

## **РЕЗЮМЕ ПЛАНУ УПРАВЛІННЯ РИЗИКАМИ, версія 4.0**

### **Парсабів® розчин для ін'єкцій, 5 мг/мл (етелкальцетид)**

#### **Власник Амджен Європа Б.В. (Amgen Europe B.V.)**

Це резюме плану управління ризиками (ПУР) для лікарського засобу Парсабів. У ПУР детально описано важливі ризики застосування лікарського засобу Парсабів, як їх можна мінімізувати та яку ще інформацію буде отримано про ризики та невпевненості (відсутня інформація) для лікарського засобу Парсабів.

Інструкція для медичного застосування (ІМЗ) лікарського засобу Парсабів надає медичним працівникам та пацієнтам інформацію про те, як треба застосовувати Парсабів.

Це резюме ПУР для лікарського засобу Парсабів треба розглядати у контексті всієї цієї інформації, включно зі звітом про оцінку та резюме доступною мовою, що є частиною Європейського публічного експертного звіту (EPAR). Важливі нові проблеми чи зміни до вже існуючих проблем буде внесено до оновлення ПУР лікарського засобу Парсабів.

#### **I. Лікарський засіб та його призначення**

Парсабів затверджений для лікування вторинного гіперпаратиреозу у дорослих пацієнтів із хронічною нирковою недостатністю, які перебувають на гемодіалізі (повний перелік показань до застосування див. у ІМЗ). Лікарський засіб містить діючу речовину етелкальцетид і вводиться внутрішньовенно.

Більш докладну інформацію про оцінку користі лікарського засобу Парсабів можна знайти в EPAR для лікарського засобу Парсабів, включно з резюме доступною мовою, що доступний на сайті Європейського агентства з лікарських засобів (EMA) на сторінці: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/Parsabiv>.

#### **II. Ризики, пов'язані з лікарським засобом, та заходи з мінімізації або подальшої характеристики ризиків**

Важливі ризики лікарського засобу Парсабів, а також заходи з мінімізації таких ризиків та запропоновані дослідження для отримання більш детальної інформації про ризики лікарського засобу Парсабів, наведені нижче.

Заходи з мінімізації ризиків, ідентифікованих для лікарського засобу, можуть бути такими:

- Конкретна інформація, наприклад, застереження, запобіжні заходи та поради стосовно правильного застосування в Інструкції для медичного застосування, призначеній для пацієнтів та працівників охорони здоров'я.
- Важливі поради щодо упаковки лікарського засобу.
- Затвердження розміру упаковки, тобто вибір такої кількості лікарського засобу в упаковці, щоб забезпечити його правильне застосування.
- Категорія відпуску лікарського засобу — це спосіб надання лікарського засобу пацієнтові (за рецептом або без нього), що може допомогти мінімізувати ризики.

Разом ці заходи становлять *рутинні заходи з мінімізації ризиків*.

Додатково до цих заходів постійно збирають інформацію про небажані реакції та регулярно аналізують її, включно з оцінкою Регулярно оновлюваного звіту з безпеки лікарського засобу (РОЗБ), таким чином, щоб за необхідності можна було вжити відповідних заходів. Ці заходи становлять *рутинну діяльність із фармаконагляду*.

Якщо досі немає важливої інформації, яка могла б вплинути на безпечне застосування лікарського засобу Парсабів, це зазначено нижче, у розділі «Відсутня інформація».

### **II.A. Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації**

Важливими ризиками застосування лікарського засобу Парсабів є ризики, які потребують спеціальних заходів з управління ризиками для подальшого дослідження або мінімізації ризику, щоб можна було безпечно застосовувати цей лікарський засіб. Важливі ризики можуть бути ідентифікованими або потенційними. Ідентифіковані ризики — це проблеми, щодо зв'язку яких із застосуванням лікарського засобу Парсабів існує достатньо доказів. Потенційні ризики — це проблеми, зв'язок яких із застосуванням цього лікарського засобу вважається можливим на підставі наявних даних, але цей зв'язок поки що не встановлений і потребує подальшої оцінки. Відсутня інформація стосується інформації щодо безпеки лікарського засобу, яка зараз відсутня і повинна бути зібрана (наприклад, щодо тривалого застосування лікарського засобу).

Перелік важливих ризиків та відсутньої інформації	
Важливі ідентифіковані ризики	Гіпокальціємія Декомпенсація хронічної серцевої недостатності Подовження інтервалу QT, обумовлене гіпокальціємією
Важливі потенційні ризики	Шлуночкова аритмія Переломи
Відсутня інформація	Застосування у період вагітності та годування груддю

### **II.B. Резюме важливих ризиків**

Важливий ідентифікований ризик: Гіпокальціємія	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Цей ризик було ідентифіковано під час проведення клінічного дослідження; під час фази 3 плацебо-контрольованих досліджень як безсимптомні, так і симптоматичні явища низької концентрації кальцію (гіпокальціємія) частіше відзначалися у пацієнтів, які отримували етелкальцетид, у порівнянні з пацієнтами, які отримували плацебо. Крім того, лікарські засоби того самого фармакологічного класу показали підвищену частоту виникнення гіпокальціємії.
Чинники та групи ризику	Пацієнти з хронічною хворобою нирок, у яких спостерігається низька концентрація кальцію в сироватці крові через супутні захворювання, такі як гіперфосфатемія, дефіцит вітаміну D, гострий панкреатит, кальцитонін-продукуючі пухлини, низький рівень магнію в сироватці або які отримують лікування препаратами, що знижують концентрації кальцію у сироватці крові.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Розділ Особливості застосування ІМЗ</li></ul> <p><b>Гіпокальціємія</b> Лікування етелкальцетидом не слід починати при концентрації альбумін коригованого кальцію в сироватці крові, нижчій нижньої межі нормальних значень. Можливі клінічні прояви гіпокальціємії включають парестезію, міалгію, м'язові спазми і судоми. Оскільки етелкальцетид знижує рівні кальцію в сироватці крові, пацієнту слід рекомендувати звернутися до лікаря в разі появи симптомів гіпокальціємії, а також необхідно спостерігати за його станом для виявлення гіпокальціємії. Контроль концентрації кальцію в сироватці крові слід здійснювати перед початком терапії, протягом одного тижня після початку терапії або корекції дози етелкальцетиду, а також кожні 4 тижні протягом лікування. При клінічно значущому зниженні концентрації альбумін коригованого кальцію в сироватці крові необхідно провести заходи, спрямовані на підвищення концентрації кальцію в сироватці крові</p> <p><b>Розділ Спосіб застосування та дози ІМЗ</b> Коригування дози на основі рівнів кальцію в сироватці Вимірювання концентрації кальцію в сироватці крові слід проводити протягом 1 тижня після початку застосування лікарського засобу Парсабів або зміни дози. Після визначення підтримуючої дози у пацієнта вимірювання рівня альбумін коригованого кальцію в сироватці крові слід проводити приблизно кожні 4 тижні. У дослідженнях загальний рівень кальцію в сироватці крові вимірювали за допомогою модульних аналізаторів «Рош» (Roche). Нижня межа діапазону нормальних значень для рівня альбумін коригованого кальцію в сироватці крові становила 8,3 мг/дл (2,08 ммоль/л). Інші лабораторні аналізи можуть мати різні порогові значення для нижньої межі діапазону нормальних значень.</p>

до якого включено рекомендацію про те, щоб пацієнти повідомляли своєму лікарю про симптоми низької концентрації кальцію

Додаткові заходи з мінімізації ризиків:

- Немає

Важливий ідентифікований ризик: Декомпенсація хронічної серцевої недостатності

Докази того, що ризик

пов'язаний з  
лікарським  
засобом

Цей ризик було спочатку ідентифіковано на основі післяреєстраційних даних іншої терапії кальциміметиком. Таким чином, цей ризик було вивчено у клінічних дослідженнях етелкальцетиду. Було відзначено деякі чисельні відмінності в частоті виникнення в учасників клінічних досліджень застійної серцевої недостатності, що потребує госпіталізації. Частота виникнення серцевої недостатності в учасників (стандартизований запит у медичному словнику термінології для регуляторної діяльності [MedDRA]) у групі лікування етелкальцетидом у дослідженні 20120360 (3,0%) була подібною до частоти, зареєстрованої в групах лікування етелкальцетидом у плацебо-контрольованих дослідженнях (3,2%).

Чинники та групи ризику

Попередня кардіоміопатія або застійна серцева недостатність, ішемічна хвороба серця, артеріальна гіпертензія та вади клапанів серця є чинниками ризику розвитку серцевої недостатності (Kenchaiyah et al, *Med Clin North Am*, 2004;88(5):1145-1172; Levy et al, *JAMA*, 1996;275(20):1557-1562).

Заходи з мінімізації  
ризиків

Рутинні заходи з мінімізації ризиків:

Розділ Особливості застосування ІМЗ  
Декомпенсація хронічної серцевої недостатності  
Зниження функції міокарда, гіпотензія і хронічна серцева недостатність (ХСН) можуть бути пов'язані зі значним зменшенням концентрації кальцію в сироватці крові. У пацієнтів з ХСН в анамнезі, яка може асоціюватися зі зменшенням концентрації кальцію в сироватці крові, необхідно забезпечити ретельний контроль концентрації кальцію в сироватці крові під час лікування етелкальцетидом

Розділ Спосіб застосування та дози ІМЗ

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

Додаткові заходи з мінімізації ризиків:

- Немає

Важливий ідентифікований ризик: Подовження інтервалу QT, обумовлене гіпокальціємією

Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом

Цей ризик було ідентифіковано у доклінічних дослідженнях на підставі фармакологічної дії етелкальцетиду щодо зниження концентрації кальцію у сироватці крові. Доклінічні дослідження на собаках показали, що етелкальцетид спричиняє подовження інтервалу QT при максимальному зниженні концентрації кальцію в сироватці крові, але не при максимальній концентрації препарату в плазмі, що дає змогу припустити, що етелкальцетид не впливає безпосередньо на серцеву реполяризацію. Як у доклінічних, так і в клінічних дослідженнях етелкальцетиду, застосування етелкальцетиду пов'язане з подовженням коригованого інтервалу QT внаслідок зниження концентрації кальцію в сироватці крові.

Чинники та групи ризику

Пацієнти з вродженим синдромом подовження інтервалу QT, подовженням інтервалу QT в анамнезі, подовженням інтервалу QT або раптовою серцевою смертю в сімейному анамнезі, а також іншими станами, що підвищують схильність до подовження інтервалу QT і розвитку шлуночкової аритмії.

Заходи з мінімізації ризику

Рутинні заходи з мінімізації ризиків:

Розділ Особливості застосування ІМЗ

подовження інтервалу QT, обумовлене гіпокальціємією  
Зниження концентрації кальцію в сироватці крові може призвести до подовження інтервалу QT, що, в свою чергу, може супроводжуватися розвитком шлуночкової аритмії. У пацієнтів із вродженим синдромом подовження інтервалу QT, подовженням інтервалу QT в анамнезі, подовженням інтервалу QT або раптовою серцевою смертю в сімейному анамнезі, а також іншими станами, що підвищують схильність до подовження інтервалу QT і розвитку шлуночкової аритмії, необхідно забезпечити ретельний контроль концентрації кальцію в сироватці крові під час лікування етелкальцетидом.

Додаткові заходи з мінімізації ризиків:

- Немає

Важливий потенційний ризик: Шлуночкова аритмія	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Дані для оцінки цієї проблеми безпеки було отримано у доклінічних дослідженнях на підставі фармакологічної дії етелкальцетиду щодо зниження концентрації кальцію у сироватці крові.
Чинники та групи ризику	Пацієнти з вродженим синдромом подовження інтервалу QT, подовженням інтервалу QT в анамнезі, подовженням інтервалу QT або раптовою серцевою смертю в сімейному анамнезі, а також іншими станами, що підвищують схильність до подовження інтервалу QT і розвитку шлуночкової аритмії.
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Розділ Особливості застосування ІМЗ</li></ul> <p>Шлуночкова аритмія, обумовлена гіпокальціємією</p> <p>Зниження концентрації кальцію в сироватці крові може призвести до подовження інтервалу QT, що, в свою чергу, може супроводжуватися розвитком шлуночкової аритмії. У пацієнтів із вродженим синдромом подовження інтервалу QT, подовженням інтервалу QT в анамнезі, подовженням інтервалу QT або раптовою серцевою смертю в сімейному анамнезі, а також іншими станами, що підвищують схильність до подовження інтервалу QT і розвитку шлуночкової аритмії, необхідно забезпечити ретельний контроль концентрації кальцію в сироватці крові під час лікування етелкальцетидом.</p> <p>Додаткові заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Немає</li></ul>

Важливий потенційний ризик: Переломи	
Докази того, що ризик пов'язаний з лікарським засобом	Дані для оцінки цієї проблеми безпеки ґрунтуються на документально підтвердженому в літературі зв'язку між надмірним пригніченням паратиреоїдного гормону та адинамічною хворобою кісток.
Чинники та групи ризику	<p>Літній вік, жіноча стать, попередня трансплантація нирки, низький рівень сироваткового альбуміну, застосування селективних інгібіторів зворотного захоплення серотоніну, комбіновані наркотичні препарати та паратиреоїдний гормон на рівні &gt; 900 пг/мл (у порівнянні з паратиреоїдним гормоном 150–300 пг/мл) були пов'язані з підвищеним ризиком виникнення нових переломів (Jadoul et al, <i>Kidney Int</i>, 2006;70:1358-1366). У дослідженні за участю літніх людей (віком ≥ 75 років у Великій Британії) розрахункова швидкість клубочкової фільтрації &lt; 45 мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> була пов'язана зі збільшенням смертності від переломів стегна майже у 2 рази (Nitsch et al, <i>Nephrol Dial Transplant</i>, 2009;24(5):1539-1544).</p> <p>Ризик перелому стегна та хребця мав U-подібну залежність від концентрації паратиреоїдного гормону, причому найнижчий ризик спостерігався при концентрації паратиреоїдного гормону приблизно 300 пг/мл.</p>
Заходи з мінімізації ризику	<p>Рутинні заходи з мінімізації ризиків:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>Розділ Особливості застосування ІМЗ Адинамічна хвороба кісток При тривалому пригніченні концентрації ПТГ до рівня нижче 100 пг/мл можливий розвиток адинамічної хвороби кісток. При зниженні концентрації ПТГ нижче рекомендованого цільового діапазону необхідно зменшити дози або відмінити терапію стероловими формами вітаміну D і/або етелкальцетидом. Після відміни терапію можна відновити у нижчих дозах для підтримки концентрації ПТГ у межах діапазону цільових значень</li><li>Розділ Спосіб застосування та дози ІМЗ Коригування дози на основі рівнів ПТГ Рівень ПТГ слід вимірювати через 4 тижні після початку терапії або коригування дози Парсабіву, а також приблизно кожні 1–3 місяці під час підтримуючої терапії. Коригування дози може бути потрібне в будь-який час під час лікування, включно з підтримуючою фазою. Якщо рівень ПТГ нижче 100 пг/мл (10,6 пмоль/л), дозу слід зменшити або тимчасово припинити лікування. Якщо після зменшення дози рівень ПТГ не повернеться до значення &gt; 100 пг/мл, терапію слід припинити. У пацієнтів після тимчасового припинення лікування лікарський засіб Парсабів можна повторно призначити в меншій дозі при поверненні рівня ПТГ до значень &gt; 150 пг/мл (15,9 пмоль/л), а рівня альбуміну коригованого кальцію в сироватці крові (кСа) до проведення діалізу — до значень ≥ 8,3 мг/дл (2,08 ммоль/л). Якщо остання доза у пацієнта становила 2,5 мг, терапію Парсабівом можна повторно розпочати на рівні дози 2,5 мг, якщо рівень ПТГ &gt; 300</li></ul>



пг/мл (31,8 пмоль/л), а останні показники кСа до проведення діалізу становлять  $\geq 8,3$  мг/дл (2,08 ммоль/л).

Додаткові заходи з мінімізації ризиків:

- Немає

Відсутня інформація: Застосування у період вагітності та годування груддю

Заходи з мінімізації ризику

Рутинні заходи з мінімізації ризиків:

- Розділ Особливості застосування ІМЗ  
Застосування у період вагітності або годування груддю.  
Вагітність  
Відсутні достатні дані щодо застосування етелкальцетиду під час вагітності. Дані, отримані у дослідженнях на тваринах, не вказують на прямий чи непрямий шкідливий вплив на репродуктивну функцію. Як запобіжний захід, бажано уникнути використання лікарського засобу Парсабів під час вагітності.  
Грудне вигодовування  
Невідомо, чи проникає етелкальцетид у людське грудне молоко. Дослідження на щурах показали, що етелкальцетид потрапляє в молоко.  
Неможливо виключити ризик для новонароджених/немовлят, які знаходяться на грудному вигодовуванні. Слід прийняти рішення про відміну лікарського засобу Парсабів або припинення грудного вигодовування, оцінивши можливий ризик негативного впливу на новонародженого та ймовірну користь продовження терапії для матері.

Додаткові заходи з мінімізації ризиків:

- Немає

## **II.C. План післяреєстраційного розвитку**

### **II.C.1. Дослідження, проведення яких є умовою отримання реєстраційного посвідчення**

Немає досліджень, що були б умовою отримання реєстраційного посвідчення чи були б специфічним зобов'язанням для лікарського засобу Парсабів.

### **II.C.2. Інші дослідження в плані розробки післяреєстраційних досліджень**

Проведення досліджень для лікарського засобу Парсабів не вимагається.