

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Parsabiv 2,5 mg solução injetável
Parsabiv 5 mg solução injetável
Parsabiv 10 mg solução injetável

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Parsabiv 2,5 mg solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 2,5 mg de etelcalcetido (na forma de cloridrato) em 0,5 ml de solução.
Cada ml contém 5 mg de etelcalcetido.

Parsabiv 5 mg solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 5 mg de etelcalcetido (na forma de cloridrato) em 1 ml de solução.
Cada ml contém 5 mg de etelcalcetido.

Parsabiv 10 mg solução injetável

Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de etelcalcetido (na forma de cloridrato) em 2 ml de solução.
Cada ml contém 5 mg de etelcalcetido.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução injetável.

Solução límpida e incolor.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Parsabiv está indicado para o tratamento do hiperparatiroidismo (HPT) secundário em doentes adultos com insuficiência renal crónica (IRC) em hemodiálise.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose inicial recomendada de etelcalcetido é de 5 mg administrada por injeção em bólus, 3 vezes por semana. O cálcio sérico corrigido deve ser igual ou superior ao limite mínimo do intervalo de referência antes da administração da primeira dose de Parsabiv, de um aumento da dose, ou do reinício da administração após uma interrupção (ver também ajustes da dose com base nos valores séricos de cálcio). Parsabiv não deve ser administrado mais do que 3 vezes por semana.

Titulação da dose

A dose de Parsabiv deve ser titulada até à obtenção de uma dose individualizada entre 2,5 mg e 15 mg. A dose pode ser aumentada em 2,5 mg ou 5 mg, de cada vez, com um intervalo mínimo de 4 semanas, até uma dose máxima de 15 mg, 3 vezes por semana, para atingir os valores alvo de hormona paratiroideia (PTH).

Ajustes da dose com base nos valores de PTH

Os valores de PTH devem ser medidos 4 semanas após o início da administração ou do ajuste da dose de Parsabiv, e aproximadamente a cada 1 a 3 meses durante a fase de manutenção. Pode ser necessário um ajuste da dose em qualquer altura durante o tratamento, incluindo na fase de manutenção.

Se os valores de PTH forem inferiores a 100 pg/ml (10,6 pmol/l), a dose deve ser reduzida ou interrompida temporariamente. Se a PTH não regressar a valores > 100 pg/ml após a redução da dose, a administração deve ser suspensa. Nos doentes em que a administração seja suspensa, Parsabiv deverá ser reiniciado numa dose mais baixa, quando os valores de PTH forem > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) e o cálcio sérico corrigido (cCa) antes da diálise for $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l). Se a última dose administrada ao doente tiver sido 2,5 mg, Parsabiv poderá ser reiniciado na dose de 2,5 mg se a PTH for > 300 pg/ml (31,8 pmol/l), e o cálcio sérico corrigido (cCa) mais recente antes da diálise for $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

A tabela abaixo contém recomendações adicionais relativas ao tratamento dos valores baixos de cálcio.

Parsabiv pode ser utilizado como parte de um regime terapêutico que inclua captadores de fosfato e/ou esteróis de vitamina D, conforme for adequado (ver secção 5.1).

Doses em falta

Se falhar um tratamento regular de hemodiálise, não administre quaisquer doses em falta. Parsabiv deve ser administrado no tratamento de hemodiálise seguinte, utilizando a mesma dose. Se a administração falhar durante um período superior a 2 semanas, Parsabiv deve ser administrado numa dose de 5 mg (ou 2,5 mg se essa tiver sido a última dose administrada ao doente), e titulada até atingir o valor desejado de PTH.

Ajustes da dose com base nos valores séricos de cálcio

Os valores séricos de cálcio devem ser medidos 1 semana após o início ou ajuste da dose de Parsabiv. Assim que for estabelecida a dose de manutenção para um doente, o cálcio sérico corrigido deve ser medido a cada 4 semanas, aproximadamente. Nos estudos clínicos, o cálcio sérico total foi medido usando um analisador modular Roche. O limite mínimo do intervalo de referência para o cálcio sérico corrigido foi de 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Outras análises laboratoriais poderão considerar valores diferentes para o limite mínimo do intervalo de referência.

No caso de ocorrerem descidas clinicamente significativas nos valores de cálcio sérico corrigido abaixo do limite mínimo do intervalo de referência e/ou sintomas de hipocalcemia, recomendam-se as seguintes ações:

Valor de cálcio sérico corrigido ou sintomas clínicos de hipocalcemia*:	Recomendações
< 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) e ≥ 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Se for clinicamente indicado: <ul style="list-style-type: none"> - inicie a administração ou aumente a dose de suplementos de cálcio, captadores de fosfato à base de cálcio e/ou esteróis de vitamina D. - aumente a concentração de cálcio no dialisante. - considere redução da dose de Parsabiv.
< 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) ou sintomas de hipocalcemia	<ul style="list-style-type: none"> • Suspenda a administração de Parsabiv até que os valores de cálcio sérico corrigido sejam ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) e os sintomas de hipocalcemia (caso estejam presentes) tenham sido resolvidos. • Se for clinicamente indicado: <ul style="list-style-type: none"> - inicie a administração ou aumente a dose de suplementos de cálcio, captadores de fosfato à base de cálcio e/ou esteróis de vitamina D. - aumente a concentração de cálcio no dialisante. • Reinicie a administração de Parsabiv numa dose de 5 mg inferior à última dose administrada. Se a última dose administrada ao doente tiver sido 2,5 mg ou 5 mg, reinicie com uma dose de 2,5 mg quando os valores de cálcio sérico corrigido forem ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) e os sintomas de hipocalcemia (caso estejam presentes) tenham sido resolvidos.

* O cálcio total foi medido usando um analisador modular Roche. Para valores de albumina < 4,0 g/dl cCa (mg/dl) = Ca total (mg/dl) + (4 - albumina [g/dl])*0,8.

Substituição de cinacalcet por Parsabiv

Parsabiv não deve ser iniciado até 7 dias após a última administração de cinacalcet e enquanto o cálcio sérico corrigido não tiver um valor igual ou superior ao limite mínimo do intervalo de referência (ver secção 5.1).

População pediátrica

A segurança e a eficácia de etelcalcetido em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Idosos

As recomendações posológicas para os doentes idosos são as mesmas que para os doentes adultos.

Modo de administração

Parsabiv não deve ser diluído.

Antes da sua administração, os medicamentos para uso parentérico devem ser inspecionados visualmente para deteção de partículas ou alteração na cor.

Parsabiv é administrado através da porta venosa da linha de diálise no final do tratamento de hemodiálise, durante a reinfusão, ou por via intravenosa após a reinfusão. Quando é administrado durante a reinfusão, pelo menos 150 ml do volume utilizado deve ser administrado após a injeção. Se a reinfusão for finalizada e Parsabiv não tiver sido administrado, poderá ser administrado por via intravenosa seguido de pelo menos 10 ml de soro fisiológico.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Parsabiv não deve ser iniciado se o cálcio sérico corrigido for inferior ao limite mínimo do intervalo de referência (ver secções 4.2 e 4.4).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipocalcemia

O tratamento com Parsabiv não deve ser iniciado se o cálcio sérico corrigido for inferior ao limite mínimo do intervalo de referência (ver secção 4.3).

Potenciais sintomas de hipocalcemia incluem parestesias, mialgias, espasmos musculares e convulsões.

Uma vez que etelcalcetido reduz os valores séricos de cálcio, os doentes devem ser aconselhados a procurar cuidados médicos em caso de sintomas de hipocalcemia e devem ser monitorizados para a ocorrência de hipocalcemia (ver secção 4.2). Os valores séricos de cálcio devem ser medidos antes de iniciar o tratamento, 1 semana após o início ou ajuste da dose de Parsabiv e a cada 4 semanas durante o tratamento. Se ocorrerem descidas clinicamente significativas nos valores de cálcio sérico corrigido, devem ser tomadas medidas para aumentar os valores séricos de cálcio (ver secção 4.2).

Arritmia ventricular e prolongamento do intervalo QT secundários à hipocalcemia

As diminuições do cálcio sérico podem prolongar o intervalo QT, resultando potencialmente numa arritmia ventricular (ver secção 4.8). Durante o tratamento com Parsabiv, os valores séricos de cálcio devem ser cuidadosamente monitorizados em doentes com síndrome do QT longo congénito, antecedentes de prolongamento do intervalo QT, história familiar de síndrome do QT longo ou morte súbita cardíaca ou outros problemas de saúde que predisponham os doentes para o prolongamento do intervalo QT e arritmia ventricular.

Convulsões

O limiar convulsivo pode ser diminuído através de reduções significativas dos valores séricos de cálcio. Durante o tratamento com Parsabiv, os valores séricos de cálcio devem ser cuidadosamente monitorizados em doentes com antecedentes de perturbações convulsivas.

Agravamento da insuficiência cardíaca

A diminuição do desempenho miocárdico, a hipotensão e a insuficiência cardíaca congestiva (ICC) podem estar associadas a reduções significativas dos valores séricos de cálcio. Durante o tratamento com Parsabiv, os valores séricos de cálcio devem ser monitorizados em doentes com antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva (ver secção 4.2), que pode estar associada a reduções dos valores séricos de cálcio.

Coadministração de outros medicamentos

É necessária precaução quando Parsabiv é administrado a doentes tratados com outros medicamentos conhecidos por reduzirem os valores séricos de cálcio. Monitorizar atentamente os valores séricos de cálcio (ver secção 4.5).

Não deve ser administrado cinacalcet durante o tratamento com Parsabiv. A administração concomitante pode conduzir a hipocalcemia grave.

Doença óssea adinâmica

Pode ocorrer um desenvolvimento de doença óssea adinâmica se os valores de PTH se mantiverem constantemente abaixo de 100 pg/ml. Se os valores de PTH descenderem abaixo dos intervalos recomendados, a dose de esteróis de vitamina D e/ou de Parsabiv deve ser reduzida ou o tratamento interrompido. Após a interrupção, o tratamento pode ser reiniciado numa dose inferior para manter os valores de PTH dentro do intervalo recomendado (ver secção 4.2).

Imunogenicidade

Em estudos clínicos, 7,1% dos doentes com HPT secundário tratados com Parsabiv por um período até 6 meses apresentaram valores positivos de anticorpos de ligação. 80,3% desses doentes tinham anticorpos preexistentes. Não foram encontradas evidências de alterações do perfil farmacocinético, resposta clínica ou perfil de segurança associadas com a preexistência ou o desenvolvimento de anticorpos anti-etelcalcetido. Em caso de suspeita de formação de anticorpos anti-etelcalcetido com efeito clinicamente significativo, contacte o Titular da Autorização de Introdução no Mercado para discutir a possibilidade de fazer o teste de determinação de anticorpo. Os detalhes de contacto encontram-se na secção 6 do folheto informativo.

Excipientes com efeito conhecido

Parsabiv contém menos de 1 mmol de sódio por frasco para injetáveis, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação. Não existem riscos conhecidos de interação farmacocinética com etelcalcetido.

In vitro, etelcalcetido não inibiu nem induziu as enzimas do CYP450, nem foi um substrato a metabolizar pelas enzimas do CYP450. *In vitro*, etelcalcetido não foi um substrato no mecanismo de efluxo e captação pelas proteínas de transporte; e etelcalcetido não foi um inibidor das proteínas de transporte comuns.

A administração concomitante de Parsabiv e outros medicamentos conhecidos por reduzir os valores séricos de cálcio podem aumentar o risco de hipocalcemia (ver secção 4.4). Não deve ser administrado cinacalcet durante o tratamento com Parsabiv (ver secção 4.4).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Os dados sobre a utilização de etelcalcetido em mulheres grávidas são limitados ou inexistentes. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Parsabiv durante a gravidez.

Amamentação

Desconhece-se se etelcalcetido está presente no leite materno. Os dados disponíveis de estudos em ratos indicam que etelcalcetido é excretado no leite materno (ver secção 5.3).

Não se pode excluir o risco de amamentar recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Parsabiv, tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis sobre o efeito de etelcalcetido na fertilidade humana. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nocivos diretos ou indiretos no que respeita à fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Parsabiv sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis. Contudo, alguns dos potenciais sintomas de hipocalcemia podem afetar a capacidade de conduzir e utilizar máquinas (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Os efeitos secundários muito frequentes de Parsabiv são a diminuição dos valores séricos de cálcio, espasmos musculares, diarreia, náuseas e vômitos. Na maioria dos doentes, estes efeitos foram de gravidade ligeira a moderada e transitórios. A interrupção da terapêutica por causa de efeitos indesejáveis foi principalmente devida a reduções dos valores séricos de cálcio, náuseas e vômitos.

Tabela com a lista das reações adversas

As reações adversas são apresentadas na tabela abaixo, de acordo com a seguinte classificação: muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muito raras ($< 1/10.000$).

Tabela 1. Reações adversas em estudos clínicos controlados e experiência pós-comercialização

Classe de sistema de órgãos MedDRA (SOC)	Categoria de frequência	Reações adversas
Doenças do sistema imunitário	Desconhecido	Reações de hipersensibilidade (incluindo anafilaxia)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Muito frequentes	Redução dos valores séricos de cálcio ^{1,4}
	Frequentes	Hipocalcemia ^{1,5} Hipercaliemia ² Hipofosfatemia
Doenças do sistema nervoso	Frequentes	Cefaleia Parestesia ³
Cardiopatias	Frequentes	Agravamento da insuficiência cardíaca ¹ Prolongamento do intervalo QT ¹
Vasculopatias	Frequentes	Hipotensão
Doenças gastrointestinais	Muito frequentes	Náuseas Vômito Diarreia
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	Muito frequentes	Espasmos musculares
	Frequentes	Mialgia

¹ Ver secção sobre a descrição de reações adversas selecionadas.

² Hipercaliemia inclui os termos preferenciais hipercaliemia e aumento dos valores séricos de potássio.

³ Parestesia inclui os termos preferenciais parestesia e hipoestesia.

⁴ Reduções assintomáticas dos valores de cálcio abaixo de 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) ou reduções assintomáticas clinicamente significativas dos valores séricos de cCa entre 7,5 e $< 8,3$ mg/dl (1,88 e $< 2,08$ mmol/l) (com necessidade de tratamento médico).

⁵ Reduções sintomáticas dos valores séricos de cCa $< 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

Descrição de reações adversas selecionadas

Hipocalcemia

A maioria dos acontecimentos assintomáticos de redução dos valores séricos de cálcio e de hipocalcemia sintomática foram de gravidade ligeira a moderada. No conjunto dos estudos controlados por placebo, uma percentagem mais elevada de doentes do grupo tratado com Parsabiv em comparação com o grupo do placebo apresentou pelo menos um valor sérico de cCa < 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), e < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) (78,6% Parsabiv; 19,4% placebo). Nestes estudos, 1% dos doentes no grupo do Parsabiv e 0% dos doentes no grupo do placebo interromperam o tratamento devido ao acontecimento adverso de valores séricos de cálcio baixos. Para mais informações relativas aos possíveis sintomas de hipocalcemia e monitorização dos valores séricos de cálcio, ver secções 4.4 e 4.2, respetivamente.

Prolongamento do intervalo QTc secundário à hipocalcemia

No conjunto dos estudos controlados por placebo, uma percentagem mais elevada de doentes no grupo do Parsabiv, em comparação com o grupo do placebo, apresentou um aumento máximo > 60 msec do intervalo QTcF inicial (1,2% Parsabiv; 0% placebo). A incidência para o doente, no intervalo QTcF máximo após o início, antes da diálise > 500 msec, foi de 4,8% e 1,9%, no grupo do Parsabiv e no grupo do placebo, respetivamente.

Agravamento da insuficiência cardíaca

No conjunto dos estudos controlados por placebo, a incidência de acontecimentos associados à ICC com necessidade de hospitalização foi de 2,2% no grupo do Parsabiv em comparação com 1,2% no grupo do placebo.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A sobredosagem de etelcalcetido pode conduzir a hipocalcemia com ou sem sintomas clínicos, podendo ser necessário tratamento. No caso de sobredosagem, devem ser avaliados os valores séricos de cálcio, monitorizados os sinais e sintomas de hipocalcemia (ver secção 4.4) e tomadas as medidas adequadas (ver secção 4.2). Embora Parsabiv possa ser depurado por diálise, a hemodiálise não foi estudada como um tratamento para a sobredosagem. Em ensaios clínicos com doentes em hemodiálise, revelou-se segura a administração no final da diálise de doses únicas de 60 mg e de doses múltiplas até 22,5 mg 3 vezes por semana.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Homeostase do cálcio, agentes antiparatiroide. Código ATC: H05BX04

Mecanismo de ação

O recetor sensível ao cálcio à superfície da célula na glândula paratiroide é o principal regulador da secreção de PTH. Etelcalcetido é um agente sintético peptídico calcimimético que reduz a secreção de PTH através da ligação ao recetor sensível ao cálcio e respetiva ativação. A redução da PTH está associada a uma diminuição concomitante dos valores séricos de cálcio e fosfato.

Efeitos farmacodinâmicos

Após uma administração única em bólus intravenoso de 5 mg de etelcalcetido, os valores de PTH diminuíram rapidamente ao fim de 30 minutos após a administração, e atingiram uma redução máxima durante 1 hora, antes de regressarem aos valores iniciais. O grau e a duração da redução dos valores de PTH aumentaram com o aumento da dose. As reduções dos valores de PTH correlacionam-se com as concentrações plasmáticas de etelcalcetido em doentes hemodialisados. O efeito de redução dos valores de PTH manteve-se ao longo do período de administração de 6 meses, quando etelcalcetido foi administrado em bólus intravenoso 3 vezes por semana.

Eficácia e segurança clínicas

Estudos controlados por placebo

Foram conduzidos dois estudos clínicos, controlados por placebo, em dupla ocultação, com duração de 6 meses, em doentes com HPT secundário com IRC e em hemodiálise 3 vezes por semana (n = 1.023). Foi administrada aos doentes uma dose inicial de Parsabiv ou de placebo de 5 mg, 3 vezes por semana, no final da sessão de hemodiálise, e titulada em intervalos de 4 semanas, até à semana 17, até ao máximo de 15 mg, 3 vezes por semana, até à obtenção de valores de PTH ≤ 300 pg/ml. A dose semanal mediana de Parsabiv durante o período de avaliação da eficácia foi de 20,4 mg (6,8 mg por administração). Os doentes com valores mais baixos de PTH durante a fase de seleção necessitaram normalmente de doses inferiores do medicamento (doses semanais medianas de 15,0 mg, 21,4 mg, 27,1 mg, respetivamente, para doentes com valores de PTH < 600 pg/ml, $600 \leq 1.000$ pg/ml e > 1.000 pg/ml). A concentração de cálcio utilizada na solução dialisante foi $\geq 2,25$ meq/l.

O *endpoint* primário em cada estudo foi a proporção de doentes com uma redução $> 30\%$ nos valores de PTH relativamente aos valores iniciais durante o período de avaliação da eficácia (período de avaliação da eficácia, definido como o período da semana 20 à semana 27 inclusive). Os *endpoints* secundários foram a proporção de doentes com uma PTH média ≤ 300 pg/ml durante o período de avaliação da eficácia, e a alteração percentual dos valores iniciais de PTH, cCa sérico, fosfato e produto cálcio-fosfato (Ca x P) durante o período de avaliação da eficácia.

As características demográficas e as características no início do estudo eram semelhantes nos dois grupos, em cada estudo. A média de idades dos doentes nos 2 estudos era 58,2 (entre 21 e 93) anos. As concentrações médias (EP) de PTH no início dos 2 estudos eram 846,9 (21,8) pg/ml e 835,9 (21,0) pg/ml para o grupo do Parsabiv e grupo do placebo, respetivamente, e cerca de 21% dos participantes de ambos os estudos apresentavam um valor inicial de PTH > 1.000 pg/ml. A duração média da hemodiálise antes do início da participação no estudo era 5,4 anos e, ao iniciar o estudo, 68% dos doentes estavam a receber esteróis de vitamina D, e 83% a receber captadores de fosfato.

Ambos os estudos demonstraram que Parsabiv reduz a PTH, reduzindo também os valores de cálcio, fosfato e do produto Ca x P. Os resultados de todos os *endpoints* primários e secundários foram estatisticamente significativos e os resultados foram consistentes em ambos os estudos, tal como é apresentado na tabela 2.

Tabela 2. Efeitos de Parsabiv na PTH, no cálcio sérico corrigido, nos valores de fosfato e no produto Ca x P nos estudos controlados por placebo com a duração de 6 meses

	Estudo 1		Estudo 2	
	Parsabiv (N = 254)	Placebo (N = 254)	Parsabiv (N = 255)	Placebo (N = 260)
PTH				
Doentes com uma redução dos valores de PTH > 30% durante o período de avaliação da eficácia, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
Doentes com valores de PTH ≤ 300 pg/ml durante o período de avaliação da eficácia, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
Alteração percentual média durante o período de avaliação da eficácia, % (EP)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)
Cálcio sérico corrigido				
Alteração percentual média durante o período de avaliação da eficácia, % (EP)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Fosfato				
Alteração percentual média durante o período de avaliação da eficácia, % (EP)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)
Ca x P				
Alteração percentual média durante o período de avaliação da eficácia, % (EP)	-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 reduziu os valores de PTH independentemente do valor inicial da PTH, da duração da diálise e de os doentes estarem ou não a receber esteróis de vitamina D. Os doentes com valores mais baixos de PTH durante a fase de seleção do estudo tinham maior probabilidade de atingir valores de PTH ≤ 300 pg/ml durante o período de avaliação da eficácia.

Parsabiv foi associado a reduções dos marcadores do metabolismo ósseo (fosfatase alcalina óssea, c-telopéptido do colagénio tipo I) e fator de crescimento de fibroblastos-23 (*endpoints* exploratórios) no final do estudo (semana 27), em comparação com o placebo.

Estudo com comparador ativo

Foi conduzido um estudo de 6 meses com comparador ativo e em dupla ocultação para comparar a eficácia e a segurança de Parsabiv com cinacalcet em 683 doentes com HPT secundário e IRC em hemodiálise. O regime posológico do Parsabiv foi semelhante ao utilizado nos estudos controlados por placebo (dose inicial de 5 mg titulada em intervalos de 4 semanas com aumentos de 2,5 mg a 5 mg até um máximo de 15 mg 3 vezes por semana). A dose inicial diária de cinacalcet foi 30 mg, titulada em intervalos de 4 semanas com aumentos de 30 mg ou 60 mg para a última titulação até a uma dose máxima diária de 180 mg, de acordo com a informação de prescrição de cinacalcet. A dose média semanal de Parsabiv durante o período de avaliação da eficácia foi 15,0 mg (5,0 mg por administração) e a de cinacalcet foi 360,0 mg (51,4 mg por administração). O *endpoint* primário dos estudos foi a não-inferioridade na proporção de doentes que atingiram uma redução dos valores no início do estudo de PTH > 30% durante o período de avaliação da eficácia (semana 20 a 27). Os principais *endpoints* secundários foram a proporção de doentes que atingiram reduções do valor médio de PTH > 50% e > 30% relativamente ao valor no início do estudo e o número médio de dias de vômitos ou náuseas por semana durante as primeiras 8 semanas, que foram testados sequencialmente quanto à superioridade. As concentrações médias (EP) de PTH no início do estudo eram 1.092,12 (33,8) e 1.138,71 (38,2) pg/ml para os grupos do Parsabiv e cinacalcet, respetivamente. As características demográficas e outras características no início do estudo eram semelhantes às dos estudos controlados por placebo.

Parsabiv não foi inferior ao cinacalcet no *endpoint* primário, e foi superior ao cinacalcet nos *endpoints* secundários de proporção de doentes que atingiram uma redução > 30% dos valores iniciais médios de PTH durante o período de avaliação da eficácia (68,2% Parsabiv *versus* 57,7% cinacalcet; p = 0,004), e proporção de doentes que atingiram uma redução dos valores iniciais médios de PTH > 50% durante o período de avaliação da eficácia (52,4% Parsabiv *versus* 40,2% cinacalcet; p = 0,001). Não foi observada qualquer diferença estatisticamente significativa entre os dois grupos no *endpoint* secundário que avaliou o número médio de dias de vômitos e náuseas por semana nas primeiras 8 semanas.

“Estudo de substituição”

Os resultados de um estudo que avaliou as alterações dos valores de cálcio sérico corrigido quando os doentes substituíam cinacalcet por Parsabiv revelaram que era seguro iniciar o tratamento com Parsabiv, numa dose inicial de 5 mg, 7 dias após a interrupção do tratamento com cinacalcet, desde que o cálcio sérico corrigido fosse $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

Estudo de extensão aberto

Foi realizado um estudo de extensão aberto, com um único grupo e uma duração de 52 semanas, dos estudos controlados por placebo e do estudo de “substituição” acima descritos com o objetivo de caracterizar a eficácia e segurança a longo prazo do Parsabiv em 891 doentes com HPT secundário e IRC em hemodiálise. Todos os participantes receberam uma dose inicial de 5 mg de Parsabiv, 3 vezes por semana. A dose de Parsabiv podia ser titulada nas semanas 5, 9, 17, 25, 33, 41 e 49 até uma dose máxima de 15 mg para atingir os valores alvo de PTH ≤ 300 pg/ml, mantendo simultaneamente as concentrações séricas de cCa.

Ao fim de 52 semanas, Parsabiv não foi associado a nenhuma informação nova em termos de segurança e demonstrou prolongar o efeito do tratamento, tal como comprovado por uma redução > 30% dos valores de PTH antes da diálise a partir dos valores iniciais em 2/3 dos doentes. Além disso, Parsabiv reduziu os valores de PTH antes da diálise para ≤ 300 pg/ml em mais de 50% dos doentes e reduziu os valores iniciais médios de PTH, cCa, cCa x P e fosfato.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação para apresentação dos resultados dos estudos com Parsabiv para o tratamento do hiperparatiroidismo em um ou mais subgrupos da população pediátrica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

No modelo farmacocinético populacional, o volume de distribuição no estado estacionário foi de aproximadamente 796 l. Etelcalcetido liga-se predominantemente à albumina plasmática através de uma ligação covalente reversível. A ligação não-covalente de etelcalcetido às proteínas plasmáticas é baixa, e a razão da fração de medicamento não ligada no plasma é de 0,53. A razão das concentrações de [¹⁴C]-etelcalcetido no sangue-plasma é de aproximadamente 0,6.

Biotransformação

Etelcalcetido não é metabolizado pelas enzimas do CYP450. Etelcalcetido sofre biotransformação no sangue através de um intercâmbio reversível endógeno tiol-dissulfeto, formando principalmente conjugados com a albumina sérica. A exposição plasmática dos produtos biotransformados foi cerca de 5 vezes superior à exposição do etelcalcetido e o perfil concentração-tempo destes produtos é semelhante ao do etelcalcetido. O principal produto biotransformado (ligado à albumina) revelou uma atividade mínima *in vitro*.

Eliminação

A administração intravenosa no final de uma sessão de hemodiálise, 3 vezes por semana, resultou numa semivida efetiva de 3 a 5 dias. Etelcalcetido sofreu uma rápida depuração em indivíduos com uma função renal normal, enquanto que nos doentes com IRC que requerem hemodiálise, o fármaco foi principalmente eliminado através da hemodiálise. Etelcalcetido foi eficazmente removido por hemodiálise com uma taxa de depuração de 7,66 l/hora. Após uma dose única de etelcalcetido radiomarcada em doentes com IRC e HPT secundário em hemodiálise, cerca de 60% de [¹⁴C]-etelcalcetido administrado foi recuperado no dialisado e cerca de 7% foi recuperado no volume combinado de urina e fezes durante um período de recolha de 175 dias. A variabilidade interindividual de depuração sistémica na população de doentes é cerca de 70%.

Linearidade/não linearidade

Etelcalcetido apresenta uma farmacocinética linear que não varia ao longo do tempo após doses intravenosas únicas (5 a 60 mg) e múltiplas (2,5 a 20 mg) em doentes com IRC e HPT secundário em hemodiálise. Após a administração intravenosa no final de uma sessão de hemodiálise de 3 a 4 horas, 3 vezes por semana, em doentes com IRC, os valores plasmáticos de etelcalcetido atingiram valores próximos do estado estacionário 4 semanas após a administração, com uma taxa de acumulação de 2 a 3 vezes.

Compromisso renal

Não foram conduzidos estudos farmacocinéticos específicos com etelcalcetido em doentes com compromisso renal ligeiro a grave. A farmacocinética de etelcalcetido foi caracterizada em doentes com IRC em hemodiálise. Etelcalcetido destina-se a doentes com IRC em hemodiálise.

Compromisso hepático

Não foram conduzidos estudos específicos em doentes com compromisso hepático.

Peso corporal, género, idade, raça

Não foram observadas diferenças farmacocinéticas relacionadas com o peso corporal, género, idade ou raça nos doentes adultos estudados.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos com animais expostos a níveis de doses terapêuticas, foram observados os efeitos farmacológicos esperados decorrentes da redução dos valores séricos de PTH e de cálcio. Com exposição a níveis de doses terapêuticas, foram observados tremores, convulsões e eventos relacionados com o stress, associados a redução dos valores séricos de cálcio. Todos os efeitos foram reversíveis com a suspensão do tratamento.

Etelcalcetido foi mutagénico em algumas estirpes de bactérias (Ames), mas não genotóxico em ensaios de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* realizados em mamíferos, pelo que é considerado não genotóxico em humanos. Em estudos de carcinogenicidade realizados em ratinhos e ratos, não foi observado desenvolvimento de tumores relacionados com etelcalcetido após exposições 0,4 vezes superiores aos níveis de doses terapêuticas.

Não foram observados efeitos sobre a fertilidade masculina ou feminina de ratos quando etelcalcetido foi administrado em níveis até 1,8 vezes superiores aos níveis de doses terapêuticas a que doentes foram expostos com etelcalcetido quando tratados com doses de 15 mg três vezes por semana.

Não foram observados efeitos no desenvolvimento embrio-fetal em ratos e coelhos expostos a níveis de 1,8 a 4,3 vezes superiores aos níveis de exposição a doses terapêuticas durante a organogénese. Num estudo de desenvolvimento pré e pós-natal conduzido em ratos, foi observado um aumento

mínimo da mortalidade perinatal das crias, atrasos no parto e reduções temporárias no crescimento pós-natal associados aos efeitos tóxicos de hipocalcemia, tremores e redução do peso corporal e consumo de alimentos com níveis de exposição maternos 1,8 vezes superiores aos níveis de exposição a doses terapêuticas.

Estudos conduzidos em ratos revelaram que [¹⁴C]-etelcalcetido era excretado no leite materno em concentrações semelhantes às concentrações no plasma.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Cloreto de sódio

Ácido succínico

Água para preparações injetáveis

Ácido clorídrico (para ajuste do pH)

Hidróxido de sódio (para ajuste do pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Uma vez retirado do frigorífico:

- Parsabiv é estável durante um período máximo de 7 dias cumulativos, se conservado na embalagem de origem. Não existem requisitos especiais quanto à temperatura de conservação.
- Quando é removido da embalagem de origem, Parsabiv é estável durante um período máximo de 4 horas, se protegido da luz solar direta.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservar o frasco para injetáveis na embalagem de origem para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Parsabiv 2,5 mg solução injetável

Frasco para injetáveis de utilização única (vidro tipo I) com rolha (laminada de fluoropolímero elastomérico) e selo de alumínio com capa protetora removível. Cada frasco para injetáveis contém 0,5 ml de solução injetável.

Parsabiv 5 mg solução injetável

Frasco para injetáveis de utilização única (vidro tipo I) com rolha (laminada de fluoropolímero elastomérico) e selo de alumínio com capa protetora removível. Cada frasco para injetáveis contém 1 ml de solução injetável.

Parsabiv 10 mg solução injetável

Frasco para injetáveis de utilização única (vidro tipo I) com rolha (laminada de fluoropolímero elastomérico) e selo de alumínio com capa protetora removível. Cada frasco para injetáveis contém 2 ml de solução injetável.

Embalagens de 1, 6, 12 e 42 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Apenas para uma utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Países Baixos

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Parsabiv 2,5 mg solução injetável

EU/1/16/1142/001 - 1 frasco para injetáveis

EU/1/16/1142/002 - 6 frascos para injetáveis

EU/1/16/1142/003 - 12 frascos para injetáveis

EU/1/16/1142/004 - 42 frascos para injetáveis

Parsabiv 5 mg solução injetável

EU/1/16/1142/005 - 1 frasco para injetáveis

EU/1/16/1142/006 - 6 frascos para injetáveis

EU/1/16/1142/007 - 12 frascos para injetáveis

EU/1/16/1142/008 - 42 frascos para injetáveis

Parsabiv 10 mg solução injetável

EU/1/16/1142/009 - 1 frasco para injetáveis

EU/1/16/1142/010 - 6 frascos para injetáveis

EU/1/16/1142/011 - 12 frascos para injetáveis

EU/1/16/1142/012 - 42 frascos para injetáveis

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 11 de novembro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Baixos

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Parsabiv 2,5 mg solução injetável
etelcalcetido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 2,5 mg de etelcalcetido (na forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, ácido succínico, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

1 frasco para injetáveis (0,5 ml)

6 frascos para injetáveis (0,5 ml)

12 frascos para injetáveis (0,5 ml)

42 frascos para injetáveis (0,5 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

Utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Armazenar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Parsabiv 2,5 mg solução injetável
etelcalcetido
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

0,5 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Parsabiv 5 mg solução injetável
etelcalcetido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 5 mg de etelcalcetido (na forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, ácido succínico, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

1 frasco para injetáveis (1 ml)

6 frascos para injetáveis (1 ml)

12 frascos para injetáveis (1 ml)

42 frascos para injetáveis (1 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

Utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Armazenar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Parsabiv 5 mg solução injetável
etelcalcetido
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

1 ml

6. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Parsabiv 10 mg solução injetável
etelcalcetido

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de etelcalcetido (na forma de cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Cloreto de sódio, ácido succínico, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico, hidróxido de sódio.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Solução injetável.

1 frasco para injetáveis (2 ml)

6 frascos para injetáveis (2 ml)

12 frascos para injetáveis (2 ml)

42 frascos para injetáveis (2 ml)

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via intravenosa.

Utilização única

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.
Armazenar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
NL-4817 ZK Breda,
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Parsabiv 10 mg solução injetável
etelcalcetido
IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

2 ml

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Parsabiv 2,5 mg solução injetável
Parsabiv 5 mg solução injetável
Parsabiv 10 mg solução injetável
etelcalcetido

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Parsabiv e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar Parsabiv
3. Como utilizar Parsabiv
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Parsabiv
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Parsabiv e para que é utilizado

Parsabiv contém a substância ativa etelcalcetido, que reduz a hormona paratiroideia conhecida como PTH.

Parsabiv é utilizado para tratar o hiperparatiroidismo secundário em doentes com insuficiência renal grave que necessitam de hemodiálise para limpar o seu sangue de impurezas.

No hiperparatiroidismo secundário as glândulas paratiroides (quatro glândulas pequenas situadas no pescoço) produzem uma quantidade excessiva de PTH. “Secundário” significa que o hiperparatiroidismo é provocado por outra condição, por exemplo, doença renal. O hiperparatiroidismo secundário pode levar à perda de cálcio nos ossos, o que poderá originar dores nos ossos e fraturas, bem como problemas no sangue e nos vasos sanguíneos do coração. Através do controlo dos valores de PTH, Parsabiv ajuda a controlar os valores de cálcio e de fosfato no seu corpo.

2. O que precisa de saber antes de utilizar Parsabiv

Não utilize Parsabiv se tem alergia ao etelcalcetido ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Não utilize Parsabiv se tem valores muito baixos de cálcio no sangue. O seu médico irá vigiar os seus valores de cálcio no sangue.

Advertências e precauções

Antes de iniciar o tratamento com Parsabiv, informe o seu médico se tem ou alguma vez teve:

- problemas cardíacos, como insuficiência cardíaca ou arritmias (anomalias do ritmo cardíaco);
- convulsões (ataques).

Parsabiv reduz os valores de cálcio. Informe o seu médico se sentir espasmos, contrações ou câibras musculares ou dormência ou formiguelo nos dedos das mãos ou dos pés ou em volta da boca, ou convulsões, confusão ou perda da consciência, enquanto estiver a ser tratado com Parsabiv.

Valores baixos de cálcio podem causar anomalias no ritmo cardíaco. Informe o seu médico caso sinta um batimento cardíaco anormalmente rápido ou muito forte, se tem problemas de ritmo cardíaco ou insuficiência cardíaca, ou se toma medicamentos conhecidos por causar problemas no ritmo cardíaco, enquanto estiver a tomar Parsabiv. Para informações adicionais consulte a secção 4.

Valores muito baixos de PTH durante longos períodos de tempo podem conduzir a um tipo de anomalia na estrutura óssea conhecida como doença óssea adinâmica que só pode ser diagnosticada por biópsia. Os seus valores de PTH serão monitorizados durante o tratamento com Parsabiv e a dose de Parsabiv pode ser reduzida se esses valores baixarem demasiado.

Crianças e adolescentes

Desconhece-se se o Parsabiv é seguro e eficaz em crianças com idade inferior a 18 anos, uma vez que o medicamento não foi estudado nesses doentes.

Outros medicamentos e Parsabiv

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, nomeadamente, cinacalcet ou qualquer outro medicamento que reduza os valores séricos de cálcio.

Não deve tomar Parsabiv e cinacalcet em simultâneo.

Gravidez e amamentação

Parsabiv não foi testado em mulheres grávidas. Desconhece-se se Parsabiv pode causar danos ao feto (bebé). Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar durante o tratamento com Parsabiv, informe o seu médico. A decisão de tomar Parsabiv ou não deverá ser tomada em conjunto com o seu médico.

Desconhece-se se Parsabiv pode passar para o leite materno. Se está a amamentar ou planeia amamentar, informe o seu médico. O seu médico irá ajudá-la a decidir se deve parar de amamentar ou suspender a administração de Parsabiv, considerando o benefício da amamentação para o bebé e o benefício do Parsabiv para a mãe.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Parsabiv não tem nenhuma influência ou tem apenas uma influência insignificante sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Contudo, alguns sintomas de valores baixos de cálcio (como as convulsões) podem afetar a sua capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Informações importantes sobre alguns componentes de Parsabiv

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por frasco para injetáveis, ou seja, é essencialmente “isento de sódio”.

3. Como utilizar Parsabiv

A dose inicial recomendada de Parsabiv é 5 mg. Será administrado por um médico ou enfermeiro no final do seu tratamento de hemodiálise através do tubo (linha intravenosa) que o liga ao aparelho de hemodiálise. Parsabiv será administrado 3 vezes por semana. A dose pode ser aumentada até 15 mg ou reduzida até 2,5 mg dependendo da sua resposta.

Pode precisar de tomar suplementos de cálcio e vitamina D durante o tratamento com Parsabiv. O seu médico irá discutir este assunto consigo.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Se começar a sentir dormência ou formiguelo à volta da boca ou nas extremidades, dores musculares ou câibras e convulsões deverá informar imediatamente ao seu médico. Estes sinais poderão significar que o seu valor de cálcio está muito baixo (hipocalcemia).

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 em 10 pessoas

- Náuseas
- Vômitos
- Diarreia
- Espasmos musculares
- Valores baixos de cálcio no sangue sem sintomas

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Valores baixos de cálcio no sangue com sintomas como formiguelo em volta da boca ou nas extremidades, dores ou câibras musculares e convulsões
- Valores elevados de potássio no sangue
- Valores baixos de fosfato no sangue
- Dores de cabeça
- Sensação de dormência ou formiguelo
- Agravamento da insuficiência cardíaca
- Perturbações da atividade elétrica do coração, que podem ser observadas através de um prolongamento do intervalo QT no eletrocardiograma
- Pressão arterial baixa
- Dores musculares

Foram notificadas reações alérgicas (incluindo reações anafiláticas).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Parsabiv

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

Conservar o frasco para injetáveis na embalagem de origem para proteger da luz.

Uma vez retirado do frigorífico:

- Parsabiv é estável durante um período máximo de 7 dias cumulativos, se conservado na embalagem de origem. Não existem requisitos especiais quanto à temperatura de conservação.
- Quando é removido da embalagem de origem, Parsabiv é estável durante um período máximo de 4 horas, se protegido da luz solar direta.

Não utilize este medicamento se verificar a presença de partículas ou alteração da cor.

Apenas para uma utilização.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não necessita. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Parsabiv

- A substância ativa é etelcalcetido.
Parsabiv 2,5 mg solução injetável: Cada frasco para injetáveis contém 2,5 mg de etelcalcetido em 0,5 ml de solução (5 mg/ml).
Parsabiv 5 mg solução injetável: Cada frasco para injetáveis contém 5 mg de etelcalcetido em 1 ml de solução (5 mg/ml).
Parsabiv 10 mg solução injetável: Cada frasco para injetáveis contém 10 mg de etelcalcetido em 2 ml de solução (5 mg/ml).
- Os restantes componentes são cloreto de sódio, ácido succínico, água para preparações injetáveis, ácido clorídrico e hidróxido de sódio.

Qual o aspeto de Parsabiv e conteúdo da embalagem

Parsabiv é um líquido límpido e incolor.

Parsabiv é uma solução injetável contida num frasco para injetáveis.

Embalagens de 1, 6, 12 e 42 frascos para injetáveis.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Países Baixos

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Países Baixos

Fabricante

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

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

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

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

Este folheto informativo foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO IV

**CONCLUSÕES CIENTÍFICAS E FUNDAMENTOS DA ALTERAÇÃO DOS TERMOS
DAS AUTORIZAÇÕES DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Conclusões científicas

Tendo em conta o relatório de avaliação do PRAC sobre o(s) RPS para o etelcalcetido, as conclusões científicas do CHMP são as seguintes:

Uma revisão cumulativa de dados das fontes pós-comercialização (a partir de 10 de novembro de 2017) identificou um total de 55 reações de hipersensibilidade e no local de infusão. Destas, sete casos foram graves, incluindo um caso com um resultado fatal. Em dois dos casos graves, a reação anafilática e o inchaço da cara ocorreram após administração da primeira dose de etelcalcetido. Com base nos dados disponíveis e considerando que a substância ativa é um péptido, a relação causal entre as reações de hipersensibilidade e o etelcalcetido foi considerada provável.

O CHMP concorda com as conclusões científicas do PRAC.

Fundamentos da alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado

Com base nas conclusões científicas relativas ao etelcalcetido, o CHMP considera que o perfil de benefício-risco do(s) medicamento(s) que contém (contêm) etelcalcetido se mantém inalterado na condição de serem introduzidas as alterações propostas na informação do medicamento.

O CHMP recomenda a alteração dos termos da(s) autorização(ões) de introdução no mercado.