibili manifestazioni di ipocalcemia e sul monitoraggio dei livelli sierici di calcio, vedere rispettivamente i paragrafi 4.4 e 4.2.

Prolungamento del QTc secondario a ipocalcemia

Negli studi controllati verso placebo combinati, una percentuale maggiore di pazienti del gruppo trattato con Parsabiv rispetto a quelli del gruppo placebo ha presentato un aumento massimo dell'intervallo QTcF rispetto al basale di > 60 msec (1,2% Parsabiv; 0% placebo). L'incidenza di pazienti con QTcF predialisi post-basale massimo > 500 msec nel gruppo trattato con Parsabiv e nel gruppo placebo è stata rispettivamente del 4,8 e dell'1,9%.

Peggioramento dell'insufficienza cardiaca

Negli studi controllati verso placebo combinati, l'incidenza di soggetti con ICC accertata che hanno richiesto l'ospedalizzazione è stata del 2,2% nel gruppo trattato con Parsabiv e dell'1,2% nel gruppo placebo.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato [nell'allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Il sovradosaggio di etelcalcetide può provocare ipocalcemia con o senza sintomi clinici e può richiedere un trattamento. In caso di sovradosaggio, si devono controllare i livelli sierici di calcio e si devono monitorare i pazienti per verificare la presenza di sintomi di ipocalcemia (vedere paragrafo 4.4) e si devono adottare misure appropriate (vedere paragrafo 4.2). Anche se Parsabiv viene eliminato mediante dialisi, l'emodialisi non è stata studiata come trattamento per il sovradosaggio. Dosi singole fino a 60 mg e dosi multiple fino a 22,5 mg 3 volte a settimana al termine della dialisi nei pazienti emodializzati sono state somministrate in modo sicuro negli studi clinici.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: omeostasi del calcio, agenti anti-paratiroidi. Codice ATC: H05BX04

Meccanismo d'azione

Il recettore sensibile al calcio sulla superficie della cellula principale della ghiandola paratiroidea è il principale regolatore della secrezione di PTH. Etelcalcetide è un agente calciomimetico peptidico sintetico che riduce la secrezione di PTH attraverso il legame e l'attivazione del recettore sensibile al calcio. La riduzione del PTH è associata a un calo concomitante dei livelli sierici di calcio e fosfato.

Effetti farmacodinamici

In seguito ad una singola somministrazione di 5 mg di etelcalcetide mediante bolo endovenoso, i livelli di PTH si sono abbassati rapidamente nell'arco di 30 minuti e si sono mantenuti bassi al massimo per 1 ora, prima di tornare al basale. L'entità e la durata della riduzione del PTH sono aumentate con l'aumentare della dose. La riduzione dei livelli di PTH era correlata alle concentrazioni plasmatiche di etelcalcetide nei pazienti emodializzati. L'effetto di riduzione dei livelli di PTH è stato mantenuto per tutti i 6 mesi del dosaggio quando etelcalcetide è stato somministrato mediante bolo endovenoso 3 volte a settimana.

Efficacia e sicurezza clinica

Studi controllati verso placebo

Due studi clinici in doppio cieco, controllati verso placebo, della durata di 6 mesi sono stati condotti su pazienti affetti da SHPT con CKD sottoposti a emodialisi 3 volte a settimana (n = 1.023). Ai pazienti è stato somministrato Parsabiv o placebo ad una dose iniziale di 5 mg 3 volte a settimana al termine dell'emodialisi, la quale è stata titolata ogni 4 settimane fino alla settimana 17 fino a una dose massima di 15 mg 3 volte a settimana, per raggiungere il livello target di PTH ≤ 300 pg/mL. La dose settimanale mediana di Parsabiv durante il periodo di valutazione dell'efficacia (EAP) era di 20,4 mg (6,8 mg per somministrazione). I pazienti con livelli più bassi di PTH durante lo screening generalmente hanno richiesto dosi inferiori (dosi settimanali mediane di 15,0 mg, 21,4 mg e 27,1 mg rispettivamente per i pazienti con livelli di PTH durante lo screening < 600 pg/mL, tra 600 e ≤ 1.000 pg/mL, e > 1.000 pg/mL). I pazienti sono stati mantenuti con una concentrazione stabile di calcio nel dializzato $\geq 2,25$ meq/L.

L'endpoint primario di ciascuno studio era la percentuale di pazienti con riduzione del PTH $> 30\%$ rispetto al basale durante l'EAP (EAP, definito come il periodo dalla settimana 20 alla settimana 27 compresa). Gli endpoint secondari erano la percentuale di pazienti con PTH medio ≤ 300 pg/mL durante l'EAP e la variazione percentuale rispetto al basale di PTH, cCa sierico, fosfato e prodotto calcio-fosfato (Ca \times P) durante l'EAP.

Le caratteristiche demografiche e al basale erano simili tra i due gruppi di ciascuno studio. L'età media dei pazienti nei 2 studi era di 58,2 (range 21-93) anni. Le concentrazioni medie (ES) di PTH al basale nei 2 studi erano di 846,9 (21,8) pg/mL e 835,9 (21,0) pg/mL rispettivamente per il gruppo trattato con Parsabiv e per il gruppo placebo, e il 21% circa dei soggetti arruolati nei 2 studi presentava un PTH al basale > 1.000 pg/mL. La durata media dell'emodialisi prima dell'ingresso nello studio era di 5,4 anni e il 68% dei pazienti assumeva steroli della vitamina D all'ingresso nello studio, con assunzione di chelanti del fosforo da parte dell'83% dei soggetti.

Entrambi gli studi hanno dimostrato che Parsabiv riduce il PTH, mentre abbassa calcio, fosfato e Ca \times P. I risultati di tutti gli endpoint primari e secondari sono stati statisticamente significativi e i risultati si sono rivelati coerenti in entrambi gli studi, come mostrato nella tabella 2.

Tabella 2. Effetti di Parsabiv su PTH, calcio sierico corretto, fosfato e Ca \times P negli studi controllati verso placebo della durata di 6 mesi

	Studio 1		Studio 2	
	Parsabiv (N = 254)	Placebo (N = 254)	Parsabiv (N = 255)	Placebo (N = 260)
PTH				
Pazienti con riduzione del PTH $> 30\%$ durante l'EAP, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
Pazienti con PTH ≤ 300 pg/mL durante l'EAP, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
Variazione percentuale media durante l'EAP, % (ES)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)

	Studio 1		Studio 2	
	Parsabiv (N = 254)	Placebo (N = 254)	Parsabiv (N = 255)	Placebo (N = 260)
Calcio sierico corretto Variazione percentuale media durante l'EAP, % (ES)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Fosfato Variazione percentuale media durante l'EAP, % (ES)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)
Ca × P Variazione percentuale media durante l'EAP, % (ES)	-14,34 (2,06) ^a	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) ^a	-1,06 (1,42)

^a p < 0,001 verso placebo

^b p = 0,003 verso placebo

Parsabiv ha ridotto il PTH indipendentemente da PTH al basale, durata della dialisi e assunzione o meno di steroli della vitamina D da parte dei pazienti. I pazienti con livelli più bassi di PTH durante lo screening avevano maggiori probabilità di raggiungere livelli di PTH ≤ 300 pg/mL durante l'EAP.

Parsabiv è stato associato a riduzioni di marcatori del metabolismo osseo (fosfatasi alcalina ossea e telopeptide C-terminale del collagene di tipo I) e del fattore di crescita dei fibroblasti 23 (endpoint esploratori) al termine dello studio (settimana 27) rispetto al placebo.

Studio controllato verso trattamento attivo

In uno studio in doppio cieco, controllato verso trattamento attivo, della durata di 6 mesi, l'efficacia e la sicurezza di Parsabiv sono state messe a confronto con quelle di cinacalcet in 683 pazienti affetti da SHPT con CKD in emodialisi. Il regime posologico di Parsabiv era simile a quello utilizzato negli studi controllati verso placebo (dose iniziale di 5 mg titolata ogni 4 settimane con incrementi da 2,5 mg a 5 mg fino a un massimo di 15 mg 3 volte alla settimana). La dose iniziale di cinacalcet era di 30 mg al giorno, titolata ogni 4 settimane con incrementi di 30 mg o di 60 mg in occasione dell'ultima titolazione fino a una dose massima di 180 mg al giorno, attenendosi alle informazioni prescrittive di cinacalcet. La dose settimanale mediana di Parsabiv durante l'EAP era di 15,0 mg (5,0 mg per somministrazione) e quella di cinacalcet era di 360,0 mg (51,4 mg per somministrazione). L'endpoint primario era la non inferiorità in termini di percentuale di pazienti con riduzione del valore medio di PTH > 30% rispetto al basale durante l'EAP (settimane dalla 20 alla 27). I principali endpoint secondari erano la percentuale di pazienti con riduzioni > 50% e > 30% del valore medio di PTH rispetto al basale durante l'EAP e il numero medio di giorni di vomito o nausea alla settimana nelle prime 8 settimane, valutati in sequenza in termini di superiorità. Le concentrazioni medie (ES) di PTH al basale erano 1.092,12 (33,8) e 1.138,71 (38,2) pg/mL rispettivamente per il gruppo trattato con Parsabiv e per quello trattato con cinacalcet. Le caratteristiche demografiche e le altre caratteristiche al basale erano simili a quelle degli studi controllati verso placebo.

Parsabiv si è dimostrato non inferiore a cinacalcet per quanto riguarda l'endpoint primario ed è risultato superiore a cinacalcet per quanto riguarda gli endpoint secondari di percentuale di pazienti con una riduzione > 30% del valore medio di PTH rispetto al basale durante l'EAP (68,2% Parsabiv *verso* 57,7% cinacalcet; p = 0,004); e percentuale di pazienti con una riduzione > 50% del valore medio di PTH rispetto al basale durante l'EAP (52,4% Parsabiv *verso* 40,2% cinacalcet; p = 0,001). Non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i due gruppi per quanto riguarda l'endpoint secondario relativo alla valutazione del numero medio di giorni di vomito o nausea alla settimana nelle prime 8 settimane.

Studio di "passaggio"

I risultati di uno studio in cui sono state valutate le variazioni dei livelli sierici di calcio corretto, al momento del passaggio da cinacalcet a Parsabiv, hanno mostrato che il trattamento con Parsabiv, a una dose iniziale di 5 mg, può essere iniziato in modo sicuro dopo 7 giorni dall'interruzione del trattamento con cinacalcet, purché il livello di calcio sierico corretto sia ≥ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L).

Studio di estensione in aperto

Uno studio di estensione a braccio singolo della durata di 52 settimane degli studi controllati verso placebo e di "passaggio" descritti sopra è stato condotto su 891 pazienti affetti da SHPT con CKD in emodialisi per caratterizzare la sicurezza e l'efficacia a lungo termine di Parsabiv. Tutti i soggetti hanno ricevuto Parsabiv a una dose iniziale di 5 mg 3 volte a settimana. La dose di Parsabiv poteva essere titolata alle settimane 5, 9, 17, 25, 33, 41 e 49 fino a una dose massima di 15 mg per raggiungere livelli target di $PTH \leq 300$ pg/mL mantenendo le concentrazioni sieriche di cCa.

Al termine delle 52 settimane, Parsabiv non è risultato associato a nuovi risultati di sicurezza e ha dimostrato di mantenere l'effetto del trattamento, come evidenziato da una riduzione dei livelli di PTH predialisi $> 30\%$ rispetto al basale in 2/3 dei pazienti. Parsabiv ha inoltre abbassato i livelli di PTH predialisi a ≤ 300 pg/mL in più del 50% dei pazienti e ha ridotto il valore medio di PTH, cCa, cCa \times P e fosfato rispetto al basale.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con Parsabiv in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento dell'iperparatiroidismo (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Distribuzione

Nel modello farmacocinetico di popolazione, il volume di distribuzione allo stato stazionario era all'incirca di 796 L. Etelcalcetide si lega prevalentemente all'albumina plasmatica mediante legame covalente reversibile. Il legame non covalente di etelcalcetide alle proteine plasmatiche è basso con un rapporto della frazione libera di 0,53. Il rapporto tra le concentrazioni di [14 C]-etelcalcetide nel sangue e quelle plasmatiche è approssimativamente pari a 0,6.

Biotrasformazione

Etelcalcetide non viene metabolizzato dagli enzimi CYP450. Etelcalcetide viene biotrasformato nel sangue mediante scambio reversibile di disolfuro con tioli endogeni per formare prevalentemente un coniugato con albumina sierica. L'esposizione plasmatica dei prodotti di biotrasformazione è stata all'incirca 5 volte maggiore di quella di etelcalcetide e il loro profilo concentrazione-tempo è simile a quello di etelcalcetide. Il principale prodotto di biotrasformazione (legato all'albumina) si è dimostrato poco attivo *in vitro*.

Eliminazione

La somministrazione endovenosa per 3 volte alla settimana alla fine di una sessione di emodialisi è risultata in un'emivita effettiva compresa tra 3 e 5 giorni. Etelcalcetide viene eliminato rapidamente nei soggetti con funzionalità renale nella norma, mentre in pazienti affetti da CKD che richiedono l'emodialisi è stato eliminato prevalentemente mediante emodialisi. Etelcalcetide è stato eliminato in modo efficace con un valore di clearance di emodialisi di 7,66 L/ora. In seguito a una singola dose di etelcalcetide radiomarcato in pazienti affetti da CKD con HPT secondario in emodialisi, il 60% circa di [14 C]-etelcalcetide somministrato è stato rinvenuto nel dializzato e il 7% circa nelle urine e nelle feci raccolte in un periodo di 175 giorni. La variabilità tra soggetti della clearance sistemica nella popolazione di pazienti è all'incirca del 70%.

Linearità/non linearità

La farmacocinetica di etelcalcetide è lineare e non varia nel corso del tempo in seguito a dosi endovenose singole (5-60 mg) e multiple (2,5-20 mg) in pazienti affetti da CKD con HPT secondario in emodialisi. In seguito alla somministrazione endovenosa 3 volte a settimana al termine di ciascuna sessione di emodialisi della durata di 3-4 ore nei pazienti affetti da CKD, i livelli plasmatici di

etelcalcetide hanno raggiunto quasi lo stato stazionario 4 settimane dopo la somministrazione con un rapporto di accumulo osservato di 2-3 volte.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi di farmacocinetica specifici su etelcalcetide in pazienti con compromissione renale da lieve a grave. La farmacocinetica di etelcalcetide è stata caratterizzata in pazienti affetti da CKD in emodialisi. Etelcalcetide è destinato a pazienti affetti da CKD in emodialisi.

Compromissione epatica

Non è stato eseguito alcuno studio specifico su pazienti con compromissione epatica.

Peso corporeo, genere, età ed etnia

Non sono state osservate differenze farmacocinetiche correlate a peso corporeo, genere, età o etnia nei pazienti adulti studiati.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

L'effetto farmacologico atteso di riduzione di PTH e calcio nel sangue è stato osservato in studi sugli animali a livelli di esposizione clinici. Sono state riscontrate riduzioni del calcio sierico associate a tremore, convulsioni ed eventi legati allo stress a livelli di esposizione clinici. Tutti gli effetti sono risultati reversibili al termine del trattamento.

Etelcalcetide si è dimostrato mutageno in alcuni ceppi di batteri (Ames), ma non è risultato genotossico nei test di genotossicità su mammiferi *in vitro* e *in vivo* e, pertanto, è considerato non genotossico negli esseri umani. Negli studi di carcinogenicità su topi e ratti, non sono stati riscontrati tumori correlati a etelcalcetide fino a un'esposizione pari a 0,4 volte i livelli di esposizione clinici.

Non è stato osservato alcun effetto sulla fertilità maschile o femminile quando etelcalcetide è stato somministrato a ratti a livelli di esposizione fino a 1,8 volte i livelli di esposizione clinici raggiunti nei pazienti trattati con etelcalcetide alla dose di 15 mg 3 volte a settimana.

Non sono stati riscontrati effetti sullo sviluppo embrio-fetale in ratti e conigli esposti a livelli fino a 1,8-4,3 volte i livelli di esposizione clinici durante l'organogenesi. In uno studio sullo sviluppo pre- e post-natale condotto sui ratti sono stati osservati un aumento minimo della mortalità perinatale della prole, ritardo nel parto e riduzioni transitorie della crescita post-natale associate a tossicità materna di ipocalcemia, tremore e riduzioni del peso corporeo e del consumo di cibo a 1,8 volte i livelli di esposizione clinici.

Studi condotti sui ratti hanno mostrato che [¹⁴C]-etelcalcetide viene escreto nel latte a concentrazioni simili a quelle plasmatiche.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Sodio cloruro
Acido succinico
Acqua per preparazioni iniettabili
Acido cloridrico (per l'aggiustamento del pH)
Sodio idrossido (per l'aggiustamento del pH)

6.2 Incompatibilità

Questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Una volta tolto dal frigorifero:

- Parsabiv è stabile per un massimo di 7 giorni cumulativi se conservato nella scatola originale. Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
- Una volta rimosso dalla scatola originale, Parsabiv è stabile per un massimo di 4 ore se protetto dalla luce solare diretta.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).
Tenere il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Parsabiv 2,5 mg soluzione iniettabile

Flaconcino monouso (vetro di tipo I) con chiusura (fluoropolimero elastomerico laminato) e sigillo in alluminio con cappuccio antipolvere a strappo. Ogni flaconcino contiene 0,5 mL di soluzione iniettabile.

Parsabiv 5 mg soluzione iniettabile

Flaconcino monouso (vetro di tipo I) con chiusura (fluoropolimero elastomerico laminato) e sigillo in alluminio con cappuccio antipolvere a strappo. Ogni flaconcino contiene 1 mL di soluzione iniettabile.

Parsabiv 10 mg soluzione iniettabile

Flaconcino monouso (vetro di tipo I) con chiusura (fluoropolimero elastomerico laminato) e sigillo in alluminio con cappuccio antipolvere a strappo. Ogni flaconcino contiene 2 mL di soluzione iniettabile.

Confezioni da 1, 6, 12 e 42 flaconcini.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Parsabiv 2,5 mg soluzione iniettabile

EU/1/16/1142/001 - 1 flaoncino

EU/1/16/1142/002 - 6 flaoncini

EU/1/16/1142/003 - 12 flaoncini

EU/1/16/1142/004 - 42 flaoncini

Parsabiv 5 mg soluzione iniettabile

EU/1/16/1142/005 - 1 flaoncino

EU/1/16/1142/006 - 6 flaoncini

EU/1/16/1142/007 - 12 flaoncini

EU/1/16/1142/008 - 42 flaoncini

Parsabiv 10 mg soluzione iniettabile

EU/1/16/1142/009 - 1 flaoncino

EU/1/16/1142/010 - 6 flaoncini

EU/1/16/1142/011 - 12 flaoncini

EU/1/16/1142/012 - 42 flaoncini

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 11 Novembre 2016

Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Paesi Bassi

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgio

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo PSUR per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).