

旁必福®注射液

PARSABIV® Solution for Injection (etelcalcetide)

衛部藥輸字第 027639 號

限由醫師使用

1 適應症與用法

PARSABIV 適用於治療罹患慢性腎臟病 (CKD) 且接受血液透析之成人病人的次發性副甲狀腺機能亢進 (secondary HPT)。

使用限制：

PARSABIV 尚未於罹患副甲狀腺癌、原發性副甲狀腺機能亢進、或慢性腎臟病但未接受血液透析之成人病人進行研究，此些病人不建議使用本藥。

2 劑量與用法

2.1 建議劑量

- 在給予 PARSABIV 初始劑量、增加 PARSABIV 劑量或給藥中斷後重新開始進行 PARSABIV 治療前，請先確保校正血鈣值等於或高於正常值下限 [見劑量與用法 (2.2)、警語及注意事項 (5.1)]。
- PARSABIV 的建議起始劑量為每週三次 5 mg 靜脈推注，在血液透析治療結束時給藥 [見劑量與用法 (2.3)]。
- PARSABIV 的維持劑量因人而異，由副甲狀腺素 (PTH) 濃度及校正血鈣的反應逐步調整決定 [見劑量與用法 (2.2)]。維持劑量是將副甲狀腺素濃度維持在建議目標範圍，並將校正血鈣值維持在正常範圍。PARSABIV 的最低維持劑量為每週三次 2.5 mg，PARSABIV 的最高維持劑量為每週三次 15 mg。
- PARSABIV 只能在血液透析治療結束時給藥。
- 若錯過例行安排的血液透析治療，請勿給藥。在下一次的血液透析治療結束時，再恢復給予 PARSABIV 的處方劑量。若錯過 PARSABIV 劑量超過兩週，應重新開始給予建議的 PARSABIV 5 mg 起始劑量 (或 2.5 mg，如果這是病人最後一劑的劑量)。

2.2 監測與劑量調整

- 在初始劑量、劑量調整及維持劑量期間，根據表一的時間表監測校正血鈣值及副甲狀腺素濃度。

表一、PARSABIV 治療期間，建議監測校正血鈣值及副甲狀腺素濃度的時間表

	初始劑量或 劑量調整	維持劑量
校正血鈣值	一週後	每四週
副甲狀腺素濃度	四週後	根據臨床應用而定

- 根據副甲狀腺素濃度和校正血鈣反應調整 PARSABIV 給藥劑量。在維持劑量下，副甲狀腺素濃度應保持在建議目標範圍內，且校正血鈣值在正常範圍內。
- 針對校正血鈣值在正常範圍內，副甲狀腺素濃度高於建議目標範圍的病人，根據其副甲狀腺素濃度，以不超過每四週一次的頻率，以 2.5 mg 或 5 mg 幅度增加 PARSABIV 劑量，最大劑量達每週三次 15 mg。
- 針對副甲狀腺素濃度低於目標範圍之病人，降低或暫時中止 PARSABIV 劑量。針對校正血鈣值低於正常值下限，但是等於或高於 7.5 mg/dL，且無低血鈣症狀的病人，考慮降低或暫時中止給予 PARSABIV，或使用併用療法增加校正血鈣值 [見警語及注意事項 (5.1)]。一旦停止給藥，在副甲狀腺素濃度在建議目標範圍內，且低血鈣症已被矯正後，重新開始給予較低劑量的 PARSABIV。
- 若校正血鈣值低於 7.5 mg/dL，或病人通報低血鈣症狀，停止給予 PARSABIV 並治療低血鈣症 [見警語及注意事項 (5.1)]。當校正血鈣值在正常範圍內，低血鈣症狀已被矯正，且已處理低血鈣症的誘發因子後，以比最後一次給藥劑量低 5 mg 的劑量重新開始給予 PARSABIV。若最後一次 PARSABIV 給藥劑量為 2.5 mg 或 5 mg，重新開始的劑量為 2.5 mg。

2.3 給藥

- 給藥前請勿混合或稀釋 PARSABIV。本溶液清澈且無色，給藥前檢查 PARSABIV 是否有顆粒狀物質或變色。若觀察到顆粒狀物質或變色，請勿使用該瓶 PARSABIV。
- PARSABIV 會經由透析膜移除，必須在血液不再通過透析器後才能給藥。
- 血液透析治療結束時，回沖期間以靜脈推注方式將 PARSABIV 注射至透析循環用的靜脈導管中，或回沖結束時以靜脈注射給予 PARSABIV。
 - 在將 PARSABIV 注入透析管後，以足量的食鹽水 (例如 150 mL) 沖洗。
 - 若在回沖結束後給予 PARSABIV，在靜脈注射 PARSABIV 後以至少 10 mL 食鹽水沖洗。

2.4 從 Cinacalcet 轉換至 PARSABIV

- 開始給予 PARSABIV 前至少七天，應中止使用 cinacalcet，並以起始劑量 5 mg 給予 PARSABIV。開始給予 PARSABIV 前，請確保校正血鈣值等於或高於正常值下限 [見警語及注意事項 (5.1)]。

3 劑型與劑量規格

PARSABIV 為單一劑量、清澈且無色的溶液，有供應下列幾種包裝：

- 注射液：單劑量瓶的 2.5 mg/0.5 mL 溶液
- 注射液：單劑量瓶的 5 mg/mL 溶液
- 注射液：單劑量瓶的 10 mg/2 mL 溶液 (5 mg/mL)

4 禁忌

過敏

PARSABIV 禁用於已知對 etelcalcetide 或任何其賦形劑過敏的病人。給予 PARSABIV 曾發生過敏反應包括臉部水腫與過敏性反應 [見不良反應 (6)]。

5 警語及注意事項

5.1 低血鈣症

PARSABIV 會降低血鈣濃度 [見不良反應 (6.1)] 且可能因而導致低血鈣症，有時該症狀相當嚴重。血鈣濃度顯著降低會造成感覺異常、肌肉疼痛、肌肉痙攣、癲癇發作、QT 波間隔拉長及室性心律不整。

QT 波間隔拉長及室性心律不整

合併的安慰劑對照研究中，較多接受 PARSABIV 治療的病人出現 QTcF 波間隔從基線延長超過 60 msec (安慰劑組 0%，接受 PARSABIV 治療組 1.2%)。在這些研究中，安慰劑組與接受 PARSABIV 治療組基線後的最大透析前 QTcF 波間隔超過 500 msec 的比例分別為 1.9% 及 4.8% [見不良反應 (6.1)]。合併有先天性長 QT 波症候群、QT 波間隔拉長病史、長 QT 波症候群或心臟猝死家族史，以及其他條件易誘發 QT 波間隔拉長與室性心律不整的病人，若因接受 PARSABIV 治療而產生低血鈣症，其 QT 波間隔拉長與室性心律不整的風險可能增加。在接受 PARSABIV 治療期間應密切監測有風險病人的校正血鈣值及 QT 波間隔。

癲癇發作

校正血鈣值的顯著下降可能降低癲癇發作的閾值。有癲癇病史的病人，若因接受 PARSABIV 治療而產生低血鈣症，其癲癇發作的風險可能增加。監測接受 PARSABIV 治療且有癲癇病史病人的校正血鈣值。

併用其他降血鈣產品時的低血鈣症風險

同時給予 PARSABIV 及其他口服鈣敏感受體活化劑會造成嚴重、危及生命的低血鈣症。從 cinacalcet 轉換至 PARSABIV 治療的病人，在開始給予 PARSABIV 前至少七天，應中止使用 cinacalcet [見劑量與用法 (2.4)]。密切監測接受 PARSABIV 且併用已知會降低血鈣濃度治療的病人的校正血鈣值。

血鈣的監測與病人的衛教

開始給予 PARSABIV 前應測量校正血鈣值。若校正血鈣值低於正常值下限，請勿開始 PARSABIV 治療。開始給予 PARSABIV 治療或劑量調整後一週內，以及 PARSABIV 治療期間每四週，都應監測校正血鈣值 [見劑量與用法 (2.2)]。教導病人低血鈣的症狀，並建議他們在症狀發生時應與醫療照護提供者聯絡。

低血鈣症的處置

若校正血鈣值低於正常值的下限，或出現低血鈣症狀，請開始或增加鈣質補充 (包括鈣片、含鈣的磷結合劑，及/或維生素 D 固醇或增加透析液鈣濃度)。可能需要降低 PARSABIV 劑量或中止 PARSABIV 治療 [見劑量與用法 (2.2)]。

5.2 心臟衰竭惡化

PARSABIV 的臨床研究中，曾報導有低血壓、鬱血性心衰竭及心臟功能下降個案。在臨床研究中，接受 PARSABIV 治療及安慰劑治療的病人，因心臟衰竭而須住院的比例分別為 2% 及 1%。校正血鈣值的下降可能與鬱血性心衰竭有關，然而不能完全排除與使用 PARSABIV 的相關性。密切監測接受 PARSABIV 治療的病人是否出現心臟衰竭惡化的症狀及徵候。

5.3 上胃腸道出血

在臨床研究中，接受 PARSABIV 治療 1253 病人年的病人中，有兩位病人在死亡時有上腸胃道 (GI) 出血的現象；但是接受對照組 384 病人年的病人中，沒有人在死亡時有上腸胃道出血的現象。造成這些病人腸胃道出血的確切原因仍未知，而且無足夠個案可協助確定這是否與 PARSABIV 治療有關。

有上腸胃道出血風險的病人 (例如已知有胃炎、食道炎、潰瘍或嚴重嘔吐者)，在接受 PARSABIV 治療時腸胃道出血風險可能增加。監測這些病人噁心及嘔吐等 PARSABIV 相關的常見腸胃道不良反應是否

惡化 [見不良反應 (6.1)]，以及接受 PARSABIV 治療期間，是否出現腸胃道出血及潰瘍的症狀與徵候。及時評估並治療所有疑似腸胃道出血。

5.4 無動力性骨病變

副甲狀腺素濃度長期被抑制時可能發生無動力性骨病變。若副甲狀腺素濃度低於建議的目標濃度範圍，應減少維生素 D 固醇及/或 PARSABIV 的劑量或中止治療。中止治療後，重新以較低劑量恢復治療，將副甲狀腺素濃度維持在目標範圍內 [見劑量與用法 (2.1)]。

6 不良反應

下列不良反應會在仿單其它章節進行更詳細的討論：

- 低血鈣症 [見警語及注意事項 (5.1)]
- 心臟衰竭惡化 [見警語及注意事項 (5.2)]
- 上腸胃道出血 [見警語及注意事項 (5.3)]
- 無動力性骨病變 [見警語及注意事項 (5.4)]

6.1 臨床試驗的經驗

由於臨床試驗的進行條件差異很大，臨床試驗觀察到的不良反應發生率無法直接與另一種藥物之臨床試驗中的不良反應發生率相比較，也可能無法反映真實臨床應用所觀察到的比例。

表二的數據來自兩個在罹患慢性腎臟病，且需接受血液透析的次發性副甲狀腺機能亢進病人執行的安慰劑對照臨床研究。這些數據反映 503 位平均接受 PARSABIV 治療達 23.6 週的病人，其平均年齡約為 58 歲，且 60% 的病人為男性。這些病人中，67% 為白人、28% 為黑人或非裔美國人、2.6% 為亞洲人、1.2% 為夏威夷原住民或其他太平洋島民，1.6% 被歸類為其他。

表二顯示安慰劑對照臨床研究中，與使用 PARSABIV 有關的常見不良反應。這些不良反應在接受 PARSABIV 治療組比在安慰劑組較常發生，且在接受 PARSABIV 治療組的通報發生率至少為 5%。

表二、接受 PARSABIV 治療的病人，通報發生率 ≥ 5% 的不良反應

不良反應*	安慰劑 (N = 513)	PARSABIV (N = 503)
血鈣下降 ^a	10%	64%
肌肉痙攣	7%	12%
腹瀉	9%	11%
噁心	6%	11%
嘔吐	5%	9%
頭痛	6%	8%
低血鈣症 ^b	0.2%	7%
感覺異常 ^c	1%	6%

* 包含在接受 PARSABIV 治療組比安慰劑組至少高出 1% 發生率之不良反應
^a 血鈣濃度下降至低於 7.5 mg/dL 但無症狀，或是臨床上校正血鈣值顯著下降至 7.5 及 8.3 mg/dL 之間且無症狀 (但需要醫療介入)
^b 校正血鈣值下降至低於 8.3 mg/dL 且出現症狀
^c 感覺異常包括感覺異常及感覺遲鈍

在兩個安慰劑對照臨床研究中，其它與 PARSABIV 治療有關，但通報發生率 < 5% 的不良反應有：

- 高血鉀症：安慰劑組與接受 PARSABIV 治療組分別為 3% 與 4%。
- 因心臟衰竭而住院：安慰劑組與接受 PARSABIV 治療組分別為 1% 與 2%。
- 肌肉疼痛：安慰劑組與接受 PARSABIV 治療組分別為 0.2% 與 2%。
- 低磷酸鹽血症：安慰劑組與接受 PARSABIV 治療組分別為 0.2% 與 1%。

不良反應的說明

低血鈣症

在合併安慰劑對照的研究中，接受 PARSABIV 治療病人有較高的比率發生至少一次校正血鈣值低於 7.0 mg/dL (接受 PARSABIV 治療組 7.6%，安慰劑組 3.1%)、低於 7.5 mg/dL (接受 PARSABIV 治療組 27%，安慰劑組 5.5%) 以及低於 8.3 mg/dL (接受 PARSABIV 治療組 79%，安慰劑組 19%)。在合併安慰劑對照的研究中，有 1% 接受 PARSABIV 治療組的病人與 0% 安慰劑組的病人，因為低校正血鈣值造成的不良反應而中止治療。

低磷酸鹽血症

在合併安慰劑對照的研究中，18% 接受 PARSABIV 治療組的病人與 8.2% 安慰劑組的病人，至少有一次血磷的測量值低於正常值下限 (即 2.2 mg/dL)。

因低血鈣症而造成 QTc 波間隔拉長

在合併安慰劑對照的研究中，較多接受 PARSABIV 治療組的病人出現 QTcF 波間隔從基線延長超過 60 msec (安慰劑組 0%，接受 PARSABIV 治療組 1.2%)。安慰劑組與接受 PARSABIV 治療組基線的最大後透析前 QTcF 波間隔超過 500 msec 的比例分別為 1.9% 及 4.8%。

過敏

在合併安慰劑對照的研究中，接受 PARSABIV 治療組與安慰劑組受試者中，可能與過敏有關的不良反應發生率分別為 4.4% 與 3.7%。接受 PARSABIV 治療組的過敏反應為癢性皮炎、蕁麻疹及臉部水腫。

6.2 免疫生成性

如同所有肽療法，有可能會有免疫生成性。檢測抗藥物結合抗體的形成高度取決於測定法的敏感性與專一性。此外，測試中觀察到抗體陽性的發生率可能受數個因素影響，包括測試方法、樣本處理、樣本收集時間、併用藥物以及潛在的疾病。基於這些因素，將抗 etelcalcetide 抗體的發生率與抗其他產品抗體的發生率相比，可能會造成誤解。

臨床研究中，有 7.1% (995 位中的 71 位) 罹患次發性副甲狀腺機能亢進，且接受長達 6 個月 PARSABIV 治療的病人，呈現結合抗 etelcalcetide 抗體陽性的測試結果。71 位中的 57 位原本就有抗 etelcalcetide 抗體。

無證據顯示原本就有抗 etelcalcetide 抗體，或後來產生抗 etelcalcetide 抗體，會與藥動學資料、臨床反應或安全性資料的改變有關。

6.3 上市後使用經驗

在 PARSABIV 上市後的使用期間曾發現以下不良反應。

由於上市後不良反應為自主通報，而且來自於不特定人數的族群，因此無法可靠地估計其發生頻率或確認其與藥物暴露的因果關係。

- 過敏性反應
- 在併用 etelcalcetide 與其他已知會降低血鈣的產品 (例如 cinacalcet、denosumab) 的病人身上所發生的低血鈣症
- 續發於低血鈣症的癲癇發作

8 特殊族群的使用

8.1 懷孕

風險總結

目前尚無懷孕婦女使用 PARSABIV 的研究數據。在動物生殖實驗中，PARSABIV 劑量對母體毒性的影響包括低血鈣症。一項產前與產後的試驗中，在器官形成至分娩和斷奶期給予大鼠 1.8 倍人體臨床劑量 (每週三次 15 mg) 暴露量的 etelcalcetide，發現幼鼠的週產期死亡率增加、母鼠的分娩延遲與對幼鼠生長的短暫影響。Etelcalcetide 對大鼠後代性成熟、神經行為或生殖功能並無影響。在胚胎-胎兒試驗中，若於器官形成期間分別給予大鼠及兔子 2.7 與 7 倍臨床劑量暴露量的 etelcalcetide，會減緩胎兒生長。

目標族群的估計重大出生缺陷與流產背景風險仍未知。在美國，針對一般臨床確診的孕婦，其估計重大出生缺陷與流產背景風險分別為 2-4% 及 15-20%。

資料

動物資料

針對器官形成期間 (交配前至懷孕第 17 天)，給予 Sprague-Dawley 大鼠 0.75、1.5 與 3 mg/kg/day 的 etelcalcetide 靜脈注射劑量，即根據 AUC 暴露量最高達人類臨床劑量 (每週三次 15 mg) 的 1.8 倍，對胚胎-胎兒發展並無影響。在懷孕第 7 至 19 天給予紐西蘭大白兔 0.375、0.75 與 1.5 mg/kg 的 etelcalcetide 靜脈注射劑量，即根據 AUC 暴露量最高達人類臨床劑量的 4.3 倍，對其胚胎-胎兒發展也無影響。在其他試驗中，分別給予大鼠 (懷孕第 6~17 天) 4.5 mg/kg 與兔子 (懷孕第 7~20 天) 2.25 mg/kg 的較高劑量 etelcalcetide，相當於 2.7 及 7 倍的臨床暴露量，結果胎兒生長減少，與母體低血鈣生長延緩、顫抖以及體重下降和食慾變差的毒性相關。

一項生產前後發育的試驗中，在懷孕第 7 天至哺乳第 20 天給予 Sprague-Dawley 大鼠 0.75、1.5 與 3 mg/kg/day 的 etelcalcetide 靜脈注射劑量，發現 3 mg/kg/day 劑量 (即根據 AUC 暴露劑量最高達人類臨床劑量每週三次 15 mg 劑量的 1.8 倍) 會使幼鼠的週產期死亡率輕微增加、母鼠的分娩延遲與對出生後幼鼠生長的短暫減少，且與低血鈣、顫抖、體重下降和食慾變差的母體毒性有關。Etelcalcetide 劑量最高達 3 mg/kg/day (即根據 AUC 暴露劑量最高達人類臨床劑量的 1.8 倍) 時對大鼠後代性成熟、神經行為或生殖功能並無影響。

8.2 哺乳

風險總結

關於 PARSABIV 是否存在於人乳或其對母乳餵養嬰兒及泌乳功能的影響，目前仍無相關研究數據。大鼠研究顯示 [¹⁴C]-etelcalcetide 會在乳汁出現且濃度與血漿中的濃度相似。由於 PARSABIV 可能使母乳餵養嬰兒引起包括低血鈣症的不良反應，不建議正在哺乳的女性使用 PARSABIV。

資料

給予正在進行哺乳的大鼠母體相當於人體臨床劑量每週三次 15 mg 暴露量的單一靜脈注射 [¹⁴C]-etelcalcetide，以評估其是否存在於母乳中。母乳中來自 [¹⁴C]-etelcalcetide 的放射性濃度與血漿中的濃度相似。

8.4 兒科病人的使用

PARSABIV 在兒科病人的療效與安全性尚未建立。

8.5 老年病人的使用

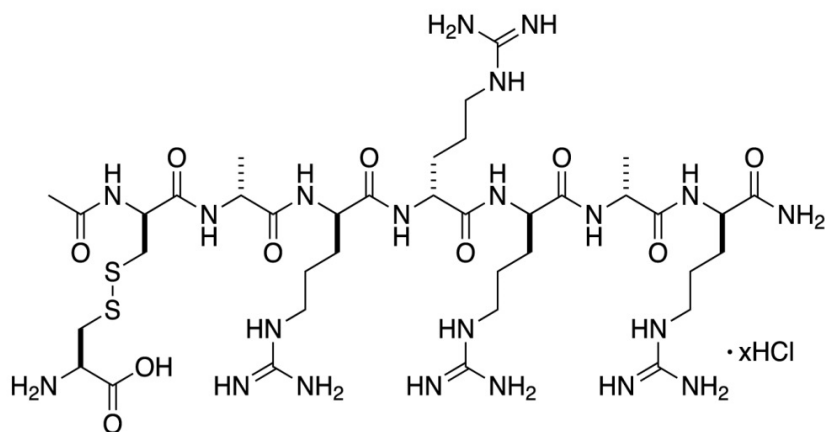
安慰劑對照研究中，接受 PARSABIV 治療的 503 位病人中有 177 位 (35.2%) ≥ 65 歲、72 位 (14%) ≥ 75 歲。PARSABIV 的安全性與療效在 ≥ 65 歲病人與年輕病人 (≥ 18 歲但 < 65 歲) 中並無觀察到臨床上明顯的差異。在 ≥ 65 歲病人與年輕病人 (≥ 18 歲但 < 65 歲) 的 etelcalcetide 血漿濃度也無觀察到差異。

10 過量

目前尚無 PARSABIV 使用過量的臨床經驗。PARSABIV 使用過量可能導致有臨床症狀或無臨床症狀的低血鈣症，且可能需要進行治療。雖然 PARSABIV 可透過透析清除，尚無研究探討利用血液透析治療 PARSABIV 使用過量。一旦使用過量，應確認校正血鈣值，並監測病人的低血鈣症狀，及採取適當的措施 [見警語及注意事項 (5.1)]。

11 性狀說明

PARSABIV (etelcalcetide) 是一種合成勝肽，為鈣敏感受體的活化劑。Etelcalcetide 是一種白色至米白色粉末，分子式為 $C_{38}H_{73}N_{21}O_{10}S_2 \cdot xHCl$ ($4 \leq x \leq 5$)，分子量等於 1047.5 g/mol (單一同位素；游離鹼基)。Etelcalcetide 可溶於水，其鹽酸鹽的化學名為 N-acetyl-D-cysteinyl-S-(L-cysteine disulfide)-D-alanyl-D-arginyl-D-arginyl-D-arginyl-D-arginyl-D-argininamide hydrochloride。



PARSABIV (etelcalcetide) 供應於單一劑量小瓶中，含有 5 mg/mL etelcalcetide，為無菌、無防腐劑、配製好的澄清無色靜脈注射溶液。

每個 PARSABIV 單一劑量小瓶都含有 2.5 mg etelcalcetide (等同於 2.88 mg etelcalcetide 鹽酸鹽) 或 5 mg etelcalcetide (等同於 5.77 mg etelcalcetide 鹽酸鹽) 或 10 mg etelcalcetide (等同於 11.54 mg etelcalcetide 鹽酸鹽)。PARSABIV 單一劑量小瓶配製含有 0.85% (w/v) 氯化鈉、10 mM 琥珀酸，且以氫氧化鈉及/或鹽酸調整至 pH 3.3。

12 臨床藥理學

12.1 作用機轉

Etelcalcetide 是一種擬鈣劑，能異位調節鈣敏感受體 (CaSR)。Etelcalcetide 能與鈣敏感受體結合，並透過細胞外鈣離子提升受體的活化程度。副甲狀腺主細胞鈣敏感受體的活化能降低副甲狀腺素的分泌。

12.2 藥效學

單劑靜脈內推注 etelcalcetide 後，副甲狀腺素濃度會在給藥後 30 分鐘內下降。在單劑研究中，副甲狀腺素濃度的下降程度與時間會隨著 etelcalcetide 的劑量增加而增加。副甲狀腺素濃度的下降程度與接受血液透析病人血漿中的 etelcalcetide 濃度相關。副甲狀腺素濃度的下降會造成血鈣濃度下降，以及減緩透析後血磷濃度的上升程度。若每週三次靜脈推注給予 etelcalcetide，副甲狀腺素濃度下降的效果可維持 6 個月。

12.3 藥動學

Etelcalcetide 的藥動學為線性，在罹患慢性腎臟病且需要接受透析的次發性副甲狀腺機能亢進病人身上，給予單劑 (5 至 60 mg) 及多劑 (2.5 至 20 mg) 靜脈注射，etelcalcetide 的藥動學不會隨時間改變。靜脈注射 etelcalcetide 後會呈現三次方指數型消退。根據族群藥動學分析，針對罹患慢性腎臟病的病人，每週三次在 3 至 6 小時的血液透析循環結束時靜脈注射，etelcalcetide 的血漿濃度會在 7 至 8 週後達穩定狀態，及 3 至 4 倍的預期累積劑量，且藥物的有效半衰期為 3 到 4 天。

分布

在族群藥動學模型中，藥物穩定狀態的分布體積 (V_{ss}) 約為 796 公升。Etelcalcetide 主要會透過可逆式的共價結合與血漿白蛋白形成鍵結。Etelcalcetide 與血漿蛋白的非共價鍵結比例很低，未鍵結比例為 0.53。在血液與血漿中 [^{14}C]-etelcalcetide 濃度的比例約為 0.6。

排除

代謝

Etelcalcetide 不是經由 CYP450 酵素代謝。Etelcalcetide 會在血液中透過與內生性硫醇的可逆式雙硫鍵交換進行生物轉化，與血清白蛋白形成主要的共軛結合。給予罹患慢性腎臟病且需接受透析治療的次發性副甲狀腺機能亢進病人單劑放射線標示 etelcalcetide，其生物轉化產物的血漿暴露量約比 etelcalcetide 高出 5 倍，且其濃度—時間進程與 etelcalcetide 相似。

排泄

在腎臟功能正常的病人中，etelcalcetide 會經由腎臟排出，但是在罹患慢性腎臟病且需接受透析治療的病人中，血液透析是主要的排除路徑。接受血液透析治療的慢性腎臟病病人，etelcalcetide 經血液透析排除的清除率為 7.66 L/hr。給予罹患慢性腎臟病且需接受透析治療的次發性副甲狀腺機能亢進病人單劑放射線標示 etelcalcetide，約有 60% 的 [^{14}C]-etelcalcetide 會由透析液回收，且在超過 175 天的收集期間有近 7% 可從尿液或糞便回收。

特殊族群

體重、性別、種族與年齡的影響

族群藥動學分析的結果指出，體重 (29 至 163 公斤)、性別、種族及年齡 (20 至 93 歲) 皆不會影響 etelcalcetide 的藥動學。年齡 ≥ 65 歲與年齡 < 65 歲病人的 etelcalcetide 藥動學相似。

藥物交互作用

體外評估藥物交互作用

Etelcalcetide 不會抑制或誘發 CYP450 酵素，也不是 CYP450 酵素的受質。Etelcalcetide 不是輸出或攝入轉運蛋白 (P-糖蛋白 [Pgp]、乳癌抗藥性蛋白 [BCRP]、生物體陰離子轉運蛋白 [OAT] 1 與 3、生物體陰離子多肽轉運蛋白 [OATP] 1B1 與 1B3、生物體陽離子轉運蛋白 [OCT] 2 以及肽轉運蛋白 [PEPT] 1 與 2) 的受質。Etelcalcetide 也不是常見轉運蛋白 (Pgp、BCRP、OAT1、OAT3、OATP1B1、OATP1B3、OCT2 或膽鹽排除幫浦 [BSEP]) 的抑制劑。

13 非臨床毒理學

13.1 致癌性、致突變性、生育力損害

在 Tg rasH2 基因轉殖小鼠中，每日一次皮下注射給予雌鼠 0.3、1 與 3 mg/kg 以及雄鼠 0.375、0.75 與 1.5 mg/kg 劑量 (根據 AUC 臨床暴露劑量最多達人類最高劑量每週三次 15 mg 的 0.4 倍)，為期 26 週，未觀察到任何與藥物相關的腫瘤形成。在 Sprague-Dawley 大鼠皮下注射劑量 0.2、0.4、0.8 與 1.6 mg/kg/day (根據 AUC 暴露劑量最高達病人接受每週三次 15 mg 的 0.4 倍)，分別為期 89 週 (雌鼠) 與 92 週 (雄鼠)，並沒有藥物相關的腫瘤產生。

Etelcalcetide 對某些細菌株 (Ames) 具致突變性，但在兩個體外及兩個活體哺乳動物基因毒性試驗中，不具基因毒性。

以靜脈途徑注射給予大鼠劑量 0.75、1.5 與 3 mg/kg/day (根據 AUC 暴露劑量最高達病人接受每週三次 15 mg 的 1.8 倍)，對雄性或雌性大鼠生育能力皆無影響。

14 臨床研究

PARSABIV 用於治療罹患慢性腎臟病且需接受每週三次透析治療的次發性副甲狀腺機能亢進病人的療效與安全性的臨床證據來自兩個為期 26 週、隨機分配、雙盲、安慰劑對照試驗 (Study 1 及 Study 2)。

PARSABIV 的起始劑量為每週三次 5 mg，於血液透析結束時給藥。PARSABIV 的劑量每四週調整一次，至第 17 週達最大劑量每週三次 15 mg，目標是將副甲狀腺素濃度降至低於或等於 300 pg/mL。若兩次連續副甲狀腺素濃度皆低於 100 pg/mL，則暫停給予 PARSABIV。若副甲狀腺素濃度低於或等於 300 pg/mL、校正血鈣值低於 8.3 mg/dL、發生低血鈣症狀，或研究主持人判斷無須增加劑量時，即不增加 PARSABIV 的劑量。

評估療效時 (第 20 至 27 週 (含)) 的 PARSABIV 平均劑量為每週三次 7.2 mg。副甲狀腺素濃度較低的病人接受的 PARSABIV 劑量較低，在副甲狀腺素濃度低於 600 pg/mL、600 至低於或等於 1000 pg/mL 以及大於 1000 pg/mL 的病人，平均劑量分別為每週三次 5.7 mg、7.4 mg 及 8.7 mg。整個研究期間，病人的透析鈣濃度維持大於或等於 2.25 meq/L。

兩個研究之主要療效指標相同，為自基礎值至療效評估期間，副甲狀腺素濃度下降超過 30% 的病人比例 (第 20 至 27 週 (含) 的平均副甲狀腺素濃度)。其他療效指標包括平均副甲狀腺素濃度低於或等於 300 pg/mL 的病人比例，以及與基礎值相比，副甲狀腺素濃度、校正血鈣值與血清磷濃度變化百分比。

Study 1 納入 508 位病人 (254 位接受 PARSABIV 治療，254 位分配至安慰劑組)，基礎人口統計學資料與疾病特性組間達平衡。病人的平均年齡為 58 歲，且 57% 為男性。這些病人中，69% 為白人、28% 為黑人、2% 為亞洲人、以及 13% 為西班牙裔／拉丁裔族群。平均副甲狀腺素濃度的基礎值為 834.2 pg/mL，平均校正血鈣值基礎值為 9.6 mg/dL，被納入研究前，平均接受血液透析的時間為 5.5 年 (最短 0.1 年，最長 32.2 年)。66% 的病人平均篩選副甲狀腺素濃度大於或等於 600 pg/mL，74% 病人正在補充維生素 D 固醇，84% 病人正在接受磷結合劑治療。

Study 2 納入 515 位病人 (255 位接受 PARSABIV 治療, 260 位分配至安慰劑組), 基礎人口統計學資料與疾病特性組間達平衡。病人的平均年齡為 59 歲, 且 64% 為男性。這些病人中, 65% 為白人、28% 為黑人、4% 為亞洲人、以及 13% 為西班牙裔/拉丁裔族群。平均副甲狀腺素濃度的基礎值為 848.4 pg/mL, 平均校正血鈣值基礎值為 9.7 mg/dL, 被納入研究前, 平均接受血液透析的時間為 5.4 年 (最短 0.3 年, 最長 32.1 年)。67% 的病人平均篩選副甲狀腺素濃度大於或等於 600 pg/mL, 62% 病人正在補充維生素 D 固醇, 81% 病人正在接受磷結合劑治療。

兩個研究皆發現, 自基礎值至療效評估期間, 接受 PARSABIV 治療組病人的副甲狀腺素濃度能達到超過 30% 的下降 (第 20~27 週 (含) 的平均副甲狀腺素濃度), 其比例顯著高於安慰劑組。兩個研究皆發現, 自起始至研究結束, 接受 PARSABIV 治療組可觀察到平均副甲狀腺素濃度、校正血鈣值與血清磷濃度的下降, 而且與安慰劑組間的差異達統計上的顯著差異。研究結果如表三所示。

表三、在兩個為期 6 個月、安慰劑對照、針對罹患慢性腎臟病且需接受血液透析治療的次發性副甲狀腺機能亢進病人的研究中, PARSABIV 在第 20 至 27 週對副甲狀腺素濃度、校正血鈣值以及血清磷濃度測量值的影響

	Study 1		Study 2	
	PARSABIV (N = 254)	安慰劑 (N = 254)	PARSABIV (N = 255)	安慰劑 (N = 260)
副甲狀腺素				
基礎值 (pg/mL) :				
中位數	706	706	740	726
平均值 (SE)	849 (33)	820 (24)	845 (29)	852 (34)
平均療效評估期 (pg/mL) (SE) ^f	424 (37)	898 (34)	416 (32)	971 (46)
平均變化百分比, % (SE) ^{b,f}	-49.4 (3.4) ^c	14.9 (3.6)	-47.8 (3.7) ^c	18.6 (3.5)
療效評估期間副甲狀腺素下降超過 30% 之的病人人數 (%) ^{a,f} , 多重插補法	196 (77) ^c	28 (11)	201 (79) ^c	29 (11)
療效評估期間副甲狀腺素 ≤ 300 pg/mL 的病人人數 (%) ^{b,f}	131 (52) ^c	16 (6)	142 (56) ^c	14 (5)
校正血鈣值				
平均基礎值 (mg/dL) (SE)	9.7 (0.04)	9.6 (0.04)	9.6 (0.04)	9.7 (0.04)
平均療效評估期 (mg/dL) (SE) ^f	9.0 (0.1)	9.7 (0.04)	9.0 (0.1)	9.7 (0.05)
平均變化百分比, % (SE) ^{b,f}	-7.0 (0.6) ^c	0.9 (0.6)	-7.0 (0.7) ^c	-0.8 (0.6)
血清磷濃度				
平均基礎值 (mg/dL) (SE)	6.0 (0.1)	5.8 (0.1)	5.8 (0.1)	5.8 (0.1)
平均療效評估期 (mg/dL) (SE) ^f	5.4 (0.1)	5.5 (0.1)	5.2 (0.1)	5.6 (0.1)
平均變化百分比, % (SE) ^{b,f}	-8.8 (2.5) ^c	-3.6 (2.8)	-7.2 (2.5) ^d	-0.3 (2.2)
^a Study 1 與 Study 2 的主要療效指標。				
^b Study 1 與 Study 2 的其他療效指標。				
^c p < 0.001 vs. 安慰劑組				
^d p < 0.01 vs. 安慰劑組				
^e p = 0.08 vs. 安慰劑組				
^f 遺漏數據以中止治療但完成療效評估期間最終評估病人的數據進行多重插補法分析的結果。針對 Study 1, 接受 PARSABIV 治療組與安慰劑組在療效評估期間未進行副甲狀腺素評估的病人比例分別為 10% 與 14%, 在 Study 2 則分別為 11% 與 9%。校正血鈣值的各相對應百分比相同, 而血清磷值則較高 1 至 2%。				
療效評估期 (EAP) = 從第 20 至 27 週 (含)				

不論副甲狀腺素濃度的基礎值高低、透析時間長短、病人是否曾接受 cinacalcet 治療，以及病人是否正在補充維生素 D 固醇，PARSABIV 治療皆會降低副甲狀腺素濃度。在選擇繼續參與延伸試驗病人中，副甲狀腺素濃度、校正血鈣值，以及血清磷濃度的下降持續長達 78 週。

16 包裝／儲存與運送

PARSABIV (etelcalcetide) 為含有 5 mg/mL etelcalcetide 現成可用的清澈無色溶液，提供在連同瓶塞 (含氟層狀橡膠聚合物)、密封鋁皮及掀開式防塵蓋的單一劑量小瓶 (type I glass)。有下列劑量包裝：

2.5 mg/0.5 mL	10 瓶單一劑量盒裝
5 mg/mL	10 瓶單一劑量盒裝
10 mg/2 mL	10 瓶單一劑量盒裝

儲存

將產品連同原包裝盒避光儲存於 2°C 至 8°C (36°F 至 46°F) 冰箱中。一旦從冰箱取出：

- 請勿暴露於溫度超過 25°C (77°F) 的環境中。
- 如儲存於原包裝盒，請在 7 天內使用。
- 如已從原包裝盒取出，請避免陽光直射，並請在 4 小時內使用。

17 病人諮詢須知

低血鈣症

告知病人，應向其醫療照護提供者通報低血鈣症狀，包括感覺異常、肌肉疼痛、肌肉痙攣及癲癇抽蓄 [見警語及注意事項 (5.1)]。

心臟衰竭

告知心臟衰竭病人，使用 PARSABIV 可能使其心臟衰竭症狀惡化，因此可能需要額外監測 [見警語及注意事項 (5.2)]。

上胃腸道出血

告知病人，應向其醫療照護提供者通報所有上胃腸道出血症狀 [見警語及注意事項 (5.3)]。

實驗室監測

告知病人定期血液測試的重要性，以監測 PARSABIV 治療的安全性及療效。

哺乳

不建議正在哺乳的女性使用 PARSABIV [見特殊族群的使用 (8.2)]。

AMGEN[®]

Parsabiv[®] Solution for Injection (etelcalcetide)

製造廠：Patheon Manufacturing Services LLC

製造廠址：5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, NC 27834, USA

包裝廠：Amgen Manufacturing, Limited

包裝廠址：State Road 31, Kilometer 24.6, Juncos, Puerto Rico 00777

藥商：台灣安進藥品有限公司
地址：台北市松山區民生東路三段 133 號 5 樓

修訂日期：Nov 2019
版本：TWPARPI02