FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
PARSABIV®
Etelcalcetida
Solución inyectable

ETELCALCETIDA
PARSABIV® **solución inyectable 5 mg/1 mL**

COMPOSICIÓN
Solución transparente e incolora.
Cada vial contiene 5 mg de etelcalcetida (como hidrocloruro) en 1 mL de solución.
Cada mL contiene 5 mg de etelcalcetida.

Cada vial de 5 mg contiene lo siguiente:
Cloruro de sodio
Ácido succínico
Agua para inyectables
Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)
Hidróxido sódico (para ajuste del pH)

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Grupo farmacoterapéutico: homeostasis del calcio, agentes antiparatiroideos. Código de ATC: H05BX04

MECANISMOS DE ACCIÓN (FARMACOLÓGICA O TERAPÉUTICA) DEL MEDICAMENTO EN HUMANOS

FARMACOLOGÍA

Mecanismo de acción
El receptor sensible al calcio en la superficie de la célula principal de la glándula paratiroidea es el principal regulador de la secreción de PTH. Etelcalcetida es un agente peptídico calcimimético sintético que reduce la secreción de PTH a través de la unión y la activación del receptor sensible al calcio. La reducción en la PTH se asocia con una disminución concomitante en los niveles séricos de calcio y fósforo.

Efectos farmacodinámicos
Después de una administración única intravenosa en bolo de 5 mg de etelcalcetida, los niveles de PTH disminuyeron rápidamente dentro de 30 minutos post-dosis y presentaron una disminución máxima durante 1 hora, antes de volver al estado basal. La extensión y duración de la reducción de PTH aumentaron con el incremento de la dosis. En pacientes en hemodiálisis, la reducción en los niveles de PTH se correlacionó con las concentraciones plasmáticas de etelcalcetida. El efecto de reducción de los niveles de PTH se mantuvo durante todo el período de dosificación de 6 meses cuando etelcalcetida se administró como bolo intravenoso 3 veces a la semana.

FARMACOCINÉTICA

Distribución
En el modelo farmacocinético poblacional, el volumen de distribución en estado estable fue aproximadamente de 796 L. Etelcalcetida se une predominantemente a la albúmina plasmática por una unión covalente reversible. La unión no covalente de etelcalcetida a las proteínas plasmáticas es

baja con una proporción de fracción libre de 0,53. La proporción de las concentraciones sangre a plasma de [^{14}C]-etelcalcetida es aproximadamente 0,6.

Biotransformación
Etelcalcetida no se metaboliza por enzimas CYP450. Etelcalcetida se biotransforma en la sangre por intercambio reversible disulfuro con tioles endógenos para formar de manera predominante un conjugado con albúmina sérica. La exposición plasmática de productos de biotransformación fue aproximadamente 5 veces mayor que la de etelcalcetida y su curso concentración - tiempo es paralela a la de etelcalcetida. El producto predominante de la biotransformación (unido a la albúmina) fue mínimamente activo *in vitro*.

Eliminación
La administración intravenosa 3 veces por semana al final de la sesión de hemodiálisis produjo una vida media efectiva de 3 a 5 días. Etelcalcetida se eliminó rápidamente en sujetos con función renal normal, mientras que en los pacientes con IRC (insuficiencia renal crónica) que requerían hemodiálisis, etelcalcetida se eliminó predominantemente por hemodiálisis. Etelcalcetida se removió eficientemente con un valor de aclaramiento por hemodiálisis de 7,66 L/hora. Después de una dosis única radiomarcada de etelcalcetida en pacientes con IRC con HPT secundario que estaban en hemodiálisis, aproximadamente 60 % de la [^{14}C]-etelcalcetida dosificada se recuperó en el dializado y aproximadamente 7 % se recuperó en orina y heces combinado en un período de recolección de 175 días. La variabilidad entre sujetos del sistema de eliminación en la población de pacientes es aproximadamente del 70 %.

Linealidad/No linealidad
La farmacocinética de etelcalcetida es lineal y no cambia con el tiempo después de una dosis intravenosa única (5 a 60 mg) y múltiples (2,5 a 20 mg) en pacientes con IRC con HPT secundario que están en hemodiálisis. Después de la administración intravenosa 3 veces a la semana al final de cada sesión de hemodiálisis de 3 a 4 horas en pacientes con IRC, los niveles plasmáticos de etelcalcetida alcanzados eran cercanos al estado estacionario 4 semanas después de la administración con un cociente de acumulación observada de 2 a 3 veces.

Insuficiencia renal
No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos de etelcalcetida en pacientes con insuficiencia renal leve a severa. La farmacocinética de etelcalcetida se caracterizó en pacientes con IRC que estaban en hemodiálisis. Etelcalcetida está destinado a pacientes con IRC que están en hemodiálisis.

Insuficiencia hepática
No se realizó ningún estudio específico en pacientes con insuficiencia hepática.

Peso corporal, sexo, edad, raza
No se han observado diferencias farmacocinéticas relacionadas con peso corporal, sexo, edad o raza en pacientes adultos estudiados.

DATOS PRECLÍNICOS
Los efectos farmacológicos esperados de disminución de PTH y calcio en sangre se observaron en estudios en animales a niveles de exposición clínica. Reducciones en el calcio sérico asociadas con temblores, convulsiones y hallazgos relacionados con estrés se observaron a niveles de exposición clínica. Todos los efectos fueron reversibles al interrumpir el tratamiento.
Etelcalcetida fue mutagénico en algunas cepas de bacterias (Ames), sin embargo, no fue genotóxico en ensayos *in vitro* e *in vivo* de genotoxicidad en mamíferos, por lo tanto, se considera no genotóxico en humanos. En estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas, no se observaron tumores

relacionados con etelcalcetida con una exposición de hasta 0,4 veces los niveles de exposición clínica.
No se observó efecto en la fertilidad masculina o femenina cuando se administró etelcalcetida en ratas a niveles de exposición hasta 1,8 veces superiores a los niveles de exposiciones clínicas alcanzados en pacientes que recibieron etelcalcetida 15 mg tres veces por semana.
No se observaron efectos en el desarrollo embriofetal en ratas y conejos cuando fueron expuestos a niveles hasta 1,8 a 4,3 veces los niveles de exposiciones clínicas durante la organogénesis. En un estudio de desarrollo pre- y post-natal en ratas se observó un aumento mínimo de la mortalidad perinatal de las crías, retraso en el parto y reducciones transitorias en el crecimiento post- natal asociados con toxicidades maternas de hipocalcemia, temblores y reducciones en el peso corporal y consumo de alimentos a niveles de exposición clínica de 1,8 veces.
Estudios en ratas mostraron que [^{14}C]-etelcalcetida se excretó en la leche a concentraciones similares a las del plasma.

INDICACIONES
Parsabiv® está indicado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica (IRC) en terapia de hemodiálisis.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes detallados en la sección COMPOSICIÓN
Parsabiv® no se debe iniciar si el calcio sérico corregido está por debajo del límite inferior del rango normal (ver secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Hipocalcemia
El tratamiento con Parsabiv® no se debe iniciar en pacientes si el calcio sérico corregido está por debajo del límite inferior del rango normal (ver sección CONTRAINDICACIONES).
Las potenciales manifestaciones de hipocalcemia incluyen parestesias, mialgias, espasmos musculares y convulsiones.
Dado que etelcalcetida disminuye el calcio sérico, se debe aconsejar a los pacientes que acudan al médico si presentan síntomas de hipocalcemia y se deben monitorear para detectar la aparición de hipocalcemia (ver sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). Se deben determinar niveles de calcio sérico antes de comenzar el tratamiento, dentro de una semana del inicio o del ajuste de la dosis de Parsabiv® y, cada 4 semanas durante el tratamiento. Si ocurren disminuciones clínicamente significativas en los niveles de calcio sérico corregido, se deben tomar medidas para aumentar los niveles séricos de calcio (ver sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

Arritmia ventricular y prolongación del intervalo QT secundarias a hipocalcemia
Las disminuciones en el calcio sérico pueden prolongar el intervalo QT y potencialmente producir arritmia ventricular (ver sección REACCIONES ADVERSAS). Los niveles de calcio sérico se deben controlar muy de cerca en pacientes con síndrome QT largo congénito, historia previa de prolongación de QT, historia familiar de síndrome de QT largo o muerte súbita cardíaca y otras condiciones que predisponen a prolongación de QT y arritmia ventricular mientras están siendo tratados con Parsabiv®.

Convulsiones
Se han notificado casos de convulsiones en pacientes tratados con Parsabiv® (ver sección REACCIONES ADVERSAS). El umbral para convulsiones puede ser disminuido por reducciones significativas de los niveles de calcio sérico. Los niveles de calcio sérico se deben

controlar muy de cerca en pacientes con historia de un trastorno convulsivo mientras están siendo tratados con Parsabiv®.

Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca
Disminución de la función miocárdica, hipotensión e insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) se pueden asociar con reducciones significativas de los niveles de calcio sérico. Se deben controlar los niveles de calcio sérico en pacientes con una historia de ICC mientras están siendo tratados con Parsabiv®, (ver sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN), los cuales pueden estar asociados con reducciones en los niveles de calcio sérico.

Co-administración con otros medicamentos
Administrar Parsabiv® con precaución en pacientes que reciben cualquier otro medicamento conocido que disminuya calcio sérico. Se debe controlar muy de cerca el calcio sérico (ver sección INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS).
Los pacientes que reciben Parsabiv® no deben recibir cinacalcet **u otro calcimimético**. La administración concomitante puede producir hipocalcemia severa.

Hueso adinámico
Se puede desarrollar hueso adinámico si los niveles de PTH están crónicamente suprimidos bajo 100 pg/mL. Si los niveles de PTH disminuyen bajo el rango objetivo recomendado, la dosis de esteroles de la vitamina D y/o Parsabiv®, se deben reducir o discontinuar la terapia. Después de la discontinuación, la terapia se puede reanudar con una dosis inferior para mantener la PTH en el rango objetivo (ver sección Dosis y administración).

Inmunogenicidad
En los estudios clínicos, el 7,1 % de los pacientes con HPTS tratados con Parsabiv por hasta 6 meses testearon positivo para anticuerpos de unión, 80,3 % de estos tenían anticuerpos preexistentes. No hubo evidencia de perfil farmacocinético alterado, la respuesta clínica o el perfil de seguridad se asociaron con anticuerpos antietelcalcetida preexistentes o en desarrollo.

Excipiente con efecto conocido
Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial; es decir, es esencialmente “libre de sodio”.

INTERACCIONES CON MEDICAMENTOS
No se han realizado estudios de interacción. No existe un riesgo conocido de interacción farmacocinética con etelcalcetida.
In vitro, etelcalcetida no inhibió o indujo enzimas CYP450 y no fue en sí mismo un sustrato para el metabolismo por parte de las enzimas CYP450. *In vitro*, etelcalcetida no fue un sustrato de eflujo y captación de proteínas transportadoras; y etelcalcetida no fue un inhibidor de las proteínas transportadoras comunes.
La administración concomitante de otros medicamentos conocidos para reducir el calcio sérico y Parsabiv puede producir un aumento del riesgo de hipocalcemia (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES). Los pacientes que reciben Parsabiv® no deben recibir cinacalcet **u otro calcimimético** (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

ADMINISTRACIÓN EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Embarazo
No hay datos o éstos son limitados sobre el uso de etelcalcetida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos con respecto a toxicidad

reproductiva (ver sección TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Parsabiv durante el embarazo.

Lactancia
Se desconoce si etelcalcetida se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en ratas muestran que etelcalcetida se excreta en la leche (ver sección TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA).
No se puede excluir un riesgo al amamantar recién nacidos/lactantes. Se debe tomar una decisión si discontinuar la lactancia o discontinuar/abstener la terapia con Parsabiv® tomando en consideración el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Fertilidad
No se dispone de datos relativos al efecto de etelcalcetida sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron efectos perjudiciales directos o indirectos relativos a la fertilidad (ver sección TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA).

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas
Parsabiv® no tiene influencia o es insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, ciertas manifestaciones potenciales de hipocalcemia pueden afectar la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES).

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad
Las reacciones adversas muy frecuentes con Parsabiv son la disminución del calcio en sangre, espasmos musculares, diarrea, náuseas y vómitos. Estos fueron de leves a moderados en severidad y transitorios en naturaleza en la mayoría de los pacientes. La discontinuación de la terapia como resultado de reacciones adversas se debió principalmente a bajos niveles de calcio en sangre, náuseas y vómitos.

Tabla de reacciones adversas
Las reacciones adversas se presentan utilizando la siguiente convención: muy común (≥ 1/10); común (≥ 1/100 a < 1/10); poco común (≥ 1/1.000 a < 1/100); raro (≥ 1/10.000 a < 1/1.000); muy raro (< 1/10.000); no conocido (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 1. Reacciones adversas de estudios clínicos controlados y de experiencia post-comercialización

MedDRA sistema órganos clase (SOC)	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmune	No conocido	Reacciones de hipersensibilidad[1] (incluyendo anafilaxia)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy común	Disminución de calcio en sangre[1, 4]
	Común	Hipocalcemia[1, 5] Hiperpotasemia[2] Hipofosfatemia
Trastornos del sistema nervioso	Común	Cefalea Parestesia[3]
	Poco común	Convulsiones[6]
Trastornos cardiacos	Común	Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca[1] Intervalo QT prolongado[1]
Trastornos vasculares	Común	Hipotensión

MedDRA sistema órganos clase (SOC)	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos gastrointestinales	Muy común	Náuseas Vómitos Diarrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy común	Espasmos musculares
	Común	Mialgia

[1] Ver la sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas.
[2] Hiperpotasemia incluye los términos preferidos de hiperpotasemia y aumento de potasio en sangre.
[3] Parestesia incluye los términos preferidos de parestesia e hipoestesia.
[4] Reducciones asintomáticas en calcio por debajo de 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) o reducciones asintomáticas clínicamente significativas en el Cac sérico entre 7,5 y < 8,3 mg/dL (1,88 y < 2,08 mmol/L) (que requirieron tratamiento médico).
[5] Reducciones sintomáticas del Cac sérico < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).
[6] Ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipocalcemia
La mayoría de los eventos de disminución asintomática del calcio en sangre e hipocalcemia sintomática fueron leves o moderados en severidad. En los estudios combinados controlados con placebo, una mayor proporción de pacientes en el grupo de Parsabiv®, en comparación con los pacientes en el grupo placebo, desarrollaron, al menos, un valor de Cac sérico < 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), y < 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) (78,6 % Parsabiv®; 19,4 % placebo). En estos estudios, 1 % de los pacientes en el grupo de Parsabiv® y 0 % de los pacientes en el grupo placebo discontinuaron el tratamiento debido al evento adverso de niveles bajos de calcio sérico. Para mayor información en relación a las potenciales manifestaciones de hipocalcemia y el monitoreo del calcio sérico, ver las secciones ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES y DOSIS Y ADMINISTRACIÓN, respectivamente.

Prolongación del intervalo QTc secundaria a hipocalcemia
En los estudios combinados controlados con placebo, un mayor porcentaje de pacientes en el grupo de Parsabiv® comparado con el grupo placebo tuvieron un incremento máximo desde el estado basal de > 60 ms en el intervalo QTcF (1,2 % Parsabiv; 0 % placebo). La incidencia de un QTcF máximo post- basal > 500 ms antes de la diálisis en los pacientes fue del 4,8 % y 1,9 % en los grupos de Parsabiv y placebo, respectivamente.

Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca
En los estudios combinados de los estudios controlados con placebo, la incidencia en los sujetos de eventos de ICC adjudicados que requirieron hospitalización fue 2,2 % en el grupo de tratamiento con Parsabiv, en comparación con 1,2 % en el grupo placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas
Es importante notificar las sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite un monitoreo continuo del perfil beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales de la salud a notificar cualquier sospecha de reacciones adversas.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Eficacia clínica y seguridad

Estudios controlados con placebo
Se realizaron dos estudios clínicos doble ciego, controlados con placebo de 6 meses en pacientes con HPTS con IRC que estaban en hemodiálisis 3 veces por semana (n = 1.023). Se administró a los pacientes una dosis inicial de Parsabiv® o placebo de 5 mg 3 veces por semana al final de la

hemodiálisis y se ajustó cada 4 semanas hasta la semana 17, hasta una dosis máxima de 15 mg 3 veces por semana para alcanzar un nivel objetivo de PTH ≤ 300 pg/mL. La mediana de la dosis promedio semanal de Parsabiv® durante la fase de evaluación de la eficacia (PEE) fue 20,4 mg (6,8 mg por administración). Los pacientes con niveles de PTH más bajos en la fase de selección normalmente requirieron dosis más bajas (mediana de las dosis promedio semanales de 15,0 mg, 21,4 mg, 27,1 mg, respectivamente para pacientes con niveles de PTH en la fase de selección < 600 pg/mL, de 600 a ≤ 1000 pg/mL y > 1000 pg/mL, respectivamente). Los pacientes se mantuvieron con concentración de calcio dializado ≥ 2,25 meq/L.

El objetivo principal en cada estudio fue la proporción de pacientes que lograron una reducción > 30 % respecto al valor basal de la PTH durante la PEE (PEE, definido como las semanas 20 a 27, inclusive). Los objetivos secundarios fueron la proporción de pacientes con una PTH media ≤ 300 pg/ml durante la PEE y un cambio porcentual respecto al valor basal durante la PEE para PTH, Cac sérico, fosfato y producto calcio-fosfato (Ca × P).

Las características demográficas y basales entre los dos grupos en cada estudio fueron similares. La media de edad de los pacientes en los 2 estudios fue de 58,2 (rango de 21 a 93) años. La media de las concentraciones basales de PTH en los 2 estudios fueron 846,9 (21,8) pg/mL y 835,9 (21,0) pg/mL para los grupos de Parsabiv® y placebo, respectivamente, con aproximadamente un 21 % de sujetos incluidos en ambos estudios con una PTH basal > 1000 pg/mL. La duración promedio de hemodiálisis antes de la inclusión en el estudio fue de 5,4 años y 68 % de los pacientes recibía esteroles de la vitamina D en el momento de la inclusión en el estudio; un 83 % recibía quelantes del fósforo.

En ambos estudios se demostró que Parsabiv redujo la PTH, a la vez que disminuyó el calcio, el fosfato y el producto Ca × P. Los resultados de todos los objetivos principales y secundarios fueron estadísticamente significativos y los resultados fueron consistentes en ambos estudios, según se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Efectos de Parsabiv en la PTH, el calcio sérico corregido, el fósforo y el producto Ca × P en estudios controlados con placebo de 6 meses de duración

	Estudio 1		**Estudio 2**	
	Parsabiv (n = 254)	**Placebo (n = 254)**	**Parsabiv (n = 255)**	**Placebo (n = 260)**
PTH				
Pacientes con una reducción de la PTH > 30 % durante la PEE, n (%)	188 (74,0)[a]	21 (8,3)	192 (75,3)[a]	25 (9,6)
Pacientes con PTH ≤ 300 pg/mL durante la PEE, n (%)	126 (49,6)[a]	13 (5,1)	136 (53,3)[a]	12 (4,6)
Media del porcentaje de cambio PEE, % (EE)	-55,11 (1,94)[a]	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91)[a]	13,72 (2,50)
Calcio sérico corregido				
Media del porcentaje de cambio durante el PEE, % (EE)	-7,29 (0,53)[a]	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55)[a]	0,58 (0,29)
Fósforo				
Media del porcentaje de cambio durante el PEE, % (EE)	-7,71 (2,16)[b]	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61)[a]	-1,60 (1,42)
Ca × P				
Media del porcentaje de cambio durante el PEE, % (EE)	-14,34 (2,06)[a]	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57)[a]	-1,06 (1,42)

[a] p < 0,001 frente al placebo
[b] p = 0,003 frente al placebo

Parsabiv disminuyó los niveles de la PTH, independientemente de la PTH basal, la duración de la diálisis y el hecho de si los pacientes recibían o no esteroles de la vitamina D. En los pacientes con niveles de PTH más bajos en la fase de selección eran más propensos a alcanzar un nivel de PTH ≤ 300 pg/mL durante la PEE.

Parsabiv® se asoció con reducciones en los marcadores del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina específica del hueso y telopéptido C del colágeno tipo I) y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (objetivos exploratorios) al final del estudio (semana 27), en comparado con placebo.

Estudio con control activo

En un estudio doble ciego con control activo de 6 meses se comparó la eficacia y la seguridad de Parsabiv con cinacalcet en 683 pacientes con HPTS con IRC en hemodiálisis. El régimen de dosificación de Parsabiv® fue similar al de los estudios controlados con placebo (dosis inicial de 5 mg ajustada cada 4 semanas con incrementos de 2,5 mg a 5 mg hasta una dosis máxima de 15 mg 3 veces por semana). La dosis inicial de cinacalcet fue de 30 mg diarios, ajustada cada 4 semanas con incrementos de 30 mg o de 60 mg para el último ajuste al alza de la dosis, hasta una dosis máxima de 180 mg al día según la información de prescripción de cinacalcet. La mediana de la dosis media semanal de Parsabiv® durante la PEE fue de 15,0 mg (5,0 mg por administración) y la de cinacalcet fue de 360,0 mg (51,4 mg por administración). El objetivo principal fue la no inferioridad para la proporción de pacientes que lograron una reducción > 30 % respecto al valor basal en la PTH media durante la PEE (semanas 20 a 27). Los objetivos secundarios clave fueron las proporciones de pacientes que alcanzaron reducciones > 50 % y > 30 % respecto al valor basal en la PTH media durante la PEE y el número medio de días con vómitos o náuseas por semana en las primeras 8 semanas, analizados secuencialmente para detectar la superioridad. La media de las concentraciones basales de PTH fueron de 1092,12 (33,8) pg/mL y 1138,71 (38,2) pg/mL para los grupos con Parsabiv y con cinacalcet, respectivamente. Las características demográficas y otras características basales fueron similares a las de los estudios controlados con placebo.
Parsabiv® no fue inferior a cinacalcet en cuanto al objetivo principal, y fue superior a cinacalcet respecto a los objetivos secundarios de proporción de pacientes que alcanzó una reducción > 30 % respecto al valor basal en la PTH media durante la PEE (68,2 % Parsabiv frente a 57,7 % cinacalcet; p = 0,004); y proporción de pacientes que alcanzó una reducción > 50 % respecto al valor basal en la PTH media durante la PEE (52,4 % Parsabiv® frente a 40,2 % cinacalcet; p = 0,001). No se observó una diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos para el objetivo secundario que evaluaba del número medio de días con vómitos o náuseas por semana en las primeras 8 semanas.

"Estudio de cambio"

Los resultados de un estudio en el que se evaluaron los cambios en el calcio sérico corregido al cambiar a los pacientes desde cinacalcet a Parsabiv mostraron que el tratamiento con Parsabiv®, con una dosis inicial de 5 mg, se pudo iniciar de forma segura después de la discontinuación de cinacalcet durante 7 días, siempre que el calcio sérico corregido fuera ≥ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L).

Estudio de extensión abierto

Se efectuó un estudio de extensión de un solo brazo de 52 semanas de los estudios de "cambio" y controlados con placebo descritos anteriormente para caracterizar la seguridad y la eficacia a largo plazo de Parsabiv® en 891 pacientes con HPTS e IRC sometidos a hemodiálisis. Todos los sujetos recibieron Parsabiv con una dosis inicial de 5 mg 3 veces por semana. La dosis de Parsabiv® pudo ajustarse en las semanas 5, 9, 17, 25, 33, 41 y 49 hasta una dosis máxima de 15 mg para alcanzar los niveles objetivo de PTH ≤ 300 pg/mL y mantener las concentraciones de Cac en suero.
Al término de las 52 semanas, Parsabiv no se asoció con nuevos hallazgos de seguridad y demostró mantener el efecto del tratamiento, tal como se evidenció por la disminución en la PTH antes de la diálisis > 30 % respecto al valor basal en 2/3 de los pacientes. Asimismo, Parsabiv® disminuyó la PTH antes de la diálisis a ≤ 300 pg/mL en más del 50 % de los pacientes y disminuyó la PTH media, el Cac, el producto Cac × P y el fósforo respecto al valor basal.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

Posología

La dosis inicial recomendada de etelcalcetida es 5 mg, administrados como inyección en bolo 3 veces por semana. El calcio sérico corregido se debe situar en el límite inferior del rango de normalidad o por encima de este antes de la administración de la primera dosis de Parsabiv®, de un aumento de la dosis o del reinicio después de una interrupción de la dosis (ver también los ajustes de la dosis según los niveles de calcio sérico). Parsabiv® no se debe administrar con una frecuencia superior a 3 veces por semana.

Ajuste de dosis

Las dosis de Parsabiv® se deben ajustar de forma individualizada entre 2,5 mg y 15 mg. La dosis se puede aumentar en incrementos de 2,5 mg o 5 mg con una frecuencia no superior a cada 4 semanas hasta una dosis máxima de 15 mg 3 veces por semana para alcanzar el valor objetivo de hormona paratiroidea (PTH).

Ajustes de dosis según los niveles de PTH

La PTH se debe medir a las 4 semanas después del inicio o del ajuste de la dosis de Parsabiv® y aproximadamente cada 1 a 3 meses durante el mantenimiento. Puede ser necesario ajustar la dosis en cualquier momento durante el tratamiento, incluida la fase de mantenimiento.

Si la PTH es inferior a 100 pg/mL (10,6 pmol/L), se debe reducir la dosis o interrumpir temporalmente la administración. Si después de la reducción de la dosis la PTH no retorna a valores > 100 pg/mL, se debe suspender la administración. En los pacientes en que se interrumpe la administración, una vez que la PTH regrese a valores > 150 pg/mL (15,9 pmol/L) y el calcio sérico corregido (Cac) antes de la diálisis sea ≥ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L), se debe reiniciar Parsabiv® con una dosis inferior. Si la última dosis administrada al paciente fue de 2,5 mg, Parsabiv® se puede reiniciar con una dosis de 2,5 mg si la PTH es > 300 pg/mL (31,8 pmol/L), y el valor del Cac sérico más reciente antes de la pre-diálisis es ≥ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L).

En la tabla siguiente se presentan recomendaciones adicionales relacionadas con el manejo de los niveles bajos de calcio.

Parsabiv® se puede utilizar como parte de un~~a~~ régimen terapéutico que incluya quelantes del fósforo o esteroles de la vitamina D, según proceda (ver sección Farmacología).

Dosis omitidas

Si se omite una sesión habitual de hemodiálisis programada, no se deben administrar ninguna dosis omitida. Parsabiv® se debe administrar en la misma dosis en la siguiente sesión de hemodiálisis. Si las dosis se omiten por más de 2 semanas, Parsabiv® se debe administrar en la dosis de 5 mg (o de 2,5 mg si esta fue la última dosis administrada) y se debe ajustar la dosis hasta alcanzar el nivel de PTH deseado.

Ajustes de la dosis según los niveles de calcio sérico

El calcio sérico se debe determinar dentro de la semana de inicio del tratamiento o al ajuste de la dosis de Parsabiv®. Una vez que se ha establecido la fase de mantenimiento, se debe determinar el calcio sérico corregido aproximadamente cada 4 semanas. En los estudios, el calcio sérico total se determinó utilizando analizadores modulares de Roche®. El límite inferior del rango normal para el calcio sérico corregido fue de 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L). Otras pruebas de laboratorio pueden presentar diferentes valores de corte para el límite inferior del rango normal

En el caso de que se produzcan disminuciones clínicamente significativas de los niveles de calcio sérico corregido por debajo del límite inferior del rango normal y/o síntomas de hipocalcemia, se recomienda cumplir el siguiente manejo:

Valor del calcio sérico corregido o síntomas clínicos de hipocalcemia*:	**Recomendaciones**
< 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) y ≥ 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L)	• Si está clínicamente indicado: - iniciar o aumentar los suplementos de calcio, los quelantes del fósforo que contengan calcio y/o esteroles de la vitamina D. - incrementar la concentración de calcio en el dializado. - considerar la reducción de la dosis de Parsabiv®.
< 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) o síntomas de hipocalcemia	• Suspender Parsabiv® hasta que los niveles de calcio sérico corregido sean ≥ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) y los síntomas de hipocalcemia (si se presentan) se hayan resuelto. • Si está clínicamente indicado: - iniciar o aumentar los suplementos de calcio, los quelantes del fósforo que contengan calcio y/o esteroles de la vitamina D. - incrementar la concentración de calcio en el dializado. • Reiniciar Parsabiv con una dosis 5 mg más baja respecto a la última dosis administrada. Si la última dosis administrada fue de 2,5 mg o 5 mg, reiniciar con una dosis de 2,5 mg una vez que los niveles de calcio sérico corregido sean ≥ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) y los síntomas de hipocalcemia (si se presentan) se hayan resuelto.

* El calcio total se determinó utilizando un analizador modular de Roche.
Para niveles de albúmina < 4,0 g/dL Cac (mg/dL) = Ca total (mg/dl) + (4 - albúmina [g/dL])*0,8.

Transición de cinacalcet a Parsabiv®
Parsabiv® no se debe iniciar en pacientes hasta 7 días después de la última dosis de cinacalcet y el valor de calcio sérico corregido esté en o sobre el límite inferior del rango normal o por encima de este (ver sección FARMACOLOGÍA).

Población pediátrica
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de etelcalcetida en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada
Las recomendaciones de administración para los pacientes de edad avanzada son las mismas que para los pacientes adultos.

Forma de administración
Parsabiv® no se debe diluir.
Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar materias particuladas y cambios de color antes de la administración.
Parsabiv® se administra en la línea venosa del circuito de diálisis al final de la sesión de hemodiálisis durante el procedimiento de lavado con suero fisiológico o por vía intravenosa tras dicho lavado. Cuando se administra durante el procedimiento de lavado, después de la inyección se hará un lavado del circuito con un volumen de al menos 150 mL de suero fisiológico. Si el procedimiento de lavado se completa y no se ha administrado Parsabiv®, este se puede administrar por vía intravenosa seguido de un lavado con un volumen mínimo de 10 mL de suero fisiológico.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO
La sobredosis de etelcalcetida puede producir hipocalcemia con o sin síntomas clínicos y puede requerir tratamiento. En caso de sobredosis, se debe comprobar el calcio sérico y se debe efectuar un

seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de hipocalcemia (ver sección ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES) y se deben tomar medidas adecuadas (ver sección DOSIS Y ADMINISTRACIÓN). Aunque Parsabiv® se elimina por la diálisis, no se ha estudiado la hemodiálisis como un tratamiento para la sobredosis. En ensayos clínicos, se administraron de forma segura dosis únicas de hasta 60 mg y dosis múltiples de hasta 22,5 mg, 3 veces por semana al final de la diálisis, en pacientes que recibían hemodiálisis.

INCOMPATIBILIDADES
Este medicamento no debe mezclarse con otros.

TIEMPO DE CONSERVACIÓN
No se debe conservar después de la fecha de vencimiento que se indica en el empaque.
Una vez fuera del refrigerador:

- Parsabiv® es estable durante un máximo de 7 días acumulados si se conserva en el embalaje original. No requiere ninguna temperatura especial de conservación.
- Una vez retirado del envase original, Parsabiv® es estable durante un máximo de 4 horas si se protege de la luz solar directa. ~~Puesto que este documento no cuenta con un título específico, sugiera que se agregue la información en esta sección.~~

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
Conserve en un refrigerador a una temperatura de 2°C a 8°C en la caja original para protegerlo de la luz.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

CÓMO SE SUMINISTRA

Parsabiv® 5 mg solución inyectable
Vial de un solo uso (vidrio de tipo I) con tapón (elastómero laminado con fluoropolímero) y un precinto de aluminio con tapa protectora flip off. Cada vial contiene 1 mL de solución inyectable.
El envase incluye **X** viales.

Precauciones especiales de eliminación y otros procesos de manipulación
Para un solo uso.
La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Importado por:
Tecnofarma S.A. Chile
Av. Pedro de Valdivia 1215, piso 6, Providencia, Santiago – CP 7500000, Chile

Fabricado por:
Amgen Manufacturing Limited, State Road 31, Km 24,6 Juncos- Puerto Rico 00777, EE. UU.

APROBADO EN CHILE CON EL SIGUIENTE NÚMERO DE REGISTRO
Reg. ISP N.º XXXXXXX
Fecha de última revisión: Junio 2021