

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Parsabiv® 2,5 mg Injektionslösung
Parsabiv® 5 mg Injektionslösung
Parsabiv® 10 mg Injektionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Parsabiv 2,5 mg Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 2,5 mg Etelcalcetid (als Hydrochlorid) in 0,5 ml Lösung.
Jeder ml enthält 5 mg Etelcalcetid.

Parsabiv 5 mg Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 5 mg Etelcalcetid (als Hydrochlorid) in 1 ml Lösung.
Jeder ml enthält 5 mg Etelcalcetid.

Parsabiv 10 mg Injektionslösung

Jede Durchstechflasche enthält 10 mg Etelcalcetid (als Hydrochlorid) in 2 ml Lösung.
Jeder ml enthält 5 mg Etelcalcetid.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektionslösung.

Klare, farblose Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Parsabiv wird angewendet zur Behandlung des sekundären Hyperparathyreoidismus (sHPT) bei erwachsenen Patienten mit chronischer Nierenerkrankung (*chronic kidney disease*, CKD), die sich einer Hämodialysetherapie unterziehen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Anfangsdosis von Etelcalcetid beträgt 5 mg, die als Bolusinjektion 3-mal pro Woche angewendet wird. Das korrigierte Serumcalcium sollte vor der Anwendung der ersten Dosis von Parsabiv, vor einer Dosiserhöhung oder vor Wiederaufnahme nach einer Dosisunterbrechung an oder über der unteren Grenze des Normbereiches liegen (siehe auch Dosisanpassungen basierend auf den Serumcalciumspiegeln). Parsabiv sollte nicht öfter als 3-mal pro Woche angewendet werden.

Dosistitration

Parsabiv sollte so titriert werden, dass die Dosen individuell zwischen 2,5 mg und 15 mg eingestellt sind. Um den angestrebten Zielwert des Parathormons (PTH) zu erreichen, kann die Dosis, nicht öfter als alle 4 Wochen, in Schritten von 2,5 mg oder 5 mg bis zu einer Maximaldosis von 15 mg 3-mal pro Woche erhöht werden.

Dosisanpassungen basierend auf den PTH-Spiegeln

Der PTH-Wert sollte 4 Wochen nach Einleitung der Behandlung oder Dosisanpassung von Parsabiv und etwa alle 1–3 Monate während der Erhaltungsphase gemessen werden. Eine Dosisanpassung kann während der Behandlung, einschließlich

der Erhaltungsphase, jederzeit erforderlich sein.

Wenn der PTH-Wert unter 100 pg/ml (10,6 pmol/l) liegt, sollte die Dosis verringert oder die Behandlung vorübergehend unterbrochen werden. Wenn der PTH-Wert nach Verringerung der Dosis nicht wieder auf > 100 pg/ml ansteigt, sollte die Behandlung unterbrochen werden. Bei Patienten, bei denen die Behandlung unterbrochen wurde, sollte die Anwendung von Parsabiv bei einer niedrigeren Dosis wieder aufgenommen werden, sobald der PTH-Wert wieder auf > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) und der korrigierte Calciumwert (corrected calcium; cCa) im Serum vor der Dialysebehandlung auf ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) angestiegen sind. Wenn die letzte angewendete Dosis des Patienten 2,5 mg betrug, kann die Behandlung mit Parsabiv bei der Dosierung von 2,5 mg wiederaufgenommen werden, wenn der PTH-Wert bei > 300 pg/ml (31,8 pmol/l) und der aktuellste Serum-cCa-Wert vor der Dialysebehandlung bei ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) liegen.

Weitere Empfehlungen für den Umgang mit niedrigen Calciumwerten sind in untenstehender Tabelle dargestellt.

Parsabiv kann gegebenenfalls als Teil eines Therapieschemas angewendet werden, das Phosphatbinder und/oder Vitamin D enthält (siehe Abschnitt 5.1).

Dosisanpassungen basierend auf den Serumcalciumspiegeln

Der Serumcalciumwert sollte innerhalb von 1 Woche nach Einleitung der Behandlung oder Dosisanpassung von Parsabiv bestimmt werden. Sobald die Erhaltungsphase für einen Patienten beginnt, sollte etwa alle 4 Wochen der korrigierte Serumcalciumwert bestimmt werden. In den Studien wurde der Gesamtserumcalciumwert mit-

tels modularen Analysators von Roche bestimmt. Die untere Grenze des Normbereiches für korrigierte Serumcalciumspiegel lag bei 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Andere Labortests weisen als untere Grenze des Normbereiches möglicherweise andere Werte auf.

Für den Fall, dass ein klinisch bedeutsames Absinken der korrigierten Serumcalciumspiegel unter die untere Grenze des Normbereiches erfolgt und/oder Symptome einer Hypokalzämie auftreten, wird das folgende Vorgehen empfohlen: siehe untenstehende Tabelle.

Wechsel von Cinacalcet zu Etelcalcetid

Die Behandlung mit Etelcalcetid sollte bei Patienten nicht vor Ablauf von 7 Tagen nach der letzten Dosis von Cinacalcet und nicht, bevor der korrigierte Serumcalciumwert die untere Grenze des Normbereiches erreicht oder überstiegen hat, eingeleitet werden (siehe Abschnitt 5.1).

Versäumte Dosen

Wenn eine regulär geplante Hämodialysebehandlung versäumt wird, ist keine der versäumten Dosen anzuwenden. Parsabiv sollte bei der nächsten Hämodialysebehandlung mit der gleichen Dosis angewendet werden. Wenn für mehr als 2 Wochen Dosen versäumt werden, sollte Parsabiv mit 5 mg (oder 2,5 mg, wenn dies die letzte angewendete Dosis des Patienten war) angewendet und bis zum Erreichen des angestrebten PTH-Wertes titriert werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Die Dosierungsempfehlungen für ältere Patienten entsprechen denen für erwachsene Patienten.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Etelcalcetid bei Kindern und Jugendlichen unter

Korrigierter Serumcalciumwert oder klinische Symptome einer Hypokalzämie*	Empfehlungen
< 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) und ≥ 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Wenn klinisch angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> – mit der Gabe von Calcium-Supplementierung, calciumhaltigen Phosphatbindern und/oder Vitamin D beginnen oder sie erhöhen. – Calciumkonzentration im Dialysat erhöhen. – erwägen, die Parsabiv-Dosis zu verringern.
< 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) oder Symptome einer Hypokalzämie	<ul style="list-style-type: none"> • Unterbrechung der Behandlung mit Parsabiv, bis die korrigierten Serumcalciumwerte bei ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) liegen und Symptome einer Hypokalzämie (sofern vorhanden) abgeklungen sind. • Wenn klinisch angezeigt: <ul style="list-style-type: none"> – mit der Gabe von Calcium-Supplementierung, calciumhaltigen Phosphatbindern und/oder Vitamin D beginnen oder sie erhöhen. – Calciumkonzentration im Dialysat erhöhen. • Wiederaufnahme der Behandlung mit Parsabiv in einer Dosierung, die um 5 mg niedriger ist als die letzte angewendete Dosis. Wenn die letzte angewendete Dosis des Patienten 2,5 mg oder 5 mg betrug, wird die Behandlung wieder mit 2,5 mg aufgenommen, sobald die korrigierten Serumcalciumwerte bei ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) liegen und Symptome einer Hypokalzämie (sofern vorhanden) abgeklungen sind.

* Der Gesamtcalciumwert wurde mittels modularen Analysators von Roche bestimmt. Für Albuminwerte < 4 g/dl cCa (mg/dl) = Gesamt-Ca (mg/dl) + (4 - Albumin[g/dl]) * 0,8.

18 Jahren sind bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Parsabiv wird am Ende der Hämodialysebehandlung über den venösen Zugang des Dialysekreislaufes während des Rückflusses oder intravenös nach dem Rückfluss angewendet. Bei Anwendung während des Rückflusses sollte nach der Injektion ein Rückflussvolumen von mindestens 150 ml appliziert werden. Wenn der Rückfluss abgeschlossen ist und Parsabiv nicht angewendet wurde, kann es intravenös, gefolgt von mindestens 10 ml einer 9 mg/ml (0,9%) Natriumchlorid-Injektionslösung zum Nachspülen, angewendet werden.

Parsabiv darf nicht verdünnt werden.

Parenterale Arzneimittel sollten vor der Anwendung optisch auf Partikel sowie auf Verfärbungen untersucht werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die Behandlung mit Parsabiv sollte nicht eingeleitet werden, wenn das korrigierte Serumcalcium unter der unteren Grenze des Normbereiches liegt (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypokalzämie

Die Behandlung mit Etelcalcetid sollte bei Patienten nicht eingeleitet werden, wenn das korrigierte Serumcalcium unter der unteren Grenze des Normbereiches liegt (siehe Abschnitt 4.3).

Mögliche Manifestationen einer Hypokalzämie schließen Parästhesien, Myalgien, Muskelkrämpfe und Krampfanfälle ein.

Da Etelcalcetid das Serumcalcium senkt, sollten Patienten angewiesen werden, sich in medizinische Behandlung zu begeben, wenn sie Symptome einer Hypokalzämie bemerken, und hinsichtlich des Auftretens einer Hypokalzämie überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Die Serumcalciumspiegel sollten vor Einleitung der Behandlung, innerhalb von 1 Woche nach Einleitung der Behandlung oder Dosisanpassung von Etelcalcetid und alle 4 Wochen während der Behandlung gemessen werden. Wenn ein klinisch relevantes Absinken der korrigierten Serumcalciumspiegel auftritt, sollten Schritte unternommen werden, um die Serumcalciumspiegel zu erhöhen (siehe Abschnitt 4.2).

Ventrikuläre Arrhythmie und QT-Verlängerung infolge von Hypokalzämie

Ein Absinken des Serumcalciumspiegels kann das QT-Intervall verlängern, was möglicherweise in ventrikulärer Arrhythmie resultieren kann (siehe Abschnitt 4.8). Serumcalciumspiegel sollten bei Patienten mit kongenitalem Long-QT-Syndrom, einer Vorgeschichte von QT-Verlängerung, einem familiären Long-QT-Syndrom oder plötzlichem Herztod in der Familie und anderen Erkrankungen, die QT-Verlängerung und ventrikuläre Arrhythmie begünstigen, wäh-

rend der Behandlung mit Etelcalcetid engmaschig überwacht werden.

Krämpfe

Es wurde über Krampfanfälle bei Patienten berichtet, die mit Etelcalcetid behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.8). Die Schwelle für Krampfanfälle kann durch signifikante Verringerungen der Serumcalciumspiegel gesenkt werden. Die Serumcalciumspiegel sollten bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Krampfleiden während der Behandlung mit Etelcalcetid engmaschig überwacht werden.

Verschlechterung einer Herzinsuffizienz

Eine verringerte myokardiale Leistung, Hypotonie und Herzinsuffizienz (*congestive heart failure*; CHF) können mit einem signifikanten Absinken der Serumcalciumspiegel in Zusammenhang gebracht werden. Die Serumcalciumspiegel sollten bei Patienten mit einer Vorgeschichte von CHF, die mit einem Absinken der Serumcalciumspiegel in Zusammenhang gebracht werden könnte, während der Behandlung mit Etelcalcetid überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Gleichzeitige Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Etelcalcetid sollte mit Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die andere Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie den Serumcalciumspiegel senken. Der Serumcalciumspiegel ist engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.5).

Patienten, die Etelcalcetid erhalten, sollten nicht mit Cinacalcet behandelt werden. Eine gleichzeitige Anwendung kann zu einer schweren Hypokalzämie führen.

Adynamer Knochen

Wenn PTH dauerhaft auf Werte unter 100 pg/ml supprimiert wird, kann sich adynamer Knochen entwickeln. Wenn die PTH-Spiegel unter den empfohlenen Zielbereich absinken, sollte die Dosis von Vitamin D und/oder Etelcalcetid verringert oder die Behandlung unterbrochen werden. Nach der Unterbrechung kann die Behandlung mit einer niedrigeren Dosis fortgesetzt werden, um den PTH-Wert im Zielbereich zu halten (siehe Abschnitt 4.2).

Immunogenität

In klinischen Studien wurden 7,1 % der Patienten mit sHPT, die für bis zu 6 Monate mit Etelcalcetid behandelt wurden, positiv auf bindende Antikörper getestet, bei 80,3 % dieser Patienten lagen bereits Antikörper vor. Ein Zusammenhang zwischen einem veränderten pharmakokinetischen Profil, klinischem Ansprechen oder Sicherheitsprofil und vorbestehenden oder neu auftretenden Anti-Etelcalcetid-Antikörpern konnte nicht nachgewiesen werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Es gibt kein bekanntes Risiko für eine pharmakokinetische Wechselwirkung mit Etelcalcetid.

In vitro hat Etelcalcetid CYP450-Enzyme nicht inhibiert oder induziert und war selbst kein Substrat für die Metabolisierung durch CYP450-Enzyme. *In vitro* war Etelcalcetid kein Substrat von Transportproteinen für Abfluss und Aufnahme. Etelcalcetid war kein Inhibitor der üblichen Transportproteine.

Die gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln, von denen bekannt ist, dass sie den Serumcalciumspiegel senken, (z. B. Cinacalcet und Denosumab) und Etelcalcetid kann in einem erhöhten Risiko für eine Hypokalzämie resultieren (siehe Abschnitt 4.4). Patienten, die Etelcalcetid erhalten, sollte kein Cinacalcet gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Etelcalcetid bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Parsabiv während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Etelcalcetid in der Muttermilch vorhanden ist. Die zur Verfügung stehenden Daten von Ratten zeigten, dass Etelcalcetid in die Milch übergeht (siehe Abschnitt 5.3).

Ein Risiko für gestillte Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Parsabiv verzichtet werden soll/die Behandlung mit Parsabiv zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Etelcalcetid auf die menschliche Fertilität vor. Tierexperimentelle Studien ergeben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Parsabiv hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Dennoch können bestimmte potenzielle Manifestationen einer Hypokalzämie die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Sehr häufige Nebenwirkungen von Parsabiv sind verringerte Calciumspiegel im Blut (64%), Erbrechen (13%), Muskelkrämpfe (12%), Diarrhö (11%) und Übelkeit (11%). Bei der Mehrzahl der Patienten waren sie im Schweregrad mild bis mäßig und traten vorübergehend auf. Ein Abbruch der Therapie aufgrund von Nebenwirkungen war hauptsächlich auf niedrige Calciumwerte im Blut, Übelkeit und Erbrechen zurückzuführen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen werden untenstehend entsprechend folgender Konvention aufgeführt: sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10); gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Siehe Tabelle 1

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Hypokalzämie

Die meisten Fälle von asymptomatischem Abfall des Blutcalciumspiegels und von symptomatischer Hypokalzämie waren mild oder mäßig im Schweregrad. In den kombinierten placebokontrollierten Studien trat bei einem größeren Anteil der Patienten in der Parsabiv-Gruppe, verglichen mit den Patienten in der Placebo-Gruppe, mindestens ein Serum-cCa-Wert von < 7,0 mg/dl (1,75 mmol/l) (7,6% Parsabiv; 3,1% Place-

bo), < 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) (27,1% Parsabiv; 5,5% Placebo) und < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) (78,6% Parsabiv; 19,4% Placebo) auf. In diesen Studien brachen 1% der Patienten in der Parsabiv-Gruppe und 0% der Patienten in der Placebo-Gruppe die Behandlung wegen des unerwünschten Ereignisses eines niedrigen Serumcalciumspiegels ab. Für weitere Informationen im Hinblick auf mögliche Manifestationen einer Hypokalzämie und die Überwachung des Serumcalciums, siehe Abschnitte 4.4 bzw. 4.2.

QTc-Verlängerung infolge einer Hypokalzämie

In den kombinierten placebokontrollierten Studien hatte, verglichen mit der Placebo-Gruppe, ein höherer Anteil der Patienten in der Parsabiv-Gruppe gegenüber dem Ausgangswert einen maximalen Anstieg von > 60 ms im QTcF-Intervall (1,2% Parsabiv; 0% Placebo). Die Häufigkeit eines maximalen QTcF > 500 ms vor der Dialysebehandlung lag bei Patienten nach Behandlungsbeginn in der Parsabiv- bzw. der Placebo-Gruppe bei 4,8% bzw. 1,9%.

Verschlechterung einer Herzinsuffizienz

In den kombinierten placebokontrollierten Studien lag bei Patienten die Häufigkeit von adjudizierten CHF-Ereignissen, die eine Hospitalisierung erforderten, bei 2,2% in der Parsabiv-Behandlungsgruppe verglichen mit 1,2% in der Placebo-Gruppe.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Ver-

hältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Eine Überdosierung von Etelcalcetid kann zu einer Hypokalzämie mit oder ohne klinische Symptome führen und kann behandlungsbedürftig sein. Im Falle einer Überdosierung sollten die Serumcalciumwerte überprüft und die Patienten auf Symptome von Hypokalzämie (siehe Abschnitt 4.4) hin überwacht und angemessene Maßnahmen ergriffen werden (siehe Abschnitt 4.2). Obwohl Parsabiv durch die Dialyse ausgeschieden wird, wurde die Hämodialyse nicht als Behandlungsmethode einer Überdosierung untersucht. Einzelne Dosen von bis zu 60 mg und Mehrfachdosen von bis zu 22,5 mg 3-mal wöchentlich am Ende der Dialyse wurden bei Patienten, die sich einer Hämodialyse unterzogen, in klinischen Studien sicher angewendet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Calciumhomöostase, Nebenschilddrüsenhormonantagonisten, ATC-Code: H05BX04

Wirkmechanismus

Der Calcium-sensitive Rezeptor auf der Oberfläche der Hauptzellen der Nebenschilddrüse ist der Schlüsselregulator für die PTH-Sekretion. Etelcalcetid ist ein synthetischer, calcimimetisch wirksamer Peptidwirkstoff, welcher die PTH-Sekretion durch Bindung und Aktivierung des Calciumsensitiven Rezeptors erniedrigt. Die Verringerung des PTH-Spiegels korreliert mit einer gleichzeitigen Verringerung der Serumcalcium- und -phosphat Spiegel.

Pharmakodynamische Wirkungen

Nach einer einzelnen intravenösen Bolusgabe von 5 mg Etelcalcetid sanken die PTH-Spiegel rasch innerhalb von 30 Minuten nach der Anwendung und waren für maximal 1 Stunde vermindert, bevor sie wieder auf den Ausgangswert anstiegen. Das Ausmaß und die Dauer des Abfalls der PTH-Spiegel nahmen mit steigender Dosis zu. Ein Abfall der PTH-Spiegel korrelierte mit den Plasmakonzentrationen von Etelcalcetid bei Hämodialysepatienten. Die den PTH-Spiegel senkende Wirkung blieb während der gesamten 6-monatigen Dosierungsperiode, in der Etelcalcetid 3-mal pro Woche als intravenöse Bolusgabe angewendet wurde, bestehen.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Placebokontrollierte Studien

Zwei 6-monatige, doppelblinde, placebokontrollierte klinische Studien wurden bei sHPT-Patienten mit CKD, die 3-mal pro Woche eine Dialysebehandlung erhielten,

Tabelle 1: Nebenwirkungen aus kontrollierten klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung

Systemorganklassen gemäß MedDRA (SOK)	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
Störungen des Immunsystems	Nicht bekannt	Überempfindlichkeitsreaktionen (einschließlich Anaphylaxie)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Sehr häufig	Verringerte Calciumspiegel im Blut ^{1, 4}
	Häufig	Hypokalzämie ^{1, 5} Hyperkaliämie ² Hypophosphatämie
Erkrankungen des Nervensystems	Häufig	Kopfschmerzen Parästhesie ³
	Gelegentlich	Krämpfe ⁶
Herzkrankungen	Häufig	Verschlechterung der Herzinsuffizienz ¹ QT-Verlängerung ¹
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypotonie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Sehr häufig	Übelkeit Erbrechen Diarrhö
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Sehr häufig	Muskelkrämpfe
	Häufig	Myalgie

¹ Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“.
² Hyperkaliämie als bevorzugte Bezeichnung von Hyperkaliämie und erhöhtem Kalium im Blut.
³ Parästhesie als bevorzugte Bezeichnung von Parästhesie und Hypoästhesie.
⁴ Asymptomatischer Abfall von Calcium unter 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) oder klinisch signifikanter asymptomatischer Abfall von Serum-cCa zwischen 7,5 und < 8,3 mg/dl (1,88 und < 2,08 mmol/l) (was medizinische Behandlung erforderlich machte).
⁵ Symptomatischer Abfall des Serum-cCa < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).
⁶ Siehe Abschnitt 4.4.

durchgeführt (n = 1.023). Die Patienten erhielten Parsabiv oder Placebo mit einer Anfangsdosis von 5 mg 3-mal pro Woche am Ende der Hämodialysebehandlung, und die Dosis wurde alle 4 Wochen bis Woche 17 bis zu einer maximalen Dosis von 15 mg 3-mal pro Woche titriert, um einen PTH-Zielwert von ≤ 300 pg/ml zu erreichen. Die mediane durchschnittliche wöchentliche Dosis von Parsabiv während der Phase, in der die Wirksamkeit bewertet wurde (efficacy assessment period; EAP), lag bei 20,4 mg (6,8 mg pro Anwendung). Patienten mit niedrigeren PTH-Spiegeln im Screening benötigten im Allgemeinen niedrigere Dosen (mediane durchschnittliche wöchentliche Dosen von 15,0 mg, 21,4 mg bzw. 27,1 mg bei Patienten mit PTH-Werten im Screening von < 600 pg/ml, 600 bis ≤ 1.000 pg/ml und > 1.000 pg/ml). Die Calciumkonzentration im Dialysat der Patienten wurde konstant bei $\geq 2,25$ meq/l gehalten.

Der primäre Endpunkt in jeder Studie war der Anteil der Patienten, deren PTH-Wert während der EAP (EAP, definiert als Wochen 20 bis einschließlich 27) gegenüber dem Ausgangswert um $> 30\%$ absank. Die sekundären Endpunkte waren der Anteil der Patienten mit einem mittleren PTH-Wert ≤ 300 pg/ml während der EAP sowie die prozentuale Änderung des PTH-Werts, Serum-cCa-Werts, Phosphat-Werts und Calcium-Phosphat-Produkts (Ca \times P) während der EAP gegenüber dem Ausgangswert.

Demographische Merkmale sowie Charakteristika zu Studienbeginn waren in den zwei Gruppen in beiden Studien vergleichbar. Das mittlere Alter der Patienten lag in den 2 Studien bei 58,2 (Bereich 21 bis 93) Jahren. Die mittleren (SE) PTH-Konzentrationen lagen in den 2 Studien zu Studienbeginn bei 846,9 (21,8) pg/ml bzw. 835,9 (21,0) pg/ml für die Parsabiv- bzw. die Placebo-Gruppen, wobei ca. 21 % der Patienten, die an einer der beiden Studien teilgenommen haben, zu Studienbeginn einen PTH-Wert von > 1.000 pg/ml aufwiesen. Die durchschnittliche Dauer der Hämodialyse vor Studieneintritt lag bei 5,4 Jahren, und 68 % der Patienten erhielten bei Studieneintritt Vitamin D, 83 % erhielten Phosphatbinder.

Beide Studien belegten, dass Parsabiv die PTH-Spiegel verringerte und gleichzeitig Calcium, Phosphat und Ca \times P gesenkt wurden. Die Ergebnisse aller primären und sekundären Endpunkte waren statistisch signifikant, und die Ergebnisse waren, wie in Tabelle 2 dargestellt, in beiden Studien konsistent.

Parsabiv verringerte den PTH-Spiegel unabhängig vom PTH-Ausgangswert, von der Dauer der Dialyse und davon, ob die Patienten Vitamin D erhielten oder nicht. Patienten mit niedrigeren PTH-Spiegeln im Screening erreichten mit höherer Wahrscheinlichkeit während der EAP einen PTH-Wert ≤ 300 pg/ml.

Parsabiv wurde, verglichen mit Placebo, am Ende der Studie (Woche 27) mit Verringerungen der Marker des Knochenmetabolismus (knochenspezifische alkalische Phosphatase und Typ-I-Kollagen c-Telopeptid) und des Fibroblasten-Wachstumsfaktors 23

Tabelle 2: Wirkungen von Parsabiv auf PTH-Spiegel, korrigiertes Serumcalcium, Phosphat und Ca \times P in 6-monatigen placebokontrollierten Studien

	Studie 1		Studie 2	
	Parsabiv (N = 254)	Placebo (N = 254)	Parsabiv (N = 255)	Placebo (N = 260)
PTH				
Patienten mit einer Senkung des PTH-Werts um $> 30\%$ während der EAP, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
Patienten mit einem PTH-Wert von ≤ 300 pg/ml während der EAP, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
Mittlere prozentuale Änderung während der EAP, % (SE)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)
Korrigiertes Serumcalcium				
Mittlere prozentuale Änderung während der EAP, % (SE)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Phosphat				
Mittlere prozentuale Änderung während der EAP, % (SE)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)
Ca \times P				
Mittlere prozentuale Änderung während der EAP, % (SE)	-14,34 (2,06) ^a	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) ^a	-1,06 (1,42)

^a p $< 0,001$ versus Placebo

^b p = 0,003 versus Placebo

(exploratorische Endpunkte) in Verbindung gebracht.

Aktiv kontrollierte Studie

Eine 6-monatige doppelblinde, aktiv kontrollierte Studie verglich die Wirksamkeit und Sicherheit von Parsabiv mit Cinacalcet bei 683 sHPT-Patienten mit einer CKD, die sich einer Hämodialyse unterzogen. Das Dosierungsschema für Parsabiv war mit dem in den placebokontrollierten Studien vergleichbar (Anfangsdosis von 5 mg, alle 4 Wochen in Schritten von 2,5 mg bis 5 mg bis maximal 15 mg 3-mal pro Woche titriert). Die Anfangsdosis von Cinacalcet lag bei 30 mg täglich und wurde entsprechend der Fachinformation von Cinacalcet alle 4 Wochen in Schritten von 30 mg oder 60 mg für den letzten Titrationsschritt bis zu einer maximalen Dosis von 180 mg täglich titriert. Die mediane durchschnittliche wöchentliche Dosis von Parsabiv während der EAP lag bei 15,0 mg (5,0 mg pro Anwendung) und von Cinacalcet bei 360,0 mg (51,4 mg pro Anwendung). Der primäre Endpunkt war die Nicht-Unterlegenheit des Anteils der Patienten, der seit Studienbeginn während der EAP (Wochen 20 bis 27) eine Senkung des mittleren PTH-Wertes um $> 30\%$ aufwies. Die wesentlichen sekundären Endpunkte, die sequenziell auf Überlegenheit getestet wurden, waren der Anteil der Patienten, der seit Studienbeginn während der EAP eine Senkung des mittleren PTH-Wertes um $> 50\%$ bzw. $> 30\%$ aufwies, und die mittlere Anzahl an Tagen pro Woche mit Erbrechen und Übelkeit in den ersten 8 Wochen. Die mittleren (SE) PTH-Konzentrationen bei Studienbeginn lagen in den Parsabiv- bzw. Cinacalcet-Gruppen bei 1.092,12 (33,8) bzw. 1.138,71 (38,2) pg/ml. Demographische Merkmale und andere Charakteristika zu Studienbeginn waren mit denen in den placebokontrollierten Studien vergleichbar.

Parsabiv war im Hinblick auf den primären Endpunkt gegenüber Cinacalcet nicht unterlegen und war gegenüber Cinacalcet überlegen im Hinblick auf die sekundären Endpunkte: der Anteil der Patienten, der seit Studienbeginn während der EAP eine Senkung des mittleren PTH-Wertes um $> 30\%$ (68,2 % Parsabiv versus 57,7 % Cinacalcet; p = 0,004) erreichte, und der Anteil der Patienten, der seit Studienbeginn während der EAP eine Senkung des mittleren PTH-Wertes um $> 50\%$ (52,4 % Parsabiv versus 40,2 % Cinacalcet; p = 0,001) erreichte. Im Hinblick auf den sekundären Endpunkt, der die mittlere Anzahl an Tagen pro Woche mit Erbrechen und Übelkeit in den ersten 8 Wochen untersuchte, wurde zwischen den zwei Gruppen kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

„Switch-Studie“

Ergebnisse einer Studie, in der Änderungen der korrigierten Serumcalciumspiegel bei der Umstellung der Patienten von Cinacalcet auf Parsabiv untersucht wurden, zeigten, dass die Behandlung mit Parsabiv 7 Tage nach Absetzen von Cinacalcet mit einer Anfangsdosis von 5 mg und unter der Voraussetzung, dass der korrigierte Serumcalciumwert bei $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l) lag, sicher begonnen werden konnte.

Offene Verlängerungsstudie

Eine 52-wöchige einarmige Verlängerungsstudie zu vorstehend dargestellten placebokontrollierten Studien und der „Switch“-Studie wurde durchgeführt, um die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Parsabiv bei 891 sHPT-Patienten mit CKD, die sich einer Hämodialyse unterzogen, zu charakterisieren. Alle Studienpatienten erhielten Parsabiv mit einer Anfangsdosis von 5 mg 3-mal pro Woche. Die Dosis von Parsabiv konnte in den Wochen 5, 9, 17, 25, 33, 41 und 49 bis zu einer maximalen Dosis von 15 mg titriert werden, um einen PTH-Zielwert ≤ 300 pg/ml zu erreichen, während

die Serum-cCa-Konzentrationen konstant gehalten wurden.

Nach 52 Wochen konnte Parsabiv nicht mit etwaigen neuen Befunden zur Sicherheit in Verbindung gebracht werden und demonstrierte die Erhaltung der Wirksamkeit der Behandlung, was mit einer Senkung des PTH-Wertes vor der Dialysebehandlung um > 30 % seit Studienbeginn bei 2/3 der Patienten nachgewiesen wurde. Zusätzlich senkte Parsabiv seit Studienbeginn den PTH-Wert vor der Dialysebehandlung auf ≤ 300 pg/ml bei mehr als 50 % der Patienten und senkte die mittleren Werte von PTH, cCa, cCa \times P und Phosphat.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Parsabiv eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen bei der Behandlung des Hyperparathyreoidismus gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Verteilung

Im Modell der Pharmakokinetik von Bevölkerungsgruppen lag das Verteilungsvolumen im Fließgleichgewicht bei ungefähr 796 l. Etelcalcetid ist vorwiegend durch reversible kovalente Bindung an Plasmaalbumin gebunden. Die nicht-kovalente Bindung von Etelcalcetid an Plasmaproteine ist mit einer Rate der ungebundenen Fraktion von 0,53 niedrig. Das Verhältnis der Blut-zu-Plasma [^{14}C]-Etelcalcetid-Konzentrationen liegt bei ungefähr 0,6.

Biotransformation

Etelcalcetid wird nicht durch CYP450-Enzyme metabolisiert. Etelcalcetid wird im Blut durch reversiblen Disulfidaustausch mit endogenen Thiolen biotransformiert, um vorwiegend Konjugate mit Serumalbumin zu bilden. Die Exposition des Plasmas durch Produkte der Biotransformation war etwa 5-mal höher als die von Etelcalcetid, und deren Konzentrations-Zeit-Verlauf entspricht dem von Etelcalcetid. Das vorherrschende Produkt der Biotransformation (albumingebunden) war *in vitro* minimal aktiv.

Elimination

Die intravenöse Anwendung 3-mal pro Woche am Ende einer Hämodialysesitzung resultierte in einer effektiven Halbwertszeit von 3 bis 5 Tagen. Etelcalcetid wird bei Patienten mit normaler Nierenfunktion rasch ausgeschieden, während bei CKD-Patienten, die eine Hämodialyse benötigten, Etelcalcetid vorwiegend durch Hämodialyse ausgeschieden wurde. Etelcalcetid wurde mit einer Hämodialyse-Clearance-Rate von 7,66 l/h wirkungsvoll ausgeschieden. Nach einer einzelnen radioaktiv markierten Dosis von Etelcalcetid bei CKD-Patienten mit sekundärem HPT, die sich einer Hämodialyse unterzogen haben, wurden über einen Zeitraum von 175 Tagen etwa 60 % des angewendeten [^{14}C]-Etelcalcetid im Dialysat, und zusammen etwa 7 % in Urin und Stuhl nachgewiesen. Die interindividuelle Variabilität bei der System-Clearance

liegt in der Patientenpopulation bei etwa 70 %.

Linearität/Nicht-Linearität

Die Pharmakokinetik von Etelcalcetid ist linear und ändert sich nach Anwendung von Einzeldosen (5 bis 60 mg) und mehrfachen intravenösen Dosen (2,5 bis 20 mg) bei CKD-Patienten mit sekundärem HPT, die sich einer Hämodialyse unterziehen, im Laufe der Zeit nicht. Nach intravenöser Dosierung 3-mal pro Woche am Ende jeder 3- bis 4-stündigen Hämodialysesitzung bei CKD-Patienten erreichten die Etelcalcetid-Plasmaspiegel 4 Wochen nach Anwendung einen nahezu stabilen Wert, wobei eine 2- bis 3-fache Akkumulationsrate beobachtet wurde.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen pharmakokinetischen Studien mit Etelcalcetid bei Patienten mit milder bis schwerer Nierenfunktionsstörung durchgeführt. Die Pharmakokinetik von Etelcalcetid wurde bei CKD-Patienten, die sich einer Hämodialyse unterzogen haben, charakterisiert. Etelcalcetid ist für CKD-Patienten, die sich einer Hämodialyse unterzogen haben, vorgesehen.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine spezifischen Studien mit Etelcalcetid bei Patienten mit Leberfunktionsstörung durchgeführt.

Körpergewicht, Geschlecht, Alter, ethnische Zugehörigkeit

Bei den untersuchten erwachsenen Studienpatienten wurden keine auf Körpergewicht, Geschlecht, Alter oder ethnische Zugehörigkeit bezogenen pharmakokinetischen Unterschiede beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die erwartete pharmakologische Wirkung von gesenkten PTH- und Calciumspiegeln im Blut wurde in tierexperimentellen Studien bei klinischen Expositionsniveaus beobachtet. Verringerungen des Serumcalciums verbunden mit Zittern, Krämpfen sowie stressbedingten Befunden wurden bei klinischen Expositionsniveaus beobachtet. Alle Wirkungen waren nach Beendigung der Behandlung reversibel.

Etelcalcetid war in einigen Bakterienstämmen (Ames) mutagen, war jedoch in *in vitro*- und *in vivo*-Untersuchungen der Genotoxizität an Säugetieren nicht genotoxisch und wird daher beim Menschen als nicht-genotoxisch eingeschätzt. Bei Karzinogenitätsstudien in Maus und Ratte traten bei einer bis zu 0,4-fach höheren Belastung gegenüber den klinischen Expositionsniveaus keine mit Etelcalcetid im Zusammenhang stehenden Tumoren auf.

Es wurde keine Wirkung auf die männliche oder weibliche Fertilität beobachtet, wenn Etelcalcetid bei Ratten bei einer bis zu 1,8-fach höheren Belastung gegenüber den klinischen Expositionsniveaus, die bei Patienten erreicht wurden, die 3-mal pro Woche 15 mg Etelcalcetid erhielten, angewendet wurde.

Es wurden bei Ratten und Kaninchen keine Wirkungen auf die embryo-fetale Entwick-

lung beobachtet, wenn sie während der Organogenese einer bis zu 1,8- bis 4,3-fach höheren Belastung gegenüber den klinischen Expositionsniveaus ausgesetzt wurden. In einer prä- und postnatalen Entwicklungsstudie bei Ratten wurden ein minimaler Anstieg der perinatalen Sterblichkeit von Jungtieren, eine Verzögerung der Geburt und vorübergehende Verringerungen des postnatalen Wachstums, verbunden mit maternalen Toxizitäten von Hypokalzämie, Zittern sowie Verringerung des Körpergewichts und der Nahrungsaufnahme, bei einer gegenüber den klinischen Expositionsniveaus 1,8-fach höheren Belastung beobachtet.

Studien bei Ratten zeigten, dass [^{14}C]-Etelcalcetid in plasmaähnlichen Konzentrationen in die Milch übergeht.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriumchlorid
Bernsteinsäure
Wasser für Injektionszwecke
Salzsäure (zur pH-Wert-Einstellung)
Natriumhydroxid (zur pH-Wert-Einstellung)

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

Nach Entnahme aus dem Kühlschrank:

- Parsabiv ist kumulativ höchstens 7 Tage haltbar, wenn es in der Originalverpackung aufbewahrt wird. An die Lagertemperatur sind keine besonderen Anforderungen gestellt.
- Nach Entnahme aus der Originalverpackung ist Parsabiv höchstens 4 Stunden haltbar, sofern es vor direktem Sonnenlicht geschützt wird.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Parsabiv 2,5 mg Injektionslösung

Durchstechflasche zum Einmalgebrauch (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Fluoropolymer-beschichtetes Elastomer) und einer Aluminiumversiegelung mit abziehbarer Schutzkappe. Jede Durchstechflasche enthält 0,5 ml Injektionslösung.

Parsabiv 5 mg Injektionslösung

Durchstechflasche zum Einmalgebrauch (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Fluoropolymer-beschichtetes Elastomer) und einer Aluminiumversiegelung mit abziehbarer Schutzkappe. Jede Durchstechflasche enthält 1 ml Injektionslösung.

Parsabiv 10 mg Injektionslösung

Durchstechflasche zum Einmalgebrauch (Glas Typ I) mit einem Stopfen (Fluoropolymer-beschichtetes Elastomer) und einer

Aluminiumversiegelung mit abziehbarer Schutzkappe. Jede Durchstechflasche enthält 2 ml Injektionslösung.

Packungsgrößen von 1, 6, 12 und 42 Durchstechflaschen.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nur zum Einmalgebrauch.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Parsabiv 2,5 mg Injektionslösung

EU/1/16/1142/001 – 1 Durchstechflasche
EU/1/16/1142/002 – 6 Durchstechflaschen
EU/1/16/1142/003 – 12 Durchstechflaschen
EU/1/16/1142/004 – 42 Durchstechflaschen

Parsabiv 5 mg Injektionslösung

EU/1/16/1142/005 – 1 Durchstechflasche
EU/1/16/1142/006 – 6 Durchstechflaschen
EU/1/16/1142/007 – 12 Durchstechflaschen
EU/1/16/1142/008 – 42 Durchstechflaschen

Parsabiv 10 mg Injektionslösung

EU/1/16/1142/009 – 1 Durchstechflasche
EU/1/16/1142/010 – 6 Durchstechflaschen
EU/1/16/1142/011 – 12 Durchstechflaschen
EU/1/16/1142/012 – 42 Durchstechflaschen

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
11. November 2016

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:

10. STAND DER INFORMATION

September 2021

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

12. PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

12 Durchstechflaschen Parsabiv 2,5 mg Injektionslösung
12 Durchstechflaschen Parsabiv 5 mg Injektionslösung
12 Durchstechflaschen Parsabiv 10 mg Injektionslösung

13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Amgen GmbH
Riesstraße 24
80992 München
Tel.: 089 149096 0
Fax: 089 149096 2000
www.amgen.de

MedInfo-Hotline: 0800 - 264 36 44
medinfo.amgen.de

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt