

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Парсабив, 2,5 мг, раствор для внутривенного введения.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: этелкальцетид.

Каждый мл раствора содержит 5 мг этелкальцетида.

Каждый флакон содержит 2,5 мг этелкальцетида (в виде гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Раствор для внутривенного введения.

Прозрачная бесцветная жидкость, свободная от механических включений.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1 Показания к применению**

Препарат Парсабив показан для лечения вторичного гиперпаратиреоза (ВГПТ) у взрослых пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), находящихся на гемодиализе.

4.2 Режим дозирования и способ применения**Режим дозирования**

Рекомендуемая начальная доза этелкальцетида составляет 5 мг в виде болюсного введения 3 раза в неделю. Перед введением первой дозы, увеличением дозы или повторным назначением после временного прекращения лечения препаратом Парсабив концентрация кальция, скорректированного на альбумин, в сыворотке крови должна находиться на уровне нижнего предела нормальных значений или превышать его (см. также «Коррекция дозы в зависимости от концентрации кальция в сыворотке крови»). Препарат Парсабив не следует вводить чаще, чем 3 раза в неделю.

Подбор дозы

Дозу препарата Парсабив следует подбирать индивидуально в диапазоне от 2,5 мг до 15 мг. Для достижения целевой концентрации паратиреоидного гормона (ПТГ) дозу препарата можно повышать до максимальной дозы 15 мг 3 раза в неделю с шагом 2,5 или 5 мг, но не чаще чем каждые 4 недели.

Коррекция дозы в зависимости от концентрации ПТГ

Определение концентрации ПТГ следует проводить через 4 недели после начала применения препарата Парсабив или изменения дозы, а также приблизительно каждые 1-3 месяца при получении поддерживающей дозы. Коррекция дозы может потребоваться в любой момент в процессе лечения, в том числе и в период поддерживающей терапии. В случае снижения концентрации ПТГ ниже 100 пг/мл (10,6 пмоль/л) дозу препарата следует уменьшить или временно прекратить его применение. Если после снижения дозы препарата концентрация ПТГ не восстанавливается до значения > 100 пг/мл, его применение следует прекратить. Пациентам, прекратившим применение, лечение препаратом Парсабив следует возобновлять с использованием более низких доз и до восстановления ПТГ до концентрации > 150 пг/мл (15,9 пмоль/л) и кальция, скорректированного на альбумин (сСа) (определение необходимо провести перед процедурой диализа) в сыворотке крови до концентрации $\geq 8,3$ мг/дл (2,08 ммоль/л). Если последняя доза препарата, полученная пациентом, составляла 2,5 мг, лечение препаратом Парсабив можно возобновить с дозы 2,5 мг при условии, что концентрация ПТГ превышает > 300 пг/мл (31,8 пмоль/л), а концентрация сСа в сыворотке крови перед процедурой диализа по данным последнего определения составляет $\geq 8,3$ мг/дл (2,08 ммоль/л).

Дополнительные рекомендации, касающиеся тактики ведения пациентов с низкой концентрацией кальция, приведены в таблице ниже.

При необходимости препарат Парсабив можно применять в составе схем лечения, включающих фосфат-связывающие препараты и/или стероловые формы витамина D (см. раздел 5.1).

Коррекция дозы в зависимости от концентрации кальция в сыворотке крови

Определение концентрации кальция в сыворотке крови следует проводить в течение 1 недели после начала применения или изменения дозы препарата Парсабив. При получении поддерживающей дозы определение кальция, скорректированного на альбумин, в сыворотке крови следует производить приблизительно каждые 4 недели. В ходе исследований концентрацию общего кальция в сыворотке крови определяли с помощью модульного анализатора Roche. Нижний предел нормальных значений концентрации кальция, скорректированного на альбумин, в сыворотке крови составлял 8,3 мг/дл (2,08 ммоль/л). Для других методов лабораторного анализа могут быть характерны иные нижние пределы нормальных значений.

В случае клинически значимого снижения концентрации кальция, скорректированного на альбумин, в сыворотке крови ниже нижней границы нормы и/или появления симптомов гипокальциемии рекомендуется следующая тактика ведения:

Концентрация кальция, скорректированного на альбумин, в сыворотке крови или клинические симптомы гипокальциемии*:	Рекомендации
< 8,3 мг/дл (2,08 ммоль/л) и ≥ 7,5 мг/дл (1,88 ммоль/л)	• При наличии клинических показаний: - начать прием или увеличить дозу добавок кальция, фосфат-связывающих препаратов, содержащих кальций, и/или стероловых форм витамина D; - увеличить концентрацию кальция в диализате; - рассмотреть возможность снижения дозы препарата Парсабив.

Концентрация кальция, скорректированного на альбумин, в сыворотке крови или клинические симптомы гипокальциемии*:	Рекомендации
< 7,5 мг/дл (1,88 ммоль/л) или появление симптомов гипокальциемии	• Прекратить терапию препаратом Парсабив до достижения концентрации скорректированного кальция в сыворотке крови $\geq 8,3$ мг/дл (2,08 ммоль/л) и разрешения симптомов гипокальциемии (при наличии). • При наличии клинических показаний: - начать прием или увеличить дозу добавок кальция, фосфат-связывающих препаратов, содержащих кальций, и/или стероловых форм витамина D; - увеличить концентрацию кальция в диализате. • Возобновить терапию препаратом Парсабив в дозе на 5 мг ниже последней введенной дозы. Если последняя введенная доза составляла 2,5 мг или 5 мг, то лечение следует возобновлять с дозы 2,5 мг после восстановления концентрации кальция, скорректированного на альбумин, в сыворотке крови до $\geq 8,3$ мг/дл (2,08 ммоль/л) и разрешения симптомов гипокальциемии (при их наличии).

* Концентрацию общего кальция в сыворотке крови определяли с помощью модульного анализатора Roche. Для концентрации альбумина < 4 г/дл $\text{сСа (мг/дл)} = \text{Общий Са (мг/дл)} + (4 - \text{альбумин [г/дл]}) \cdot 0,8$.

Перевод с цинакальцета на этелкальцетид

Терапию этелкальцетидом следует начинать не раньше, чем через 7 дней после приема последней дозы цинакальцета, при концентрации кальция, скорректированного на

альбумин, равной нижнему пределу нормальных значений или превышающей его (см. раздел 5.1).

Пропуск дозы

В случае пропуска запланированной процедуры гемодиализа не следует вводить пропущенную дозу препарата. Введение препарата Парсабив следует осуществить в той же дозе во время следующей процедуры гемодиализа. Если введение препарата было пропущено в течение более 2 недель, то терапию препаратом Парсабив следует возобновить с дозы 5 мг (или 2,5 мг, если таковой была последняя введенная доза) и титровать дозу до достижения желаемой концентрации ПТГ.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Рекомендации по режиму дозирования препарата для пациентов пожилого возраста аналогичны рекомендациям для взрослых пациентов.

Дети

Безопасность и эффективность этелкальцетида у детей и подростков младше 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для внутривенного введения. Препарат Парсабив вводят через венозный катетер диализной системы в конце процедуры гемодиализа во время промывания либо внутривенно после промывания катетера. Если препарат вводится в период промывания катетера, после инъекции препарата следует ввести как минимум 150 мл раствора для промывания катетера. Если промывание катетера окончено и препарат Парсабив не был введен, его можно ввести внутривенно с последующим введением не менее 10 мл раствора хлорида натрия 9 мг/мл (0,9 %) для инъекций, используемого для промывания катетера.

Препарат Парсабив не требует разведения.

Перед введением раствор с препаратом необходимо осмотреть на предмет наличия каких-либо инородных частиц и изменения цвета.

4.3 Противопоказания

Гиперчувствительность к этелкальцетиду и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

Не следует начинать лечение препаратом Парсабив при концентрации скорректированного кальция в сыворотке крови ниже нижнего предела нормальных значений (см. разделы 4.2 и 4.4).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Гипокальциемия

Терапию этелкальцетидом не следует начинать у пациентов, если концентрация кальция, скорректированного на альбумин, в сыворотке крови ниже нижнего предела нормальных значений (см. раздел 4.3).

Возможные клинические проявления гипокальциемии включают парестезии, миалгии, мышечные спазмы и судороги.

В связи с тем, что этелкальцетид снижает сывороточную концентрацию кальция, пациентам следует рекомендовать обратиться за медицинской помощью в случае появления симптомов гипокальциемии. Следует наблюдать за пациентом для выявления гипокальциемии (см. раздел 4.2). Контроль концентрации кальция в сыворотке крови следует осуществлять перед началом терапии, в течение одной недели после начала терапии или коррекции дозы, а также каждые 4 недели лечения этелкальцетидом. При клинически значимом снижении концентрации кальция, скорректированного на альбумин, в сыворотке крови необходимо провести мероприятия, направленные на повышение концентрации кальция в сыворотке крови (см. раздел 4.2).

Желудочковая аритмия и удлинение интервала QT, обусловленное гипокальциемией

Снижение концентрации кальция в сыворотке крови может привести к удлинению интервала QT и, как следствие, к развитию желудочковой аритмии (см. раздел 4.8). У пациентов с врожденным синдромом удлинения интервала QT, удлинением интервала QT в анамнезе, удлинением интервала QT или внезапной сердечной смертью в семейном анамнезе, а также другими состояниями-предикторами удлинения интервала QT и развития желудочковой аритмии необходимо обеспечить тщательный контроль концентрации кальция в сыворотке крови во время лечения этелкальцетидом.

Судороги

У пациентов, получавших этелкальцетид, были зарегистрированы случаи развития судорог (см. раздел 4.8). Порог судорожной готовности может быть снижен при значительном снижении концентрации кальция в сыворотке крови. У пациентов с наличием судорог в анамнезе необходимо обеспечить тщательный контроль концентрации кальция в сыворотке крови во время лечения этелкальцетидом.

Декомпенсация хронической сердечной недостаточности

Снижение функции миокарда, артериальная гипотензия и хроническая сердечная недостаточность (ХСН) могут быть связаны со значительным уменьшением концентрации кальция в сыворотке крови. У пациентов с ХСН в анамнезе, которая может сопровождаться уменьшением концентрации кальция в сыворотке крови, необходимо

обеспечить тщательный контроль концентрации кальция в сыворотке крови во время лечения этелкальцетидом (см. раздел 4.2).

Одновременное применение препарата с другими лекарственными средствами

Этелкальцетид следует с осторожностью назначать пациентам, получающим любые другие лекарственные средства, снижающие концентрацию кальция в сыворотке крови. Следует обеспечить тщательный контроль концентрации кальция в сыворотке крови (см. раздел 4.5).

Пациенты, которым проводится терапия этелкальцетидом, не должны получать препарат цинакальцета. Одновременное применение данных препаратов может привести к развитию тяжелой гипокальциемии.

Адинамическая болезнь кости

При длительном подавлении концентрации ПТГ ниже 100 пг/мл возможно развитие адинамической болезни кости. При снижении концентрации ПТГ ниже рекомендуемого целевого диапазона необходимо уменьшить дозу или отменить терапию стероловыми формами витамина D и/или этелкальцетидом. После отмены терапии можно возобновить в более низких дозах для поддержания концентрации ПТГ в пределах диапазона целевых значений (см. раздел 4.2).

Иммуногенность

В клинических исследованиях у 7,1 % пациентов с ВГПТ, получавших лечение этелкальцетидом в период до 6 месяцев, были обнаружены связывающие антитела, у 80,3 % из них антитела были выявлены при исходном обследовании. Не отмечено изменение фармакокинетического профиля, клинического ответа или профиля безопасности в связи с наличием антител к этелкальцетиду, изначально присутствовавших или выработанных во время лечения.

Вспомогательные вещества с известным действием

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на флакон, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования по изучению лекарственных взаимодействий не проводились. Отсутствуют данные о риске фармакокинетических взаимодействий с этелкальцетидом.

In vitro этелкальцетид не ингибировал или не индуцировал активность ферментов системы цитохромов CYP450 и не являлся субстратом для метаболизма ферментов CYP450. *In vitro* этелкальцетид не являлся субстратом эффлюксных белков-транспортеров и

белков-транспортёров захвата и не демонстрировал способность ингибировать распространённые белки-транспортёры.

Одновременное применение других лекарственных средств, снижающих концентрацию кальция в сыворотке крови (таких как цинакальцет и деносунаб), и этелкальцетид может привести к повышению риска развития гипокальциемии (см. раздел 4.4). Пациенты, которым проводится терапия этелкальцетидом, не должны получать препарат цинакальцета (см. раздел 4.4).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Данные о применении этелкальцетид у беременных женщин отсутствуют.

В исследованиях на животных не отмечено прямого или опосредованного неблагоприятного воздействия на репродуктивную функцию (см. раздел 5.3). В качестве меры предосторожности предпочтительно избегать применения препарата Парсабив во время беременности.

Лактация

Неизвестно, проникает ли этелкальцетид в грудное молоко. Согласно доступным данным, полученным в рамках исследований на крысах, этелкальцетид проникает в грудное молоко (см. раздел 5.3).

Нельзя исключить риск для новорожденных и младенцев, находящихся на грудном вскармливании. Решение об отмене препарата Парсабив должно быть принято с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии препаратом Парсабив для матери.

Фертильность

Отсутствуют данные о влиянии этелкальцетид на фертильность у человека.

В исследованиях на животных не отмечено прямого или опосредованного неблагоприятного воздействия на фертильность (см. раздел 5.3).

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Парсабив не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Тем не менее, некоторые возможные проявления гипокальциемии могут влиять на способность управлять транспортными средствами и механизмами (см. разделы 4.4 и 4.8).

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

На фоне лечения препаратом Парсабив очень часто наблюдаются следующие нежелательные реакции: снижение концентрации кальция в крови (64 %), рвота (13 %), мышечные спазмы (12 %), диарея (11 %) и тошнота (11 %). У большинства пациентов эти явления были легкой или средней степени тяжести и носили временный характер.

Прекращение лечения, обусловленное нежелательными реакциями, происходило преимущественно в связи со снижением концентрации кальция в крови, тошнотой и рвотой.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены ниже согласно следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

Таблица 1. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся в контролируемых клинических исследованиях и в период пострегистрационного применения препарата

Системно-органный класс (COK) MedDRA	Частота возникновения	Нежелательные реакции
Нарушения со стороны иммунной системы	Частота неизвестна	Реакции гиперчувствительности (в том числе анафилактические реакции)
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение концентрации кальция в крови ^{1, 4}
	Часто	Гипокальциемия ^{1, 5} Гиперкалиемия ² Гипофосфатемия
Нарушения со стороны нервной системы	Часто	Головная боль Парестезия ³
	Нечасто	Судороги ⁶
Нарушения со стороны сердца	Часто	Декомпенсация хронической сердечной недостаточности ¹ Удлинение интервала QT ¹

Системно-органный класс (COK) MedDRA	Частота	Нежелательные реакции
	возникновения	
Нарушения со стороны сосудов	Часто	Артериальная гипотензия
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота Рвота Диарея
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Мышечные спазмы
	Часто	Миалгия

¹ См. раздел «Описание отдельных нежелательных реакций».

² Термин «гиперкалиемия» включал такие предпочтительные термины, как гиперкалиемия и увеличение концентрации калия в крови.

³ Термин «парестезия» включал такие предпочтительные термины, как парестезия и гипестезия.

⁴ Бессимптомное снижение концентрации кальция ниже 7,5 мг/дл (1,88 ммоль/л) или клинически значимое бессимптомное снижение концентрации сСа в сыворотке крови в диапазоне 7,5 мг/дл – < 8,3 мг/дл (1,88 ммоль/л и < 2,08 ммоль/л) (которое требовало лечения).

⁵ Снижение концентрации сСа в сыворотке крови < 8,3 мг/дл (2,08 ммоль/л), сопровождающееся клиническими проявлениями.

⁶ См. раздел 4.4.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гипокальциемия

Большинство событий бессимптомного снижения концентрации кальция в крови и гипокальциемии с клиническими проявлениями были легкой или средней степени тяжести. В объединенных плацебо-контролируемых исследованиях в группе лечения препаратом Парсабив по сравнению с группой плацебо была выше доля пациентов, у которых по меньшей мере однократно регистрировалась концентрация сСа в сыворотке крови < 7,0 мг/дл (1,75 ммоль/л) (7,6 % – в группе лечения препаратом Парсабив; 3,1 % – в группе плацебо), < 7,5 мг/дл (1,88 ммоль/л) (27,1 % – в группе лечения препаратом Парсабив; 5,5 % – в группе плацебо) и < 8,3 мг/дл (2,08 ммоль/л) (78,6 % – в группе лечения препаратом Парсабив; 19,4 % – в группе плацебо). В этих исследованиях 1 % пациентов в группе лечения препаратом Парсабив и 0 % пациентов в группе плацебо прекратили лечение из-за нежелательного явления «низкая концентрация кальция в сыворотке крови». Для получения дополнительной информации о возможных

проявлениях гипокальциемии и о контроле уровня кальция в сыворотке крови см. разделы 4.4 и 4.2 соответственно.

Удлинение интервала QTc, обусловленное гипокальциемией

В объединенных плацебо-контролируемых исследованиях в группе лечения препаратом Парсабив по сравнению с группой плацебо была выше доля пациентов с максимальным удлинением интервала QTcF более 60 мс относительно исходного уровня (1,2 % – в группе лечения препаратом Парсабив; 0 % – в группе плацебо). Доля пациентов в группе лечения препаратом Парсабив и группе плацебо, у которых после оценки исходных показателей было зарегистрировано максимальное значение $QTcF > 500$ мс по результатам оценки, проводимой перед процедурой диализа, составила 4,8 % и 1,9 % соответственно.

Декомпенсация хронической сердечной недостаточности

В объединенных плацебо-контролируемых исследованиях доля пациентов, у которых наблюдалась декомпенсация хронической сердечной недостаточности, потребовавшая госпитализации, составила 2,2 % в группе лечения препаратом Парсабив и 1,2 % в группе плацебо.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях, возникающих после регистрации лекарственного препарата, с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения пользы и риска лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях, доступные на территории государств-членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация:

109012, Москва, Славянская площадь, 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (800) 550-99-03

Эл. почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Казахстан:

010000, г. Астана, ул. А. Иманова, 13

«Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения

Республики Казахстан

Телефон: +7 (7172) 78-99-11

Электронная почта: farm@dari.kz

<http://www.ndda.kz>

Республика Беларусь

220037, г. Минск, пер. Товарищеский 2а

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон/факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

<http://www.rceth.by>

4.9 Передозировка

Передозировка этелкальцетида может привести к гипокальциемии с клиническими проявлениями или без них и может потребовать лечения. При передозировке необходимо контролировать сывороточную концентрацию кальция и наблюдать пациентов для выявления симптомов гипокальциемии (см. раздел 4.4) и своевременного проведения соответствующих мер (см. раздел 4.2). Хотя этелкальцетид выводится при диализе, не проводилось изучения гемодиализа в качестве терапии при передозировке. Введение препарата в однократной дозе до 60 мг или в многократных дозах до 22,5 мг 3 раза в неделю в конце процедуры диализа в рамках клинических исследований у пациентов, получавших гемодиализ, было безопасным.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: средства, регулирующие обмен кальция;
антипаратиреоидные средства, другие антипаратиреоидные средства.

Код АТХ: N05BX04

Механизм действия

Основным регулятором секреции паратиреоидного гормона (ПТГ) является кальций-чувствительный рецептор, расположенный на поверхности главных клеток

паращитовидной железы. Этелкальцетид представляет собой синтетический пептид,

кальцимиметик, который вызывает снижение секреции ПТГ посредством связывания и активации кальций-чувствительного рецептора. Снижение концентрации ПТГ сопровождается сопутствующим снижением концентраций кальция и фосфатов в сыворотке крови.

Фармакодинамические эффекты

После однократного внутривенного болюсного введения этелкальцетида в дозе 5 мг происходит быстрое (в течение 30 минут) снижение концентрации ПТГ. Концентрация ПТГ остается максимально низкой в течение 1 часа, а затем возвращается к исходному значению. Выраженность и продолжительность снижения ПТГ усиливаются с увеличением дозы препарата. У пациентов, находящихся на гемодиализе, снижение концентрации ПТГ коррелирует с концентрацией этелкальцетида в плазме крови. При внутривенном болюсном введении этелкальцетида 3 раза в неделю снижение концентрации ПТГ сохранялось в течение 6 месяцев.

Клиническая эффективность и безопасность

Согласно результатам проведенных двух 6-месячных двойных слепых плацебо-контролируемых клинических исследований препарат Парсабив снижал концентрацию ПТГ, а также концентрации кальция, фосфатов и произведения кальция - фосфор ($\text{Ca} \times \text{P}$).

Препарат Парсабив снижал концентрацию ПТГ независимо от исходного значения концентрации ПТГ, продолжительности диализа и применения стероловых форм витамина D. Вероятность достижения концентрации ПТГ ≤ 300 пг/мл во время периода оценки эффективности была выше у пациентов с более низкими концентрациями ПТГ на момент скрининга.

Препарат Парсабив вызывал снижение концентрации маркеров костного метаболизма (костно-специфической щелочной фосфатазы и С-концевого телопептида коллагена I типа) и фактора роста фибробластов 23 в конце исследования по сравнению с плацебо.

Согласно результатам исследования, в рамках которого оценивалось изменение скорректированной концентрации кальция в сыворотке при переходе пациентов с цинакальцета на препарат Парсабив, терапию препаратом Парсабив в начальной дозе 5 мг можно было безопасно начинать через 7 дней после прекращения применения цинакальцета при условии, что скорректированная концентрация кальция в сыворотке составляла $\geq 8,3$ мг/дл (2,08 ммоль/л).

5.2 Фармакокинетические свойства

Распределение

В популяционной фармакокинетической модели объем распределения в равновесном состоянии составил приблизительно 796 л. Этелкальцетид преимущественно связывается с альбумином в плазме крови посредством обратимого ковалентного связывания.

Способность этелкальцетида к нековалентному связыванию с белками плазмы низкая, а коэффициент несвязанной фракции препарата составляет 0,53. Соотношение между концентрациями меченого [^{14}C]-этелкальцетида в крови и в плазме крови составляет приблизительно 0,6.

Биотрансформация

Этелкальцетид не метаболизируется ферментами CYP450. В крови этелкальцетид биотрансформируется посредством обратимого дисульфидного обмена с эндогенными тиолами с преимущественным образованием конъюгатов сывороточного альбумина.

Экспозиция продуктов биотрансформации препарата в плазме крови была приблизительно в 5 раз выше, чем экспозиция этелкальцетида, а кривая зависимости концентрации продуктов биотрансформации от времени была сопоставима с кривой для этелкальцетида. Основным продуктом биотрансформации (связанный с альбумином) обладал минимальной активностью в условиях *in vitro*.

Элиминация

При внутривенном введении препарата 3 раза в неделю в конце процедуры гемодиализа эффективный период полувыведения составил от 3 до 5 дней. У пациентов с нормальной функцией почек этелкальцетид выводится быстро, в то время как у пациентов с ХБП, которым требовалось проведение гемодиализа, гемодиализ становился основным путем элиминации этелкальцетида. Эффективное выведение этелкальцетида происходило при значении клиренса гемодиализа 7,66 л/час. После введения одной дозы этелкальцетида, меченого радиоактивным изотопом, пациентам с ХБП и ВГПТ, находящимся на гемодиализе, в диализате было обнаружено приблизительно 60 % введенного меченого [^{14}C]-этелкальцетида, а суммарно в моче и кале — приблизительно 7 % за период сбора продолжительностью 175 дней. Вариабельность системного клиренса между пациентами составляет приблизительно 70 %.

Линейность (нелинейность)

У пациентов с ХБП и ВГПТ, находящихся на гемодиализе, фармакокинетика этелкальцетида характеризовалась линейностью и не изменялась с течением времени как после внутривенного введения одной дозы (от 5 до 60 мг), так и после внутривенного (в/в) введения нескольких доз (от 2,5 до 20 мг). На фоне внутривенного введения 3 раза в

неделю в конце 3-4 часов процедуры гемодиализа у пациентов с ХБП концентрации этелкальцетида в плазме крови достигали практически равновесного состояния спустя 4 недели после начала лечения, при этом наблюдаемая кумуляция увеличивалась в 2-3 раза.

Почечная недостаточность

Специальные фармакокинетические исследования по применению этелкальцетида у пациентов с почечной недостаточностью от средней до тяжелой степени тяжести не проводились. Характеристика фармакокинетики этелкальцетида была составлена по пациентам с ХБП, находящимся на гемодиализе. Этелкальцетид предназначен для применения у пациентов с ХБП, находящихся на гемодиализе.

Печеночная недостаточность

Специальные исследования у пациентов с печеночной недостаточностью не проводились.

Масса тела, пол, возраст и расовая принадлежность

Согласно результатам выполненных исследований, масса тела, пол, возраст и расовая принадлежность не оказывают влияния на фармакокинетику этелкальцетида у взрослых пациентов.

5.3 Данные доклинической безопасности

В исследованиях на животных при использовании доз, применяемых в клинической практике, наблюдался ожидаемый фармакологический эффект, выражающийся в снижении концентрации ПТГ и кальция в крови. При использовании доз, применяемых в клинической практике, наблюдалось снижение концентрации кальция в сыворотке, сопровождающееся тремором, судорогами и нарушениями, обусловленными стрессом. Все эти явления проходили после прекращения терапии.

Этелкальцетид оказывал мутагенное действие на некоторые штаммы бактерий (по результатам теста Эймса), однако в условиях *in vitro* и по результатам оценки генотоксичности у млекопитающих в условиях *in vivo* он не оказывал генотоксического действия, поэтому он не считается генотоксичным для человека. В исследованиях канцерогенности на мышах и крысах не было выявлено случаев возникновения опухолей, связанных с применением этелкальцетида в дозах, в 0,4 раза превышающих дозы, применяемые в клинической практике у пациентов.

Применение этелкальцетида в дозе, в 1,8 раза превышающей дозу, применяемую в клинической практике у пациентов, получающих 15 мг этелкальцетида 3 раза в неделю, не оказывало влияния на репродуктивную функцию самцов и самок крыс.

Применение этелкальцетида во время органогенеза в дозах, в 1,8-4,3 раза превышающих дозу, применяемую в клинической практике у пациентов, не оказывало никакого

воздействия на эмбриофетальное развитие у крыс и кроликов. В ходе исследования пренатального и постнатального развития у крыс было выявлено минимальное увеличение перинатальной смертности детенышей и увеличение количества случаев задержки родов и обратимого замедления постнатального роста, связанные с токсическим действием препарата на беременных самок, которое проявлялось в виде гипокальциемии, тремора и снижения массы тела и количества потребляемой пищи, при дозах, в 1,8 раза превышающих дозы, используемые в клинической практике.

В исследованиях на крысах было выявлено, что меченый [^{14}C]-этелкальцетид выделяется с молоком в концентрациях, равных концентрации в плазме.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Натрия хлорид

Янтарная кислота

Хлористоводородная кислота

Натрия гидроксид

Вода для инъекций

6.2 Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами.

6.3 Срок годности (срок хранения)

4 года.

После извлечения из холодильника:

При изъятии из холодильной камеры возможно хранение лекарственного препарата при температуре не выше 25°C в течение 7 дней в оригинальной упаковке (картонной пачке), в случае хранения флакона без картонной пачки – в течение 4 часов, избегая воздействия прямых солнечных лучей

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре от 2°C до 8°C в оригинальной упаковке для защиты от света.

Не замораживать.

Не встряхивать.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 0,5 мл раствора во флаконе объемом 3 мл из стекла I гидролитического класса с эластомерной пробкой, ламинированной фторполимером, алюминиевым колпачком и отламываемым полипропиленовым колпачком. Шесть флаконов помещают в

контурную ячейковую упаковку. Одну контурную ячейковую упаковку вместе с инструкцией по применению (листом-вкладышем) помещают в картонную пачку. Одну прозрачную защитную этикетку для контроля первого вскрытия наклеивают на пачку.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Только для однократного применения.

Весь неиспользованный лекарственный препарат и отходы следует утилизировать в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Нидерланды

Амджен Европа Б.В.

Минервум 7061,

4817 ZK Бреда,

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «Амджен»

123112, Москва, вн.тер.г. муниципальный округ Пресненский, 1-й Красногвардейский проезд, д. 15, помещ. 1/4

Тел.: +7 (495) 745-04-78

Факс: +7 (499) 995-19-65

Эл. почта: reception-ru@amgen.com

Республика Казахстан

ТОО «Фирма Евросервис-Ист»

Фактический адрес: 041609, Алматинская область, Талгарский район, Бесагашский сельский округ, село Бесагаш, улица Түркістан, здание 1

Тел./факс: +7 (727) 389-95-45

Эл. почта: safety@euroservice-east.kz

Республика Беларусь

Представительство ООО «AlenMed Promotion» (Латвия) в Республике Беларусь

220020, г. Минск, пр. Победителей, 103 7-й этаж, помещение 4

Тел: +375 17 308 73 84

Факс: +375 17 308 73 88

Эл. почта: office@alenmedpromotion.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(003004)-(РГ-RU)

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ,
ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первой регистрации: 14.08.2023.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Парсабив доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» (<https://eec.eaeunion.org>).