

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Parsabiv 2,5 mg solution injectable
Parsabiv 5 mg solution injectable
Parsabiv 10 mg solution injectable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Parsabiv 2,5 mg solution injectable

Chaque flacon contient 2,5 mg d'ételcalcétide (sous forme de chlorhydrate) dans 0,5 mL de solution. Chaque mL de solution contient 5 mg d'ételcalcétide.

Parsabiv 5 mg solution injectable

Chaque flacon contient 5 mg d'ételcalcétide (sous forme de chlorhydrate) dans 1 mL de solution. Chaque mL de solution contient 5 mg d'ételcalcétide.

Parsabiv 10 mg solution injectable

Chaque flacon contient 10 mg d'ételcalcétide (sous forme de chlorhydrate) dans 2 mL de solution. Chaque mL de solution contient 5 mg d'ételcalcétide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution injectable.

Solution limpide incolore.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Parsabiv est indiqué dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire (HPTS) chez les patients adultes hémodialysés atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose initiale recommandée d'ételcalcétide est de 5 mg administrée par injection en bolus 3 fois par semaine. La calcémie corrigée doit être égale ou supérieure à la limite inférieure des valeurs normales avant l'administration de la première dose de Parsabiv, l'augmentation de la dose ou la reprise du traitement après interruption (voir également : Adaptations posologiques en fonction du taux de calcium sérique). Parsabiv ne doit pas être administré plus de 3 fois par semaine.

Adaptations posologiques

Le traitement par Parsabiv doit être ajusté individuellement par titration à des doses comprises entre 2,5 mg et 15 mg. La dose peut être augmentée par paliers de 2,5 mg ou 5 mg, en respectant un intervalle d'au moins 4 semaines, jusqu'à une dose maximale de 15 mg, 3 fois par semaine, afin d'obtenir le taux cible de parathormone (PTH) souhaité.

Adaptations posologiques en fonction du taux de PTH

Le taux de PTH doit être mesuré 4 semaines après l'instauration du traitement par Parsabiv ou après chaque adaptation posologique, et tous les 1 à 3 mois environ pendant la phase d'entretien. Des adaptations posologiques peuvent s'avérer nécessaires à tout moment au cours du traitement, y compris pendant la phase d'entretien.

Si le taux de PTH est inférieur à 100 pg/mL (10,6 pmol/L), la dose doit être réduite ou le traitement temporairement interrompu. Si la réduction de la dose ne permet pas un retour à un taux de PTH > 100 pg/mL, le traitement doit être interrompu. Chez les patients pour lesquels le traitement a été interrompu, Parsabiv devra être réinstauré à une dose inférieure, sous réserve d'un taux de PTH > 150 pg/mL (15,9 pmol/L) et d'une calcémie corrigée (Cac) avant dialyse $\geq 8,3$ mg/dL (2,08 mmol/L). Si la dernière dose administrée au patient était de 2,5 mg, le traitement par Parsabiv peut être réinstauré à la dose de 2,5 mg, sous réserve d'un taux de PTH > 300 pg/mL (31,8 pmol/L) et d'une Cac avant dialyse la plus récente $\geq 8,3$ mg/dL (2,08 mmol/L).

Des recommandations supplémentaires concernant la prise en charge des patients présentant de faibles taux de calcium sont fournies dans le tableau ci-dessous.

Parsabiv peut être utilisé dans le cadre d'un traitement incluant des chélateurs du phosphate et/ou des stéroïdes de la vitamine D, selon les besoins (voir rubrique 5.1).

Doses non administrées

Si une séance d'hémodialyse programmée à intervalles réguliers n'a pas lieu, la dose non reçue par le patient ne doit pas être administrée. Parsabiv doit être administré lors de la séance d'hémodialyse suivante à la dose habituellement utilisée. Si l'administration des doses n'a pas lieu pendant plus de 2 semaines, Parsabiv doit être administré à la dose de 5 mg (ou de 2,5 mg s'il s'agissait de la dernière dose administrée au patient), puis ajusté jusqu'à l'obtention du taux de PTH souhaité.

Adaptations posologiques en fonction du taux de calcium sérique

La calcémie doit être mesurée au cours de la semaine suivant l'instauration du traitement par Parsabiv ou suivant chaque adaptation posologique. Une fois la phase d'entretien établie pour un patient, la calcémie corrigée doit être mesurée toutes les 4 semaines environ. Lors des études, la calcémie totale a été mesurée à l'aide d'automates Modular Roche. La limite inférieure des valeurs normales pour la calcémie corrigée était de 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L). Les autres tests de laboratoire peuvent présenter des valeurs seuils différentes pour la limite inférieure des valeurs normales.

En cas de diminution cliniquement significative de la calcémie corrigée en dessous de la limite inférieure des valeurs normales et/ou d'apparition de symptômes d'hypocalcémie, la prise en charge suivante est recommandée :

Valeur de la calcémie corrigée ou symptômes cliniques d'hypocalcémie* :	Recommandations
< 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) et ≥ 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L)	<ul style="list-style-type: none"> • Selon l'état clinique : <ul style="list-style-type: none"> - instaurer l'administration ou augmenter la dose de suppléments de calcium, de chélateurs du phosphate à base de calcium et/ou de stérols de la vitamine D. - augmenter la concentration en calcium du dialysat. - envisager une réduction de la dose de Parsabiv.
< 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) ou symptômes d'hypocalcémie	<ul style="list-style-type: none"> • Interrompre le traitement par Parsabiv jusqu'à l'obtention d'une calcémie corrigée ≥ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) et la résolution des symptômes d'hypocalcémie (s'ils étaient présents). • Selon l'état clinique : <ul style="list-style-type: none"> - instaurer l'administration ou augmenter la dose de suppléments de calcium, de chélateurs du phosphate à base de calcium et/ou de stérols de la vitamine D. - augmenter la concentration en calcium du dialysat. • Reprendre le traitement par Parsabiv à une dose inférieure de 5 mg par rapport à la dernière dose administrée. Si la dernière dose administrée au patient était de 2,5 mg ou 5 mg, le traitement peut être repris à la dose de 2,5 mg après l'obtention d'une calcémie corrigée ≥ 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) et la résolution des symptômes d'hypocalcémie (s'ils étaient présents).

*Calcium total mesuré à l'aide d'un automate Modular Roche. En cas de taux d'albumine < 4,0 g/dL :
Cac (mg/dL) = Ca total (mg/dL) + (4 – albumine [g/dL])*0,8.

Relais de cinacalcet par Parsabiv

Le traitement par Parsabiv ne doit être instauré chez les patients qu'après un délai de 7 jours à compter de la dernière dose de cinacalcet et si la calcémie corrigée est égale ou supérieure à la limite inférieure des valeurs normales (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité d'ételcalcétide chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Sujets âgés

Les recommandations posologiques chez les sujets âgés sont identiques à celles chez l'adulte.

Mode d'administration

Parsabiv ne doit pas être dilué.

Les médicaments à usage parentéral doivent être inspectés visuellement afin de s'assurer de l'absence de particules et de coloration anormale avant administration.

Parsabiv est administré dans la ligne veineuse du circuit de dialyse en fin de séance d'hémodialyse pendant la phase de restitution ou par voie intraveineuse après la phase de restitution. En cas d'administration pendant la phase de restitution, au moins 150 mL de solution de restitution doivent être administrés après l'injection. Si la phase de restitution est terminée et que Parsabiv n'a pas été

administré, l'administration peut être effectuée par voie intraveineuse et suivie d'un rinçage avec au moins 10 mL de solution injectable de NaCl.

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Le traitement par Parsabiv ne doit pas être instauré si la calcémie corrigée est en dessous de la limite inférieure des valeurs normales (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypocalcémie

Le traitement par Parsabiv ne doit pas être instauré si la calcémie corrigée est en dessous de la limite inférieure des valeurs normales (voir rubriques 4.3).

Une hypocalcémie peut se manifester par des paresthésies, des myalgies, des contractures musculaires et des convulsions.

L'éthelcalcétide diminuant la calcémie, il convient de recommander aux patients de consulter un médecin s'ils développent des symptômes d'hypocalcémie et de surveiller l'apparition d'une hypocalcémie (voir rubrique 4.2). Le taux de calcium sérique doit être mesuré avant l'instauration du traitement, dans la semaine suivant l'instauration ou l'adaptation posologique du traitement par Parsabiv, puis toutes les 4 semaines au cours du traitement. En cas de diminution cliniquement significative de la calcémie corrigée, des mesures visant à augmenter le taux de calcium sérique doivent être prises (voir rubrique 4.2).

Arythmie ventriculaire et allongement de l'intervalle QT secondaires à une hypocalcémie

Une diminution de la calcémie peut induire un allongement de l'intervalle QT, susceptible d'entraîner une arythmie ventriculaire (voir rubrique 4.8). Une surveillance étroite du taux de calcium sérique s'impose lors du traitement par Parsabiv chez les patients présentant un syndrome du QT long congénital, des antécédents d'allongement de l'intervalle QT, des antécédents familiaux de syndrome du QT long ou de mort subite d'origine cardiaque ou toute autre affection prédisposant à l'allongement de l'intervalle QT et à l'arythmie ventriculaire.

Convulsions

Une diminution significative du taux de calcium sérique est susceptible d'abaisser le seuil convulsif. Lors du traitement par Parsabiv, une surveillance étroite du taux de calcium sérique s'impose chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs.

Aggravation d'une insuffisance cardiaque

Une diminution de la performance du myocarde, une hypotension et une insuffisance cardiaque congestive (ICC) peuvent être associées à une diminution significative du taux de calcium sérique. Le taux de calcium sérique doit être surveillé chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance cardiaque congestive lors du traitement par Parsabiv (voir rubrique 4.2) qui peut être associé à des diminutions du taux de calcium sérique.

Administration concomitante d'autres médicaments

Parsabiv doit être administré avec prudence chez les patients recevant d'autres médicaments connus pour baisser la calcémie. Une surveillance étroite de la calcémie est nécessaire (voir rubrique 4.5).

Le cinacalcet ne doit pas être administré chez les patients traités par Parsabiv. Une administration concomitante est susceptible de provoquer une hypocalcémie sévère.

Ostéopathie adynamique

Une ostéopathie adynamique peut se développer en cas de réduction chronique du taux de PTH en dessous de 100 pg/mL. En cas de diminution du taux de PTH en dessous de l'intervalle cible recommandé, la dose de stéroïdes de la vitamine D et/ou de Parsabiv doit être réduite ou le traitement interrompu. Après interruption, le traitement peut être repris à une dose inférieure afin de maintenir le taux de PTH dans l'intervalle cible (voir rubrique 4.2).

Immunogénicité

Au cours des études cliniques, la présence d'anticorps liants a été rapportée chez 7,1 % des patients atteints d'HPTS et traités par Parsabiv pendant une durée allant jusqu'à 6 mois. 80,3 % de ces patients présentaient des anticorps préexistants. Aucune modification du profil pharmacocinétique, de la réponse clinique ou du profil de sécurité n'a été associée à la présence d'anticorps anti-ételcalcétide préexistants ou d'anticorps nouvellement formés. En cas de suspicion de formation d'anticorps anti-ételcalcétide avec un effet cliniquement significatif, contacter le Titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché afin de discuter des tests de détection d'anticorps. Les coordonnées figurent à la rubrique 6 de la notice.

Excipient à effet notoire

Parsabiv contient moins de 1 mmol de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude d'interaction n'a été réalisée. Il n'existe pas de risque connu d'interaction pharmacocinétique avec l'ételcalcétide.

In vitro, l'ételcalcétide n'a pas montré d'effet inhibiteur ou inducteur sur les enzymes du CYP450 et n'a pas été identifié comme étant lui-même un substrat du métabolisme par les enzymes du CYP450. *In vitro*, l'ételcalcétide n'a pas été identifié comme étant un substrat des transporteurs protéiques d'influx ou d'efflux ; et l'ételcalcétide n'a pas montré d'effet inhibiteur sur les transporteurs protéiques communs.

L'administration concomitante de Parsabiv avec d'autres médicaments connus pour diminuer la calcémie peut entraîner un risque accru d'hypocalcémie (voir rubrique 4.4). Le cinacalcet ne doit pas être administré chez les patients traités par Parsabiv (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de l'ételcalcétide chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Parsabiv pendant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si l'ételcalcétide est présent dans le lait maternel humain. Les données disponibles chez les rats ont montré une excrétion de l'ételcalcétide dans le lait (voir rubrique 5.3).

Un risque pour le nouveau-né/nourrisson allaité ne peut être exclu. La décision d'interrompre l'allaitement ou d'interrompre/de s'abstenir du traitement par Parsabiv doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement pour la mère.

Fertilité

Aucune donnée n'est disponible concernant l'effet de l'éthelcalcétide sur la fertilité humaine. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Parsabiv n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, certaines manifestations potentielles d'hypocalcémie peuvent avoir un effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables très fréquemment rapportés avec Parsabiv sont : diminution du taux de calcium sanguin, contractures musculaires, diarrhées, nausées et vomissements. Ces effets étaient d'intensité légère à modérée et de nature transitoire chez la majorité des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été principalement des taux de calcium sanguin bas, des nausées et des vomissements.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables sont présentés ci-dessous selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$).

Tableau 1. Effets indésirables issus des études cliniques contrôlées et de l'expérience après commercialisation

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Catégorie de fréquence	Effets indésirables
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Réactions d'hypersensibilité (y compris anaphylaxie)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Très fréquent	Calcium sanguin diminué ^{1, 4}
	Fréquent	Hypocalcémie ^{1, 5} Hyperkaliémie ² Hypophosphatémie
Affections du système nerveux	Fréquent	Céphalée Paresthésie ³
Affections cardiaques	Fréquent	Aggravation d'une insuffisance cardiaque ¹ Allongement de l'intervalle QT ¹
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées Vomissements Diarrhée
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Très fréquent	Contractures musculaires
	Fréquent	Myalgie

¹ Voir rubrique : Description de certains effets indésirables.

² Hyperkaliémie englobe les termes préférentiels d'hyperkaliémie et de potassium sanguin augmenté.

³ Paresthésie englobe les termes préférentiels de paresthésie et d'hypoesthésie.

⁴ Diminutions asymptomatiques du calcium en dessous de 7,5 mg/dL (1,88 mmol/L) ou diminutions asymptomatiques cliniquement significatives de la Cac entre 7,5 et < 8,3 mg/dL (1,88 et < 2,08 mmol/L) (nécessitant une prise en charge médicale).

⁵ Diminutions symptomatiques de la Cac < 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L).

Description de certains effets indésirables

Hypocalcémie

La plupart des cas de diminution asymptomatique du taux de calcium sanguin et d'hypocalcémie symptomatique était d'intensité légère ou modérée. D'après les données consolidées des études contrôlées contre placebo, une proportion supérieure de patients du groupe Parsabiv par rapport aux patients du groupe placebo a présenté au moins une valeur de Cac < 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) et < 8,3 mg/dL (2,08 mmol/L) (78,6 % Parsabiv ; 19,4 % placebo). Lors de ces études, 1 % des patients du groupe Parsabiv et 0 % des patients du groupe placebo ont arrêté le traitement en raison d'un taux de calcium sérique bas. Pour plus d'informations concernant les manifestations potentielles d'une hypocalcémie et la surveillance de la calcémie, se reporter respectivement aux rubriques 4.4 et 4.2.

Allongement de l'intervalle QTc secondaire à une hypocalcémie

D'après les données consolidées des études contrôlées contre placebo, une proportion supérieure de patients du groupe Parsabiv par rapport au groupe placebo a présenté une augmentation maximale de l'intervalle QTcF > 60 ms par rapport aux valeurs initiales (1,2 % Parsabiv ; 0 % placebo). L'incidence des intervalles QTcF maximaux > 500 ms chez les patients après inclusion et en pré-dialyse a été respectivement de 4,8 % dans le groupe Parsabiv et de 1,9 % dans le groupe placebo.

Aggravation d'une insuffisance cardiaque

D'après les données consolidées des études contrôlées contre placebo, l'incidence des cas avérés d'ICC nécessitant une hospitalisation a été de 2,2 % dans le groupe de traitement Parsabiv contre 1,2 % dans le groupe placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via [le système national de déclaration – voir Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Un surdosage de l'éthelcalcétide peut entraîner une hypocalcémie avec ou sans symptômes cliniques et peut nécessiter un traitement. En cas de surdosage, la calcémie doit être contrôlée, l'apparition chez les patients de symptômes d'hypocalcémie doit être surveillée (voir rubrique 4.4) et des mesures appropriées doivent être instaurées (voir rubrique 4.2). Bien que Parsabiv soit éliminé par dialyse, l'hémodialyse comme traitement du surdosage n'a pas été étudiée. Au cours des études cliniques, des doses uniques allant jusqu'à 60 mg et des doses répétées allant jusqu'à 22,5 mg 3 fois par semaine, administrées en fin de dialyse, ont été utilisées chez des patients hémodialysés en toute sécurité.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments de l'équilibre calcique, agents anti-parathyroïdiens,
Code ATC : H05BX04

Mécanisme d'action

Le récepteur sensible au calcium présent à la surface de la cellule principale de la glande parathyroïde est le principal régulateur de la sécrétion de PTH. L'éthelcalcétide, peptide de synthèse, est un agent calcimimétique qui induit une diminution de la sécrétion de PTH en se liant au récepteur sensible au calcium et en l'activant. La diminution du taux de PTH est associée à une réduction concomitante des taux sériques de calcium et de phosphate.

Effets pharmacodynamiques

Suivant une administration unique par voie intraveineuse d'un bolus de 5 mg d'éthelcalcétide, le taux de PTH a diminué rapidement dans les 30 minutes et a été réduit au maximum pendant 1 heure avant de revenir à la valeur initiale. L'ampleur et la durée de la diminution du taux de PTH ont augmenté avec l'augmentation de la dose. La réduction du taux de PTH était corrélée à la concentration plasmatique d'éthelcalcétide chez les patients hémodialysés. L'effet de diminution du taux de PTH a été maintenu sur une période de 6 mois de traitement lorsque l'éthelcalcétide était administré par bolus intraveineux 3 fois par semaine.

Efficacité et sécurité clinique

Études contrôlées contre placebo

Deux études cliniques contrôlées contre placebo, en double aveugle, d'une durée de 6 mois ont été menées chez des patients IRC hémodialysés 3 fois par semaine atteints d'HPTS (n = 1 023). La dose initiale de Parsabiv ou de placebo était de 5 mg 3 fois par semaine en fin d'hémodialyse, puis la dose était ajustée toutes les 4 semaines jusqu'à la semaine 17 et jusqu'à une dose maximale de 15 mg 3 fois par semaine afin d'obtenir un taux de PTH cible ≤ 300 pg/mL. La valeur médiane de la dose hebdomadaire moyenne de Parsabiv au cours de la période d'évaluation de l'efficacité (PEE) a été de 20,4 mg (6,8 mg par administration). Les patients présentant un taux de PTH plus bas au recrutement ont habituellement nécessité des doses plus faibles (valeur médiane de la dose hebdomadaire moyenne de 15,0 mg, 21,4 mg et 27,1 mg respectivement chez les patients avec un taux de PTH au recrutement < 600 pg/mL, $600 \leq 1\ 000$ pg/mL et $> 1\ 000$ pg/mL). Les patients ont été maintenus à une concentration en calcium du dialysat $\geq 2,25$ meq/L.

Dans chacune des deux études, le critère d'évaluation principal était la proportion de patients ayant, au cours de la PEE (PEE, période définie comme les semaines 20 à 27 incluses), une diminution du taux de PTH > 30 % par rapport aux valeurs initiales. Les critères d'évaluation secondaires étaient la proportion de patients avec un taux moyen de PTH ≤ 300 pg/mL au cours de la PEE, ainsi que la variation en pourcentage des valeurs initiales du taux de PTH, de la Cac, du phosphate et du produit phosphocalcique (Ca x P) au cours de la PEE.

Les caractéristiques démographiques et initiales étaient similaires entre les deux groupes de chaque étude. L'âge moyen des patients inclus dans les deux études consolidées était de 58,2 ans (intervalle : 21 à 93 ans). Les concentrations initiales moyennes (ET) de PTH dans les 2 études consolidées étaient respectivement de 846,9 (21,8) pg/mL et de 835,9 (21,0) pg/mL dans les groupes Parsabiv et placebo, avec un taux de PTH initial $> 1\ 000$ pg/mL chez environ 21 % des sujets recrutés dans les deux études consolidées. La durée moyenne de l'hémodialyse avant inclusion était de 5,4 ans et 68 % des patients recevaient des stéroïdes de la vitamine D à l'inclusion, avec 83 % recevant des chélateurs du phosphate.

Les deux études ont démontré que Parsabiv diminuait le taux de PTH tout en abaissant le taux de calcium, le taux de phosphate et le Ca x P. Les résultats obtenus pour l'ensemble des critères d'évaluation principaux et secondaires ont été statistiquement significatifs et les résultats ont été cohérents dans les deux études comme le montre le tableau 2.

Tableau 2. Effets de Parsabiv sur le taux de PTH, la calcémie corrigée, le taux de phosphate et le Ca x P dans les études contrôlées contre placebo d'une durée de 6 mois

	Étude 1		Étude 2	
	Parsabiv (N = 254)	Placebo (N = 254)	Parsabiv (N = 255)	Placebo (N = 260)
PTH				
Patients avec diminution > 30 % du taux de PTH au cours de la PEE, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
Patients avec un taux de PTH ≤ 300 pg/mL au cours de la PEE, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
Variation moyenne en pourcentage au cours de la PEE, % (ET)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)
Calcémie corrigée				
Variation moyenne en pourcentage au cours de la PEE, % (ET)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Phosphate				
Variation moyenne en pourcentage au cours de la PEE, % (ET)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)
Ca x P				
Variation moyenne en pourcentage au cours de la PEE, % (ET)	-14,34 (2,06) ^a	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) ^a	-1,06 (1,42)

^a p < 0,001 versus placebo

^b p = 0,003 versus placebo

Parsabiv a diminué le taux de PTH indépendamment du taux de PTH initial, de la durée de la dialyse et du fait que les patients recevaient ou non auparavant des stéroïdes de la vitamine D. Les patients avec un taux de PTH plus bas au recrutement étaient plus susceptibles d'atteindre un taux de PTH ≤ 300 pg/mL au cours de la PEE.

Parsabiv a été associé à des diminutions des marqueurs du métabolisme osseux (phosphatases alcalines spécifiques de l'os et télopeptide C-terminal du collagène de type I) et du facteur 23 de croissance des fibroblastes (critères exploratoires) à la fin de l'étude (semaine 27) par rapport au placebo.

Étude contrôlée contre comparateur actif

Une étude contrôlée contre comparateur actif, en double aveugle, d'une durée de 6 mois, comparant l'efficacité et la sécurité de Parsabiv avec celles du cinacalcet a été menée chez 683 patients IRC hémodialysés atteints d'HPTS. Le schéma posologique de Parsabiv était similaire à celui des études contrôlées contre placebo (dose initiale de 5 mg ajustée toutes les 4 semaines par paliers de 2,5 mg à 5 mg jusqu'à un maximum de 15 mg 3 fois par semaine). Le cinacalcet a été administré à la dose initiale de 30 mg par jour, puis ajusté toutes les 4 semaines par paliers de 30 mg ou de 60 mg pour la dernière augmentation posologique jusqu'à une dose maximale de 180 mg par jour conformément aux informations de prescription du cinacalcet. Au cours de la PEE, la valeur médiane de la dose hebdomadaire moyenne était de 15,0 mg (5,0 mg par administration) pour Parsabiv et de 360,0 mg (51,4 mg par administration) pour le cinacalcet. Le critère d'évaluation principal était la non-infériorité de la proportion de patients ayant obtenu, au cours de la PEE (semaines 20 à 27), une diminution du taux moyen de PTH > 30 % par rapport aux valeurs initiales. Les principaux critères d'évaluation secondaires, testés en analyse séquentielle de supériorité, étaient la proportion de patients ayant obtenu, au cours de la PEE, une diminution du taux moyen de PTH > 50 % et > 30 % par rapport aux valeurs initiales et le nombre moyen de jours de vomissements ou de nausées par semaine au cours des 8 premières semaines. Les concentrations moyennes (ET) initiales de PTH étaient respectivement de 1 092,12 (33,8) et 1 138,71 (38,2) pg/mL dans les groupes Parsabiv et cinacalcet. Les caractéristiques démographiques et autres caractéristiques initiales étaient similaires à celles des études contrôlées contre placebo.

Parsabiv a été non inférieur au cinacalcet pour le critère d'évaluation principal et supérieur au cinacalcet pour les critères d'évaluation secondaires de la proportion de patients obtenant une diminution > 30 % du taux moyen de PTH par rapport aux valeurs initiales au cours de la PEE (68,2 % Parsabiv *versus* 57,7 % cinacalcet ; $p = 0,004$) et de la proportion de patients obtenant une diminution > 50 % du taux moyen de PTH par rapport aux valeurs initiales au cours de la PEE (52,4 % Parsabiv *versus* 40,2 % cinacalcet ; $p = 0,001$). Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les deux groupes concernant le critère secondaire évaluant le nombre moyen de jours de vomissements ou de nausées par semaine au cours des 8 premières semaines.

Étude de changement de traitement

Les résultats d'une étude évaluant les variations des taux de calcémie corrigée lors du passage d'un traitement par cinacalcet à un traitement par Parsabiv ont montré que le traitement par Parsabiv, à la dose initiale de 5 mg, peut être instauré en toute sécurité 7 jours après l'arrêt du cinacalcet, sous réserve d'une calcémie corrigée $\geq 8,3$ mg/dL (2,08 mmol/L).

Étude d'extension en ouvert

Une étude d'extension, à bras unique, de 52 semaines, des études contrôlées contre placebo et de changement de traitement décrites ci-dessus, a été menée afin de déterminer la sécurité et l'efficacité à long terme de Parsabiv chez 891 patients IRC hémodialysés atteints d'HPTS. Tous les patients ont reçu Parsabiv à la dose initiale de 5 mg 3 fois par semaine. La dose de Parsabiv pouvait être ajustée aux semaines 5, 9, 17, 25, 33, 41 et 49 jusqu'à une dose maximale de 15 mg afin d'obtenir un taux de PTH cible ≤ 300 pg/mL tout en maintenant les concentrations de Cac.

A la fin des 52 semaines, aucune nouvelle donnée de sécurité n'a été observée et le maintien de l'efficacité de Parsabiv a été mis en évidence par une diminution du taux de PTH avant dialyse > 30 % par rapport à la valeur initiale chez 2/3 des patients. De plus, Parsabiv a diminué le taux de PTH avant dialyse à un taux ≤ 300 pg/mL chez plus de 50 % des patients et a diminué le taux moyen de PTH, Cac, $\text{Cac} \times \text{P}$ et phosphate par rapport aux valeurs initiales.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Parsabiv dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique pour le traitement de l'hyperparathyroïdie (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Distribution

Dans le modèle pharmacocinétique de population, le volume de distribution à l'état d'équilibre était d'environ 796 L. L'ételcalcétide est principalement lié à l'albumine plasmatique par une liaison covalente réversible. La liaison non covalente de l'ételcalcétide aux protéines plasmatiques est faible avec un ratio de fraction non liée de 0,53. Le rapport sang/plasma des concentrations de [^{14}C]-ételcalcétide est de 0,6 environ.

Biotransformation

L'ételcalcétide n'est pas métabolisé par les enzymes du CYP450. L'ételcalcétide est biotransformé dans le sang par une réaction d'échange réversible entre thiols endogènes et disulfure formant principalement un composé conjugué avec l'albumine sérique. L'exposition plasmatique des produits biotransformés a été 5 fois plus élevée environ que celle de l'ételcalcétide et l'évolution de leur

concentration dans le temps est parallèle à celle de l'ételcalcétide. Le produit biotransformé principal (lié à l'albumine) a montré une activité minimale *in vitro*.

Élimination

L'administration par voie intraveineuse 3 fois par semaine en fin de séance d'hémodialyse a donné lieu à une demi-vie effective de 3 à 5 jours. L'ételcalcétide est rapidement éliminé chez les patients présentant une fonction rénale normale, tandis que chez les patients atteints d'IRC nécessitant une hémodialyse, l'ételcalcétide a été éliminé principalement par hémodialyse. L'ételcalcétide a été éliminé de manière efficace avec une clairance d'hémodialyse de 7,66 L/heure. Après l'administration d'une dose unique d'ételcalcétide radiomarqué chez des patients IRC hémodialysés avec une HPT secondaire, environ 60 % du [¹⁴C]-ételcalcétide administré ont été retrouvés dans le dialysat et environ 7 % dans les urines et les fèces selon des données combinées recueillies sur une période de 175 jours. La variabilité interindividuelle de la clairance est de l'ordre de 70 % dans la population de patients.

Linéarité/non-linéarité

La pharmacocinétique de l'ételcalcétide est linéaire et ne varie pas en fonction du temps après administration par voie intraveineuse d'une dose unique (5 à 60 mg) ou de doses répétées (2,5 à 20 mg) chez des patients IRC hémodialysés avec une HPT secondaire. Suite à l'administration par voie intraveineuse 3 fois par semaine à la fin de chacune des séances de 3 à 4 heures d'hémodialyse chez des patients IRC, le taux plasmatique d'ételcalcétide a atteint un état de quasi-équilibre 4 semaines après l'administration, avec un facteur d'accumulation observé de 2 à 3.

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique spécifique de l'ételcalcétide n'a été menée chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée à sévère. Le profil pharmacocinétique de l'ételcalcétide a été établi chez des patients IRC hémodialysés. L'ételcalcétide est destiné à être utilisé chez les patients IRC hémodialysés.

Insuffisance hépatique

Aucune étude spécifique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

Poids corporel, sexe, âge, origine ethnique

Aucune différence pharmacocinétique en fonction du poids corporel, du sexe, de l'âge ou de l'origine ethnique n'a été observée chez les patients adultes étudiés.

5.3 Données de sécurité préclinique

L'effet pharmacologique attendu de la diminution des taux sanguins de PTH et de calcium a été observé lors d'études chez l'animal aux niveaux d'exposition clinique. Des diminutions du taux de calcium sérique associées à des tremblements, des convulsions et des manifestations liées au stress ont été observées aux niveaux d'exposition clinique. Tous ces effets ont été réversibles à l'arrêt du traitement.

L'ételcalcétide a montré un effet mutagène sur certaines souches de bactérie (Ames) sans toutefois révéler d'effet génotoxique lors des essais de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* chez le mammifère ; l'ételcalcétide est par conséquent considéré non génotoxique chez l'Homme. Au cours des études de carcinogénicité chez la souris et le rat, aucune tumeur associée à l'ételcalcétide n'a été observée à des niveaux d'exposition jusqu'à 0,4 fois supérieurs aux niveaux d'exposition clinique.

Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle n'a été observé lors de l'administration de l'ételcalcétide chez le rat à des niveaux d'exposition jusqu'à 1,8 fois supérieurs aux niveaux d'exposition clinique observés chez des patients recevant 15 mg d'ételcalcétide trois fois par semaine.

Aucun effet sur le développement embryon-fœtal n'a été observé chez les rats et les lapins après exposition à des doses allant jusqu'à 1,8 à 4,3 fois les niveaux d'exposition clinique au cours de l'organogénèse. Dans l'étude de développement prénatal et postnatal chez les rats, avec des expositions 1,8 fois supérieures aux niveaux d'exposition clinique, une augmentation minimale de la mortalité périnatale du petit a été observée ainsi qu'un retardement de la mise bas et des diminutions transitoires de la croissance postnatale associées aux toxicités maternelles d'hypocalcémie, des tremblements et des diminutions du poids corporel et de la consommation d'aliments.

Les études chez les rats ont mis en évidence une excrétion du [¹⁴C]-ételcalcétide dans le lait à une concentration similaire à la concentration plasmatique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Chlorure de sodium
Acide succinique
Eau pour préparations injectables
Acide chlorhydrique (pour l'ajustement du pH)
Hydroxyde de sodium (pour l'ajustement du pH)

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

Après la sortie du réfrigérateur :

- Parsabiv est stable pendant une durée maximale de 7 jours consécutifs lorsqu'il est conservé dans l'emballage d'origine. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
- S'il est retiré de l'emballage d'origine, Parsabiv est stable pendant une durée maximale de 4 heures à condition d'être conservé à l'abri de la lumière directe du soleil.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).
Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Parsabiv 2,5 mg solution injectable

Flacon (verre de type I) à usage unique muni d'un bouchon (élastomère fluoropolymère laminé) et d'une bague en aluminium avec un capuchon amovible. Chaque flacon contient 0,5 mL de solution injectable.

Parsabiv 5 mg solution injectable

Flacon (verre de type I) à usage unique muni d'un bouchon (élastomère fluoropolymère laminé) et d'une bague en aluminium avec un capuchon amovible. Chaque flacon contient 1 mL de solution injectable.

Parsabiv 10 mg solution injectable

Flacon (verre de type I) à usage unique muni d'un bouchon (élastomère fluoropolymère laminé) et d'une bague en aluminium avec un capuchon amovible. Chaque flacon contient 2 mL de solution injectable.

Boîtes de 1, 6, 12 et 42 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

À usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Pays-Bas

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Parsabiv 2,5 mg solution injectable

EU/1/16/1142/001 - 1 flacon

EU/1/16/1142/002 - 6 flacons

EU/1/16/1142/003 - 12 flacons

EU/1/16/1142/004 - 42 flacons

Parsabiv 5 mg solution injectable

EU/1/16/1142/005 - 1 flacon

EU/1/16/1142/006 - 6 flacons

EU/1/16/1142/007 - 12 flacons

EU/1/16/1142/008 - 42 flacons

Parsabiv 10 mg solution injectable

EU/1/16/1142/009 - 1 flacon

EU/1/16/1142/010 - 6 flacons

EU/1/16/1142/011 - 12 flacons

EU/1/16/1142/012 - 42 flacons

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 11 novembre 2016

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgique

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107c(7) de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Parsabiv 2,5 mg solution injectable
ételcalcétide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 2,5 mg d'ételcalcétide (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, acide succinique, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.
1 flacon (0,5 mL)
6 flacons (0,5 mL)
12 flacons (0,5 mL)
42 flacons (0,5 mL)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie intraveineuse.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1142/001
EU/1/16/1142/002
EU/1/16/1142/003
EU/1/16/1142/004

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Parsabiv 2,5 mg solution injectable
ételcalcétide
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

0,5 mL

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Parsabiv 5 mg solution injectable
ételcalcétide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 5 mg d'ételcalcétide (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, acide succinique, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

1 flacon (1 mL)

6 flacons (1 mL)

12 flacons (1 mL)

42 flacons (1 mL)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1142/005
EU/1/16/1142/006
EU/1/16/1142/007
EU/1/16/1142/008

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Parsabiv 5 mg solution injectable
ételcalcétide
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

1 mL

6. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

BOÎTE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Parsabiv 10 mg solution injectable
ételcalcétide

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 10 mg d'ételcalcétide (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de sodium, acide succinique, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique, hydroxyde de sodium.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Solution injectable.

1 flacon (2 mL)

6 flacons (2 mL)

12 flacons (2 mL)

42 flacons (2 mL)

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie intraveineuse.

À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.

À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Pays-Bas

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/16/1142/009
EU/1/16/1142/010
EU/1/16/1142/011
EU/1/16/1142/012

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

ÉTIQUETTE DU FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Parsabiv 10 mg solution injectable
ételcalcétide
IV

2. MODE D'ADMINISTRATION

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

2 mL

6. AUTRES

B. NOTICE

Notice : Information du patient

Parsabiv 2,5 mg solution injectable
Parsabiv 5 mg solution injectable
Parsabiv 10 mg solution injectable
ételcalcétide

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Parsabiv et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Parsabiv
3. Comment utiliser Parsabiv
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Parsabiv
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Parsabiv et dans quel cas est-il utilisé

Parsabiv contient une substance active appelée ételcalcétide, qui diminue le taux d'hormone parathyroïdienne connue sous le nom de PTH.

Parsabiv est utilisé pour traiter l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients atteints d'une maladie grave des reins et qui nécessitent une hémodialyse afin d'éliminer les déchets présents dans leur sang.

Chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire, une quantité trop élevée de PTH est produite par les glandes parathyroïdes (quatre petites glandes situées au niveau du cou). Cette hyperparathyroïdie est dite « secondaire », car elle est causée par une autre maladie comme, par exemple, une maladie des reins. L'hyperparathyroïdie secondaire peut entraîner une perte de calcium osseux pouvant conduire à des douleurs osseuses et des fractures ainsi qu'à des troubles affectant les vaisseaux sanguins et les vaisseaux du cœur. En permettant de contrôler le taux de PTH, Parsabiv contribue à équilibrer les taux de calcium et de phosphate dans votre organisme.

2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser Parsabiv

N'utilisez jamais Parsabiv si vous êtes allergique à l'ételcalcétide ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

N'utilisez jamais Parsabiv si le taux de calcium dans votre sang est très faible. Votre médecin surveillera le taux de calcium dans votre sang.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Parsabiv si vous avez ou avez déjà eu :

- des troubles cardiaques tels qu'une insuffisance cardiaque ou des arythmies (rythme cardiaque anormal) ;
- des épisodes convulsifs (spasmes ou convulsions).

Parsabiv diminue le taux de calcium. Veuillez informer votre médecin si vous avez des spasmes, des contractions ou des crampes au niveau de vos muscles, un engourdissement ou des picotements au niveau de vos doigts, de vos orteils ou autour de votre bouche, des convulsions, une sensation de confusion ou une perte de conscience au cours du traitement par Parsabiv.

Un taux de calcium bas peut entraîner une anomalie du rythme cardiaque. Veuillez informer votre médecin si, au cours du traitement par Parsabiv, votre rythme cardiaque est plus rapide ou accentué que d'habitude, si vous avez des troubles du rythme cardiaque ou une insuffisance cardiaque ou si vous prenez des médicaments susceptibles de causer des troubles du rythme cardiaque. Pour de plus amples informations, veuillez-vous reporter à la rubrique 4.

Des taux de PTH très bas sur de longues périodes peuvent provoquer une anomalie de la structure osseuse connue sous le nom d'ostéopathie adynamique, qui ne peut être diagnostiquée que par biopsie. Votre taux de PTH sera surveillé pendant votre traitement par Parsabiv et votre dose de Parsabiv sera éventuellement réduite si votre taux de PTH devient très bas.

Enfants et adolescents

On ignore si l'utilisation de Parsabiv est sûre et efficace chez l'enfant âgé de moins de 18 ans, car aucune étude n'a été menée chez ces patients.

Autres médicaments et Parsabiv

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, en particulier le cinacalcet ou tout autre médicament diminuant le taux de calcium sanguin.

Vous ne devez pas prendre Parsabiv avec du cinacalcet.

Grossesse et allaitement

L'utilisation de Parsabiv n'a pas été étudiée chez les femmes enceintes. On ignore si Parsabiv présente un risque pour l'enfant à naître. Informez votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse au cours du traitement par Parsabiv. Votre médecin et vous-même devrez déterminer si vous devez utiliser Parsabiv.

On ignore si Parsabiv peut passer dans le lait maternel. Informez votre médecin si vous allaitez ou envisagez d'allaiter. Votre médecin vous aidera alors à décider si vous devez arrêter l'allaitement ou arrêter le traitement par Parsabiv en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour le nourrisson et du bénéfice du traitement par Parsabiv pour la mère.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Parsabiv n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Toutefois, certains symptômes associés à des taux bas de calcium (comme les spasmes ou les convulsions) peuvent avoir un effet sur votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Informations importantes concernant certains composants de Parsabiv

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par flacon, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

3. Comment utiliser Parsabiv

La dose initiale recommandée de Parsabiv est de 5 mg. Elle sera administrée par un médecin ou un(e) infirmier/ère à la fin de votre hémodialyse via la tubulure (circuit sanguin) vous reliant à la machine d'hémodialyse. Parsabiv sera administré 3 fois par semaine. La dose peut être augmentée jusqu'à 15 mg ou bien diminuée jusqu'à 2,5 mg selon votre réponse au traitement.

Il se peut que vous deviez prendre du calcium et des suppléments de vitamine D pendant le traitement par Parsabiv. Votre médecin en parlera avec vous.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, adressez-vous à votre médecin ou votre infirmier/ère.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Si vous commencez à ressentir un engourdissement ou des picotements autour de votre bouche ou au niveau de vos membres, des douleurs ou crampes musculaires et des épisodes convulsifs (spasmes), vous devez immédiatement en informer votre médecin. Il peut s'agir de signes indiquant que votre taux de calcium est trop bas (hypocalcémie).

Très fréquents : peuvent affecter plus de 1 patient sur 10

- Nausées
- Vomissements
- Diarrhée
- Contractures musculaires
- Taux bas de calcium dans le sang sans symptômes

Fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10

- Taux bas de calcium dans le sang accompagné de symptômes du type picotements autour de la bouche ou au niveau des membres, douleurs ou crampes musculaires et épisodes convulsifs (spasmes)
- Taux élevé de potassium dans le sang
- Taux bas de phosphate dans le sang
- Maux de tête
- Sensation d'engourdissement ou de picotements
- Aggravation d'une insuffisance cardiaque
- Troubles de l'activité électrique du cœur se manifestant par un allongement de l'intervalle QT sur l'électrocardiogramme
- Pression artérielle basse
- Douleurs musculaires

Des réactions allergiques (y compris des réactions anaphylactiques) ont été rapportées.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Cela s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets secondaires directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Parsabiv

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C).

Conserver le flacon dans l'emballage extérieur à l'abri de la lumière.

Après la sortie du réfrigérateur :

- Parsabiv est stable pendant une durée maximale de 7 jours consécutifs lorsqu'il est conservé dans l'emballage d'origine. Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.
- S'il est retiré de l'emballage d'origine, Parsabiv est stable pendant une durée maximale de 4 heures à condition d'être conservé à l'abri de la lumière directe du soleil.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que la solution présente des particules ou une coloration anormale.

À usage unique.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Parsabiv

- La substance active est l'ételcalcétide.
Parsabiv 2,5 mg solution injectable : Chaque flacon contient 2,5 mg d'ételcalcétide dans 0,5 mL de solution (5 mg/mL).
Parsabiv 5 mg solution injectable : Chaque flacon contient 5 mg d'ételcalcétide dans 1 mL de solution (5 mg/mL).
Parsabiv 10 mg solution injectable : Chaque flacon contient 10 mg d'ételcalcétide dans 2 mL de solution (5 mg/mL).
- Les autres composants sont : chlorure de sodium, acide succinique, eau pour préparations injectables, acide chlorhydrique et hydroxyde de sodium.

Comment se présente Parsabiv et contenu de l'emballage extérieur

Parsabiv est un liquide limpide et incolore.

Parsabiv est une solution injectable présentée dans un flacon.

Boîtes de 1, 6, 12 et 42 flacons.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Pays-Bas

Fabricant

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgique

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tel/Tél : +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел. : +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel : +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf : +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel. : +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel : +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ. : +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel : +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél : +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel : +385 (0)1 562 57 20

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel : +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tel/Tél : +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel. : +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.
The Netherlands
Tel : +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.
Tel : +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tel : +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel : +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel. : +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel : +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel : +4021 527 3000

Ireland

Amgen Limited
United Kingdom
Tel : +44 (0)1223 420305

Ísland

Vistor hf.
Sími : +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.
Tel : +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ. : +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel : +371 257 25888

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel : +386 (0)1 585 1767

Slovenská republika

Amgen Slovakia s.r.o.
Tel : +421 2 321 114 49

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel : +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB
Tel : +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel : +44 (0)1223 420305

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE IV

**CONCLUSIONS SCIENTIFIQUES ET MOTIFS DE LA MODIFICATION DES TERMES
DES AUTORISATIONS DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Conclusions scientifiques

Compte tenu du rapport d'évaluation du PRAC sur les PSUR concernant l'ételcalcétide, les conclusions scientifiques du CHMP sont les suivantes :

Un examen cumulatif des données issues des sources sur l'utilisation après commercialisation (en date du 10 novembre 2017) a identifié au total 55 réactions d'hypersensibilité et réactions au site de perfusion. Parmi celles-ci, sept cas étaient graves, dont un cas d'issue fatale. Dans deux des cas graves, la réaction anaphylactique et l'œdème facial sont survenus après l'administration de la première dose d'ételcalcétide. Sur la base des données disponibles et compte tenu du fait que la substance active est un peptide, la relation causale entre les réactions d'hypersensibilité et l'ételcalcétide a été considérée probable.

Le CHMP approuve les conclusions scientifiques formulées par le PRAC.

Motifs de la modification des termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché

Sur la base des conclusions scientifiques relatives à l'ételcalcétide, le CHMP estime que le rapport bénéfice-risque du/des médicament(s) contenant de l'ételcalcétide demeure inchangé, sous réserve des modifications proposées des informations sur le produit.

Le CHMP recommande que les termes de la/des autorisation(s) de mise sur le marché soient modifiés.