

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parsabiv 2,5 mg инжекционен разтвор
Parsabiv 5 mg инжекционен разтвор
Parsabiv 10 mg инжекционен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Parsabiv 2,5 mg инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 2,5 mg етелкалцетид (etelcalcetide) (като хидрохлорид) в 0,5 ml разтвор.
Всеки ml съдържа 5 mg етелкалцетид.

Parsabiv 5 mg инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 5 mg етелкалцетид (etelcalcetide) (като хидрохлорид) в 1 ml разтвор.
Всеки ml съдържа 5 mg етелкалцетид.

Parsabiv 10 mg инжекционен разтвор

Всеки флакон съдържа 10 mg етелкалцетид (etelcalcetide) (като хидрохлорид) в 2 ml разтвор.
Всеки ml съдържа 5 mg етелкалцетид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Инжекционен разтвор

Бистър, безцветен разтвор.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Parsabiv е показан за лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм (ХПТ) при възрастни пациенти с хронично бъбречно заболяване (ХБЗ) на хемодиализна терапия.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната начална доза етелкалцетид е 5 mg, приложена чрез болус инжекция 3 пъти седмично. Коригиращият серумен калций трябва да бъде на или над долната граница на нормата преди прилагане на първата доза Parsabiv, повишаване на дозата или повторно започване след спиране на прилагането (вж. също коригиране на дозата на базата на серумното ниво на калций). Parsabiv не трябва да се прилага по-често от 3 пъти седмично.

Титриране на дозата

Parsabiv трябва да се титрира така, че дозата да се индивидуализира между 2,5 mg и 15 mg. Дозата може да се повишава на стъпки от 2,5 mg или 5 mg, не по-често от веднъж на всеки 4 седмици до максимална доза 15 mg 3 пъти седмично, за да се постигне желаната таргетна стойност на паратиреоидния хормон (ПТХ).

Коригиране на дозата на базата на нивото на ПТХ

ПТХ трябва да се измери 4 седмици след започването или коригирането на дозата Parsabiv и приблизително на всеки 1-3 месеца по време на поддържащия период. Коригиране на дозата може да е необходимо по всяко време в хода на лечението, включително по време на поддържащия период.

Ако ПТХ е под 100 pg/ml (10,6 pmol/l), дозата трябва да се намали или временно да се спре. Ако ПТХ не се възстанови до > 100 pg/ml след намаляване на дозата, дозата трябва да се спре. При пациенти, при които дозата е спряна, Parsabiv трябва да се започне отново при по-ниска доза веднага щом ПТХ се възстанови до > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) и определения преди диализа серумен коригиран калций (сCa) \geq 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Ако последната приложена на пациента доза е 2,5 mg, Parsabiv може да се започне отново при ниво на дозата 2,5 mg, ако ПТХ е > 300 pg/ml (31,8 pmol/l), и последната стойност на определения преди диализа серумен сCa \geq 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

Допълнителни препоръки, свързани с овладяването на ниското ниво на калций са дадени в таблицата по-долу.

Parsabiv може да се използва като част от терапевтична схема, включваща фосфат-свързващи вещества и/или витамин D и негови производни стероли, както е подходящо (вж. таблица 5.1).

Пропуснати дози

Ако редовно планирано хемодиализно лечение е пропуснато, не прилагайте пропуснатите дози. Parsabiv трябва да се приложи по време на следващата хемодиализа със същата доза. Ако са пропуснати дози за повече от 2 седмици, тогава Parsabiv трябва да се прилага в доза 5 mg, (или 2,5 mg, ако това е последната приложена на пациента доза) и да се титрира до достигане на желаната стойност на ПТХ.

Коригиране на дозата на базата на серумния калций

Серумният калций трябва да се измерва в рамките на 1 седмица от започване или коригиране на дозата Parsabiv. След като се установи поддържащият период за даден пациент, коригираният серумният калций трябва да се измерва приблизително на всеки 4 седмици. В проучванията, общият серумен калций е измерван с помощта на модулни анализатори на Roche. Долната граница на нормата за коригиран серумен калций е 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Други лабораторни тестове може да имат различни прагове за долна граница на нормата.

В случай, че настъпи клинично значимо намаление на нивото на коригирания серумен калций под долната граница на нормата и/или се появят симптоми на хипокалциемия, се препоръчва следното поведение:

Стойност на коригирания серумен калций или клинични симптоми на хипокалциемия*:	Препоръки
< 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) и ≥ 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Ако е клинично показано: <ul style="list-style-type: none"> - да се започне или увеличи дозата на калциевите добавки, калций-съдържащи фосфат-свързващи вещества, и/или витамин D и негови производни стероли. - да се повиши концентрацията на калций в диализния разтвор. - да се обмисли намаляване на дозата Parsabiv.
< 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) или симптоми на хипокалциемия	<ul style="list-style-type: none"> • Да се спре Parsabiv, докато нивото на коригирания серумен калций достигне ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) и симптомите на хипокалциемия (ако има такива) изчезнат. • Ако е клинично показано: <ul style="list-style-type: none"> - да се започне или увеличи дозата на калциевите добавки, калций-съдържащи фосфат-свързващи вещества, и/или витамин D и негови производни стероли. - да се повиши концентрацията на калций в диализния разтвор. • Да се поднови приложението на Parsabiv в доза 5 mg по-ниска от последната приложена доза. Ако последната приложена доза на пациента е 2,5 mg или 5 mg, да се започне отново с 2,5 mg, веднага щом нивото на коригирания серумен калций е ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) и симптомите на хипокалциемия (ако има такива) са изчезнали.

* Общият калций е измерван с помощта на модул анализатор на Roche. При ниво на албумина < 4,0 g/dl cCa (mg/dl) = Общ Ca (mg/dl) + (4 – албумин[g/dl])*0,8.

Преминаване от синакалцет на Parsabiv

Parsabiv не трябва да се започва при пациенти до 7 дни след последната доза синакалцет и ако коригираният серумен калций е на или над долната граница на нормата (вж. точка 5.1).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на етелкалцетид при деца и юноши на възраст под 18 години все още не е установена. Липсват данни.

Старческа възраст

Препоръките за прилагане при пациенти в старческа възраст са същите, като при възрастни пациенти.

Начин на приложение

Parsabiv не трябва да се разрежда.

Лекарствените продукти за парентерално приложение трябва да се проверяват визуално преди приложение за видими частици и промяна в цвета.

Parsabiv се прилага през венозната линия на диализния кръг в края на хемодиализното лечение по време на изтичането, или интравенозно след изтичането. Когато се прилага по време на изтичането, най-малко 150 ml от обема за обмен трябва да се приложи след инжекцията. Ако изтичането е приключило и Parsabiv не е приложен, тогава той може да се приложи интравенозно, последван от най-малко 10 ml физиологичен разтвор за промиване.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Parsabiv не трябва да се започва, ако коригираният серумен калций е по-нисък от долната граница на нормата (вж. точки 4.2 и 4.4).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Хипокалциемия

Лечение с Parsabiv не трябва да се започва при пациенти, при които коригираният серумен калций е по-нисък от долната граница на нормата (вж. точка 4.3).

Възможните прояви на хипокалциемия включват парестезии, миалгия, мускулни спазми и гърчове.

Тъй като етелкалцетид намалява серумния калций, пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят медицинска помощ, ако получат симптоми на хипокалциемия и трябва да се наблюдават за появата на хипокалциемия (вж. точка 4.2). Нивото на серумния калций трябва да се измерва преди започване на лечението, в рамките на 1 седмица от започване или коригиране на дозата на Parsabiv и на всеки 4 седмици по време на лечението. Ако настъпи клинично значимо намаление на нивото на коригирания серумен калций, трябва да се вземат мерки за повишаване нивото на серумния калций (вж. точка 4.2).

Камерна аритмия и удължаване на QT-интервала, като вторична проява на хипокалциемия

Намаляването на серумния калций може да предизвика удължаване на QT-интервала, което потенциално води до камерна аритмия (вж. точка 4.8). По време на лечение с Parsabiv, нивото на серумния калций трябва да се проследява внимателно при пациенти със синдром на вродено удължен QT-интервал, предишна анамнеза за удължаване на QT, фамилен анамнез за удължен QT-интервал или внезапна сърдечна смърт и други заболявания, предразполагащи към удължаване на QT и камерна аритмия.

Гърчове

Прагът за поява на гърчове може да бъде понижен при значимо намаляване на нивото на серумния калций. При пациенти с анамнеза за гърчове, нивото на серумния калций трябва да се проследява внимателно по време на лечението с Parsabiv.

Влошаване на сърдечната недостатъчност

Намалена работа на миокарда, хипотония и застойна сърдечна недостатъчност (ЗСН) могат да бъдат свързани със значително намаление на нивото на серумния калций. При пациенти с анамнеза за застойна сърдечна недостатъчност, нивото на серумния калций трябва да се наблюдава по време на лечението с Parsabiv (вж. точка 4.2), което може да е свързано с намаляване нивото на серумния калций.

Едновременно приложение с други лекарствени продукти

Parsabiv трябва да се прилага с повишено внимание при пациенти, които приемат други лекарствени продукти, за които е известно че понижават серумния калций. Серумният калций трябва да се проследява внимателно (вж. точка 4.5).

Пациентите, които приемат Parsabiv не трябва да получават синакалцет. Едновременното приложение може да доведе до тежка хипокалциемия.

Адинамична костна болест

Може да се развие адинамична костна болест, ако нивото на ПТХ е хронично намалено под 100 pg/ml. Ако нивото на ПТХ намалее под препоръчителните таргетни граници, дозата на витамин D и негови производни стероли и/или Parsabiv трябва да бъде намалена или лечението да се преустанови. След прекратяването, лечението може да се възобнови в по-ниска доза за поддържане на ПТХ в желаните граници (вж. точка 4.2).

Имуногенност

В клинични проучвания, 7,1% от пациентите с вторичен ХПТ, лекувани с Parsabiv в продължение на до 6 месеца, са имали положителен резултат за свързващи антитела. 80,3% от тях са имали предшествващи антитела. Липсват данни за променен фармакокинетичен профил, клиничен отговор или профил на безопасност, които да са свързани с предварително съществуващи или образуващи се анти-етелкалцетид антитела. Ако се подозира образуване на анти-етелкалцетид антитела с клинично значим ефект, свържете се с притежателя на разрешението за употреба, за да се обсъди изследване за антитела. Данните за контакт са посочени в точка 6 на листовката.

Помощно вещество с известно действие

Parsabiv съдържа по-малко от 1 mmol натрий на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Не са провеждани проучвания за взаимодействията. Не е известно да има риск за фармакокинетично взаимодействие с етелкалцетид.

In vitro, етелкалцетид не инхибира и не индуцира CYP450 ензимите и сам по себе си не е субстрат за метаболизиране от CYP450 ензимите. *In vitro*, етелкалцетид не е субстрат на ефлуксните и захващащите транспортни протеини; етелкалцетид не е инхибитор на общите транспортни протеини.

Едновременното приложение на други лекарствени продукти, за които е известно че намаляват серумния калций и Parsabiv може да доведе до повишен риск от хипокалциемия (вж. точка 4.4). Пациентите, които приемат Parsabiv не трябва да получават синакалцет (вж. точка 4.4).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на етелкалцетид при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка е за предпочитане да се избягва употребата на Parsabiv по време на бременност.

Кърмене

Не е известно дали етелкалцетид се установява в кърмата. Наличните данни при плъхове показват, че етелкалцетид се екскретира в млякото (вж. точка 5.3).

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Parsabiv, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Липсват данни относно ефекта на етелкалцетид върху фертилитета при хора. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти, свързани с фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Parsabiv не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, някои потенциални прояви на хипокалциемия могат да повлияят върху способността за шофиране и работа с машини (вж. точка 4.4).

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Много чести нежелани реакции на Parsabiv са намаляване на калция в кръвта, мускулни спазми, диария, гадене и повръщане. При по-голямата част от пациентите, те са били леки до умерени по тежест и с преходен характер. Прекъсването на терапията в резултат на нежелани реакции е главно поради нисък калций в кръвта, гадене и повръщане.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Нежеланите лекарствени реакции са изброени по-долу като е използвана следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$).

Таблица 1. Нежелани реакции от контролирани клинични проучвания и от постмаркетинговия опит

Системо-органен клас (СОК) по MedDRA	Категория по честота	Нежелани реакции
Нарушения на имунната система	С неизвестна честота	Реакции на свръхчувствителност (включително анафилаксия)
Нарушения на метаболизма и храненето	Много чести	Намален калций в кръвта ^{1, 4}
	Чести	Хипокалциемия ^{1, 5} Хиперкалиемия ² Хипофосфатемия
Нарушения на нервната система	Чести	Главоболие Парестезии ³
Сърдечни нарушения	Чести	Влошаване на сърдечната недостатъчност ¹ Удължаване на QT-интервала ¹
Съдови нарушения	Чести	Хипотония
Стомашно-чревни нарушения	Много чести	Гадене Повръщане Диария
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Много чести	Мускулни спазми
	Чести	Миалгия

¹ Вижте раздела „Описание на избрани нежелани реакции“.

² Хиперкалиемия включва предпочитаните термини хиперкалиемия и повишено ниво на калий в кръвта.

³ Парестезии включва предпочитани термини парестезия и хипоестезия.

⁴ Безсимптомни намаления на калция под 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) или клинично значими безсимптомни намаления на серумния cCa между 7,5 и < 8,3 mg/dl (1,88 mmol/l и < 2,08 mmol/l) (които изискват медицинско лечение).

⁵ Симптоматично намаляване на серумния cCa < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

Описание на избрани нежелани реакции

Хипокалциемия

Повечето събития на безсимптомно понижен серумен калций и симптоматична хипокалциемия са били леки или умерени по тежест. В комбинираните плацебо-контролирани проучвания, по-голяма част от пациентите в групата на Parsabiv, в сравнение с пациентите в плацебо групата са имали най-малко една стойност на серумния cCa < 7,0 mg/dl (1,75 mmol/l) (7,6% Parsabiv; 3,1% плацебо), < 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) (27,1% Parsabiv; 5,5% плацебо), и < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) (78,6% Parsabiv; 19,4% плацебо). В тези проучвания 1% от пациентите в групата с Parsabiv и 0% от пациентите в групата на плацебо са прекъснали лечението поради нежелано събитие - нисък серумен калций. За допълнителна информация относно потенциалните прояви на хипокалциемия и проследяване на серумния калций, моля вижте съответно точки 4.4 и 4.2.

Удължаване на QT-интервала като вторична проява на хипокалциемия

В комбинираните плацебо контролирани проучвания, по-висок процент от пациентите в групата на Parsabiv, в сравнение с плацебо групата са имали максимално увеличение спрямо изходното ниво > 60 msec на QTcF интервала (1,2% Parsabiv; 0% плацебо). Честотата сред пациентите на максималната стойност след изходно ниво и преддиализа на QTcF > 500 msec в групите на Parsabiv и плацебо е съответно 4,8% и 1,9%.

Влошаване на сърдечната недостатъчност

В комбинираните плацебо-контролирани проучвания, честотата на потвърдените събития на ЗСН, изискващи хоспитализация, е била 2,2% в групата на лечение с Parsabiv, в сравнение с 1,2% в групата на плацебо.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

4.9 Предозиране

Предозирането на етелкалцетид може да доведе до хипокалциемия със или без клинични симптоми и може да наложи лечение. В случай на предозиране, серумният калций трябва да се проверява и пациентите трябва да се наблюдават за симптоми на хипокалциемия (вж. точка 4.4) и трябва да се вземат подходящи мерки (вж. точка 4.2). Въпреки че Parsabiv се очиства при диализа, хемодиализата не е проучвана като лечение на предозиране. Единични дози до 60 mg и многократни дози до 22,5 mg 3 пъти седмично в края на диализата при пациенти на хемодиализа са били прилагани безопасно в клинични проучвания.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Калциева хомеостаза, антипаратиреоидни средства, АТС код: N05BX04

Механизъм на действие

Калций-сетивният рецептор по повърхността на главните клетки на паращитовидната жлеза е основен регулатор на секрецията на ПТХ. Етелкалцетид е синтетичен пептид, калций-миметично средство, което намалява секрецията на ПТХ чрез свързване и активиране на калций-сетивния рецептор. Намаляването на ПТХ се свързва с едновременно намаляване на серумните нива на калций и фосфат.

Фармакодинамични ефекти

След еднократно интравенозно болус приложение на 5 mg етелкалцетид, нивото на ПТХ бързо се понижава в рамките на 30 минути след прием на дозата и е максимално понижено в продължение на 1 час, преди да се върнат към изходното ниво. Степента и продължителността на намаляване на ПТХ нарастват с повишаване на дозата. Намаляването на нивото на ПТХ корелира с плазмените концентрации на етелкалцетид при пациенти на хемодиализа. Ефектът на понижаване на нивото на ПТХ се поддържа през 6-месечния период на прилагане, когато етелкалцетид се прилага чрез интравенозен болус 3 пъти седмично.

Клинична ефикасност и безопасност

Плацебо-контролирани проучвания

Проведени са две 6-месечни, двойнослепи, плацебо-контролирани клинични проучвания при пациенти с вторичен ХПТ с ХБН на хемодиализа 3 пъти седмично (n = 1 023). Пациентите са получавали Parsabiv или плацебо с начална доза 5 mg 3 пъти седмично в края на хемодиализата

и дозата е титрирана на всеки 4 седмици до 17 седмици до максимална доза 15 mg 3 пъти седмично, за да се постигне таргетно ниво на ПТХ ≤ 300 pg/ml. Медианата на средната седмична доза Parsabiv по време на периода за оценка на ефикасността (ЕАР) е 20,4 mg (6,8 mg на прилагане). Пациентите с по-ниско ниво на ПТХ при скрининга обикновено са имали нужда от по-ниски дози (медиани на средни седмични дози 15,0 mg, 21,4 mg, 27,1 mg, съответно при пациенти с ниво на ПТХ при скрининга < 600 pg/ml, 600 до $\leq 1\ 000$ pg/ml, и $> 1\ 000$ pg/ml). Пациентите са поддържани на калциева концентрация в диализния разтвор $\geq 2,25$ meq/l.

Първичната крайна точка при всяко проучване е процентът на пациентите с $> 30\%$ намаление на изходния ПТХ по време на ЕАР (ЕАР, определен между седмици 20 до 27 включително). Вторичните крайни точки са процентът на пациентите със средно ниво на ПТХ ≤ 300 pg/ml по време на ЕАР и процентът на промяна от изходното ниво по време на ЕАР за ПТХ, серумния cCa, фосфати и калциево-фосфатни продукти (Ca x P).

Демографските и изходните характеристики между двете групи във всяко проучване са сходни. Средната възраст на пациентите при 2-те проучвания е 58,2 (граница 21 до 93) години. Средните (SE) изходни концентрации на ПТХ при 2-те проучвания са съответно 846,9 (21,8) pg/ml, и 835,9 (21,0) pg/ml съответно за групите на Parsabiv и плацебо, като приблизително 21% от участниците в двете проучвания са имали изходен ПТХ $> 1\ 000$ pg/ml. Средната продължителност на хемодиализа преди включване в проучването е 5,4 години и 68% от пациентите са приемали витамин D и негови производни стероли при включване в проучването, а 83% са приемали фосфат-свързващи вещества.

И двете проучвания показват, че Parsabiv намалява ПТХ, докато понижава калция, фосфатите и Ca x P. Резултатите от всички първични и вторични крайни точки са статистически значими и са сходни при двете проучвания, както е посочено в таблица 2.

Таблица 2. Ефекти на Parsabiv върху ПТХ, коригирания серумен калций, фосфатите и Ca x P при 6-месечните плацебо-контролирани проучвания

	Проучване 1		Проучване 2	
	Parsabiv (N = 254)	Плацебо (N = 254)	Parsabiv (N = 255)	Плацебо (N = 260)
ПТХ				
Пациенти с $> 30\%$ намаление на ПТХ по време на ЕАР, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
Пациенти с ≤ 300 pg/ml на ПТХ по време на ЕАР, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
Средна процентна промяна по време на ЕАР, % (SE)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)
Коригиран серумен калций				
Средна процентна промяна по време на ЕАР, % (SE)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Фосфати				
Средна процентна промяна по време на ЕАР, % (SE)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)
Ca x P				
Средна процентна промяна по време на ЕАР, % (SE)	-14,34 (2,06) ^a	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) ^a	-1,06 (1,42)

^a p < 0,001 спрямо плацебо

^b p = 0,003 спрямо плацебо

Parsabiv намалява ПТХ независимо от изходния ПТХ, продължителността на диализата и дали пациентите приемат или не витамин D и негови производни стероли. Пациентите с по-ниско ниво на ПТХ по време на скрининга е било по-вероятно да достигнат ПТХ ≤ 300 pg/ml по време на ЕАР.

Parsabiv е свързан с намаляване на маркерите на костния метаболизъм (костно-специфична алкална фосфатаза и тип I колаген c-телопептид) и фибробластен растежен фактор 23 (експлораторни крайни точки) в края на проучването (27 седмици), в сравнение с плацебо.

Активно-контролирано проучване

Едно 6-месечно, двойносляпо, контролирано с активно вещество проучване сравнява ефикасността и безопасността на Parsabiv със синакалцет при 683 пациенти с вторичен ХПТ с ХБН на хемодиализа. Схемата на прилагане на Parsabiv е подобна на тази при плацебо-контролираните проучвания (начална доза 5 mg, която се титрира на всеки 4 седмици на стъпки от 2,5 mg до 5 mg до максимална доза 15 mg 3 пъти седмично). Началната доза синакалцет е 30 mg дневно, титрирана на всеки 4 седмици на стъпки от 30 mg или 60 mg за последното титриране, до максимална доза 180 mg дневно, съгласно кратката характеристика на синакалцет. Медианата на средната седмична доза Parsabiv по време на ЕАР е 15,0 mg (5,0 mg на приложение), а на синакалцет – 360,0 mg (51,4 mg на приложение). Първичната крайна точка е с не по-малка ефикасност при пациентите, които са постигнали > 30% намаление от изходното ниво на средната стойност на ПТХ по време на ЕАР (седмици 20 до 27). Основните вторични крайни точки са процентът на пациентите, които са постигнали > 50% и > 30% намаление от изходното ниво на средната стойност на ПТХ по време на ЕАР и средния брой дни седмично с повръщане или гадене през първите 8 седмици, последователно тествани за превъзходство. Средните (SE) изходни концентрации на ПТХ са 1 092,12 (33,8) и 1 138,71 (38,2) pg/ml съответно за групите на Parsabiv и синакалцет. Демографските и другите изходни характеристики са сходни при плацебо-контролираните проучвания.

Parsabiv е с не по-малка ефикасност от синакалцет по отношение на първичната крайна точка и е с по-голяма ефикасност от синакалцет по отношение на вторичните крайни точки при процента пациенти, постигащи > 30% намаление от изходното ниво на средната стойност на ПТХ по време на ЕАР (68,2% Parsabiv спрямо 57,7% синакалцет; $p = 0,004$); и процента пациенти, постигащи > 50% намаление от изходното ниво на средната стойност на ПТХ по време на ЕАР (52,4% Parsabiv спрямо 40,2% синакалцет; $p = 0,001$). Не е наблюдавана статистически значима разлика между двете групи по отношение на вторичната крайна точка, оценяваща средния брой дни седмично с повръщане или гадене през първите 8 седмици.

Проучване за „прехвърляне”

Резултатите от проучване, което оценява промените в нивото на коригирания серумен калций при прехвърляне на пациентите от лечение със синакалцет на Parsabiv показват, че лечението с Parsabiv с начална доза 5 mg може да се започне безопасно след 7-дневен период на прекратяване на синакалцет, при условие, че коригираният серумен калций е $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

Отворено разширено проучване

Проведено е 52-седмично проучване с едно рамо, разширение на плацебо-контролираните проучвания и проучването за „прехвърляне”, описани по-горе, което има за цел да характеризира дългосрочната безопасност и ефикасност на Parsabiv при 891 пациенти с вторичен ХПТ с ХБН, на хемодиализа. Всички участници са приемали Parsabiv с начална доза 5 mg 3 пъти седмично. Дозата Parsabiv може да се титрира на седмици 5, 9, 17, 25, 33, 41, и 49 до максимална доза 15 mg за постигане на таргетни нива на ПТХ ≤ 300 pg/mL при поддържане на серумните концентрации на cCa.

В края на 52-седмичния период, приложението на Parsabiv не е свързано с нови данни за безопасност и показва поддържане на терапевтичния ефект, което се вижда от намаляването на ПТХ преди диализата с > 30% от изходното ниво при 2/3 от пациентите. Освен това, Parsabiv намалява ПТХ преди диализата с ≤ 300 pg/ml при повече от 50% от пациентите и понижава средните стойности на ПТХ, cCa, cCa x P и фосфати от изходното ниво.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Parsabiv в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на хиперпаратиреоидизъм (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Разпределение

В популяционен фармакокинетичен модел, обемът на разпределение в стационарно състояние е приблизително 796 l. Етелкалцетид се свързва преобладаващо с плазмения албумин чрез обратима ковалентна връзка. Нековалентното свързване на етелкалцетид с плазмените протеини е ниско със съотношение на несвързаната фракция 0,53. Съотношението кръв-плазма на концентрациите на [¹⁴C]-маркиран етелкалцетид е приблизително 0,6.

Биотрансформация

Етелкалцетид не се метаболизира от CYP450 ензимите. Етелкалцетид се биотрансформира в кръвта чрез обратима дисулфидна обмяна с ендогенни тиоли, като се образуват предимно конюгати със серумния албумин. Плазмената експозиция на продукти от биотрансформацията е приблизително 5-пъти по-висока от тази на етелкалцетид и тяхната крива концентрация-време съответства на тази на етелкалцетид. Преобладаващият продукт на биотрансформацията (свързан с албумин) има минимална активност *in vitro*.

Елиминиране

Интравенозното приложение 3 пъти седмично в края на хемодиализната сесия води до ефективен полуживот от 3 до 5 дни. Етелкалцетид се очиства бързо при пациенти с нормална бъбречна функция, докато при пациенти с ХБН, изискващи хемодиализа, етелкалцетид се елиминира преобладаващо чрез хемодиализа. Етелкалцетид се отстранява ефикасно със стойност на клирънс на хемодиализа 7,66 l/час. След еднократна, радиоактивно маркирана доза етелкалцетид при пациенти с ХБН с вторичен ХПТ, които са на хемодиализа, приблизително 60% от приложения [¹⁴C]-етелкалцетид се открива в диализата, а приблизително 7% се открива в урината и изпражненията, което комбинирано води до 175 дни период на събиране. Интер-индивидуалната вариабилност на системния клирънс при популацията пациенти е приблизително 70%.

Линейност-нелинейност

Фармакокинетиката на етелкалцетид е линейна и не се променя с течение на времето след единична (5 до 60 mg) и многократни интравенозни дози (2,5 до 20 mg) при пациенти с ХБН с вторичен ХПТ, които са на хемодиализа. След интравенозно приложение 3-пъти седмично в края на всяка 3 до 4 часова хемодиализна сесия при пациенти с ХБН, плазмените нива на етелкалцетид достигат почти стационарно състояние 4 седмици след приложението, с наблюдавано 2 до 3-кратно съотношение на кумулиране.

Бъбречно увреждане

Не са провеждани специфични фармакокинетични проучвания на етелкалцетид при пациенти с лека до тежка бъбречна недостатъчност. Фармакокинетиката на етелкалцетид е характеризирана при пациенти с ХБН на диализа. Етелкалцетид е предназначен за пациенти с ХБН, които получават хемодиализа.

Чернодробно увреждане

Не е извършено специфично проучване при пациенти с чернодробно увреждане.

Телесно тегло, пол, възраст, раса

При проучванията възрастни пациенти не са наблюдавани фармакокинетични различия, свързани с телесното тегло, пола, възрастта или расата.

5.3 Предклинични данни за безопасност

В проучванията при животни е наблюдаван очакваният фармакологичен ефект на намаляване на ПТХ и калция в кръвта, при нива на клинична експозиция. При нива на клинична експозиция е наблюдавано намаляване на серумния калций, свързано с тремор, конвулсии и свързани със стрес находки. Всички ефекти са били обратими след прекратяване на лечението.

Етелкалцетид е показал мутагенност при някои шамове бактерии (Ames), но не е генотоксичен при *in vitro* и *in vivo* тестове за генотоксичност при бозайници и следователно не се счита за генотоксичен при хора. При проучвания за канцерогенност при мишки и плъхове, не е наблюдавано развитие на тумори, свързани с етелкалцетид при експозиция до 0,4-пъти по-висока от нивата на клинична експозиция.

Не е наблюдаван ефект по отношение на мъжкия или женския фертилитет, когато етелкалцетид е прилаган при плъхове при нива на експозиция до 1,8 пъти по-високи от нивата на клинична експозиция, достигнати при пациенти, които получават по 15 mg етелкалцетид три пъти седмично.

Не са наблюдавани ефекти върху ембриофеталното развитие при плъхове и зайци при експозиция 1,8 до 4,3 пъти нивата на клинична експозиция по време на органогенезата. При проучване върху пре- и постнаталното развитие при плъхове, е наблюдавано минимално увеличение на перинаталната смъртност на новородените, забавяне на раждането и преходно намаляване на постнаталния растеж, свързани с токсичност при майката поради хипокалциемия, тремор и намаляване на телесното тегло и консумацията на храна при експозиция 1,8 пъти над нивата на клинична експозиция.

Проучвания при плъхове показват, че [¹⁴C]-белязан етелкалцетид се екскретира в млякото в концентрации, близки до тези в плазмата.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Натриев хлорид
Сукцинова киселина
Вода за инжекции
Хлороводородна киселина (за корекция на рН)
Натриев хидроксид (за корекция на рН)

6.2 Несъвместимости

Този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти.

6.3 Срок на годност

4 години.

След изваждане от хладилника:

- Parsabiv е стабилен в продължение на максимум 7 поредни дни, ако се съхранява в оригиналната картонена опаковка. Не се изискват специални температурни условия на съхранение.
- След изваждане от оригиналната картонена опаковка, Parsabiv е стабилен в продължение на не повече от 4 часа, ако се пази от директна слънчева светлина.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Parsabiv 2,5 mg инжекционен разтвор

Флакон за еднократна употреба (стъкло тип I) със запушалка (еластомер ламиниран с флуорополимер) и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, предпазващо от прах. Всеки флакон съдържа 0,5 ml инжекционен разтвор.

Parsabiv 5 mg инжекционен разтвор

Флакон за еднократна употреба (стъкло тип I) със запушалка (еластомер ламиниран с флуорополимер) и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, предпазващо от прах. Всеки флакон съдържа 1 ml инжекционен разтвор.

Parsabiv 10 mg инжекционен разтвор

Флакон за еднократна употреба (стъкло тип I) със запушалка (еластомер ламиниран с флуорополимер) и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, предпазващо от прах. Всеки флакон съдържа 2 ml инжекционен разтвор.

Опаковки по 1, 6, 12 и 42 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Amgen Europa B.V.
Minervum 7061
NL-4817 ZK Breda
Нидерландия

8. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Parsabiv 2,5 mg инжекционен разтвор

EU/1/16/1142/001 – 1 флакон
EU/1/16/1142/002 – 6 флакона
EU/1/16/1142/003 – 12 флакона
EU/1/16/1142/004 – 42 флакона

Parsabiv 5 mg инжекционен разтвор

EU/1/16/1142/005 – 1 флакон
EU/1/16/1142/006 – 6 флакона
EU/1/16/1142/007 – 12 флакона
EU/1/16/1142/008 – 42 флакона

Parsabiv 10 mg инжекционен разтвор

EU/1/16/1142/009 – 1 флакон
EU/1/16/1142/010 – 6 флакона
EU/1/16/1142/011 – 12 флакона
EU/1/16/1142/012 – 42 флакона

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 11 ноември 2016

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Нидерландия

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност

Изискванията за подаване на периодични актуализирани доклади за безопасност за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да подаде първия периодичен актуализиран доклад за безопасност за този продукт в срок от 6 месеца след разрешаването за употреба.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

ПУР трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parsabiv 2,5 mg инжекционен разтвор
етелкалцетид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 2,5 mg етелкалцетид (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, сукцинова киселина, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон (0,5 ml)

6 флакона (0,5 ml)

12 флакона (0,5 ml)

42 флакона (0,5 ml)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение

Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Parsabiv 2,5 mg инжекционен разтвор
етелкалцетид
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

0,5 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parsabiv 5 mg инжекционен разтвор
етелкалцетид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 5 mg етелкалцетид (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, сукцинова киселина, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон (1 ml)

6 флакона (1 ml)

12 флакона (1 ml)

42 флакона (1 ml)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.

Интравенозно приложение

Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА****16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Parsabiv 5 mg инжекционен разтвор
етелкалцетид
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

1 ml

6. ДРУГО

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

КАРТОНЕНА КУТИЯ

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Parsabiv 10 mg инжекционен разтвор
етелкалцетид

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 10 mg етелкалцетид (като хидрохлорид).

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Натриев хлорид, сукцинова киселина, вода за инжекции, хлороводородна киселина, натриев хидроксид.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Инжекционен разтвор

1 флакон (2 ml)

6 флакона (2 ml)

12 флакона (2 ml)

42 флакона (2 ml)

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Интравенозно приложение
Само за еднократна употреба.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да се съхранява в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕРА НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партиден №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОН

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Parsabiv 10 mg инжекционен разтвор
етелкалцетид
i.v.

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

EXP

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Lot

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

2 ml

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Parsabiv 2,5 mg инжекционен разтвор
Parsabiv 5 mg инжекционен разтвор
Parsabiv 10 mg инжекционен разтвор
етелкалцетид (etelcalcetide)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Parsabiv и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Parsabiv
3. Как да приемате Parsabiv
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Parsabiv
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Parsabiv и за какво се използва

Parsabiv съдържа активното вещество етелкалцетид, което намалява нивото на паратиреоидния хормон, известен като ПТХ.

Parsabiv се използва за лечение на вторичен хиперпаратиреоидизъм при пациенти със сериозно бъбречно заболяване, които се нуждаят от хемодиализа за изчистване на кръвта от отпадъчни продукти.

При вторичен хиперпаратиреоидизъм се произвежда прекалено голямо количество ПТХ от парациотовидните жлези (четири малки жлези, разположени в областта на шията). „Вторичен“ означава, че хиперпаратиреоидизмът е причинен от друго заболяване, напр. бъбречно заболяване. Вторичният хиперпаратиреоидизъм може да причини загуба на калций от костите, което да доведе до болки в костите и счупвания, проблеми с кръвта и съдовете на сърцето. Чрез контролиране на нивото на ПТХ, Parsabiv помага да се контролира калция и фосфатите във Вашия организъм.

2. Какво трябва да знаете, преди да използвате Parsabiv

Не използвайте Parsabiv, ако сте алергични към етелкалцетид или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).

Не използвайте Parsabiv, ако имате много ниско ниво на калций в кръвта. Вашият лекар ще следи нивото на калций в кръвта Ви.

Предупреждения и предпазни мерки

Преди да Ви се приложи Parsabiv, кажете на Вашия лекар, ако имате или някога сте имали:

- проблеми със сърцето, като сърдечна недостатъчност или аритмии (нарушен сърдечен ритъм);
- гърчове (припадъци или конвулсии).

Parsabiv намалява нивото на калций. Моля, кажете на Вашия лекар, ако имате спазми, потрепвания или крампи в мускулите, или изтръпване и мравучкане в пръстите на ръцете и краката, или около устата, или гърчове, объркване или загуба на съзнание, докато се лекувате с Parsabiv.

Ниското ниво на калций може да доведе до нарушения на сърдечния ритъм. Кажете на Вашия лекар, ако получите необичайно бързо или силно биене на сърцето, ако имате проблеми със сърдечния ритъм или сърдечна недостатъчност, или ако приемате лекарства, които могат да причинят нарушения на сърдечния ритъм, докато приемате Parsabiv. За допълнителна информация вижте точка 4.

Много ниското ниво на ПТХ за продължителни периоди от време може да доведе до един вид необичайна костна структура, известна като адинамична кост, която може да бъде диагностицирана само чрез биопсия. Нивото на ПТХ при Вас ще се наблюдава по време на лечението с Parsabiv и дозата Parsabiv може да се намали, ако нивото на ПТХ стане много ниско.

Деца и юноши

Не е известно дали Parsabiv е безопасен и ефективен при деца на възраст под 18 години, тъй като не е проучван при тези пациенти.

Други лекарства и Parsabiv

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства, особено синакалцет или други лекарства, които намаляват серумния калций.

Не трябва да приемате Parsabiv едновременно със синакалцет.

Бременност и кърмене

Parsabiv не е изследван при бременни жени. Не е известно дали Parsabiv може да увреди плода. Ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар, преди употребата на Parsabiv. Вие и Вашият лекар трябва да решите дали трябва да използвате Parsabiv.

Не е известно дали Parsabiv може да премине в кърмата. Кажете на Вашия лекар, ако кърмите, или възнамерявате да кърмите. Вашият лекар ще ви помогне да решите дали да спрете кърменето, или да спрете приема на Parsabiv, като се има предвид ползата от кърменето за бебето и ползата от Parsabiv за майката.

Шофиране и работа с машини

Parsabiv не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини. Въпреки това, някои симптоми на ниско ниво на калций (като припадъци или гърчове) могат да повлияят на способността Ви за шофиране и работа с машини.

Важна информация за някои от съставките на Parsabiv

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на флакон, т.е. практически не съдържа натрий.

3. Как да приемате Parsabiv

Препоръчителната начална доза Parsabiv е 5 mg. Тя ще бъде приложена от лекар или медицинска сестра в края на Вашето хемодиализно лечение чрез тръбата (кръвна линия), която Ви свързва с апарата за хемодиализа. Parsabiv ще се прилага 3 пъти седмично. Дозата може да се увеличи до 15 mg, или да се намали до 2,5 mg в зависимост от Вашето повлияване.

Може да се наложи да приемате калций и добавки с витамин D, докато се лекувате с Parsabiv. Вашият лекар ще обсъди това с Вас.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или медицинска сестра.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Ако започнете да усещате изтръпване или мравучкане около устата или в крайниците, мускулни болки или крампи и гърчове (припадъци), трябва да уведомите Вашия лекар незабавно. Това може да са признаци, че нивото на калций при Вас е твърде ниско (хипокалциемия).

Много чести: могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- гадене
- повръщане
- диария
- мускулни спазми
- ниско ниво на калций в кръвта без симптоми

Чести: могат да засегнат до 1 на 10 души

- ниско ниво на калций в кръвта със симптоми като изтръпване около устата или в крайниците, мускулни болки или крампи и гърчове (припадъци)
- високо ниво на калий в кръвта
- ниско ниво на фосфати в кръвта
- главоболие
- усещане за мравучкане или изтръпване
- влошаване на сърдечна недостатъчност
- нарушения в електрическата активност на сърцето, наблюдавани като удължаване на QT-интервала в електрокардиограмата
- ниско кръвно налягане
- мускулна болка

Има съобщения за алергични реакции (включително анафилактични реакции).

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или медицинска сестра. Това включва всички възможни, неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване](#), посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Parsabiv

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка след „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

След изваждане от хладилника:

- Parsabiv е стабилен в продължение на максимум 7 поредни дни, ако се съхранява в оригиналната картонена опаковка. Не се изискват специални температурни условия на съхранение.
- След изваждане от оригиналната картонена опаковка, Parsabiv е стабилен в продължение на не повече от 4 часа, ако се пази от директна слънчева светлина.

Не използвайте това лекарство, ако забележите, че има частици или промяна в цвета.

Само за еднократна употреба.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Parsabiv

- Активното вещество е етелкалцетид.
Parsabiv 2,5 mg инжекционен разтвор: всеки флакон съдържа 2,5 mg етелкалцетид в 0,5 ml разтвор (5 mg/ml).
Parsabiv 5 mg инжекционен разтвор: всеки флакон съдържа 5 mg етелкалцетид в 1 ml разтвор (5 mg/ml).
Parsabiv 10 mg инжекционен разтвор: всеки флакон съдържа 10 mg етелкалцетид в 2 ml разтвор (5 mg/ml).
- Другите съставки са: натриев хлорид, сукцинова киселина, вода за инжекции, хлороводородна киселина и натриев хидроксид.

Как изглежда Parsabiv и какво съдържа опаковката

Parsabiv е бистра и безцветна течност.

Parsabiv е инжекционен разтвор във флакон.

Опаковки по 1, 6, 12 и 42 флакона.

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

Притежател на разрешението за употреба и производител

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

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

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

Дата на последно преразглеждане на листовката

Други източници на информация

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА НА
РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъния доклад на PRAC относно ПАДБ за етелкалцетид, научните заключения на CHMP са, както следва:

При кумулативния преглед на данни от постмаркетингови източници (считано от 10 ноември 2017 г.) са идентифицирани общо 55 реакции на свръхчувствителност и такива на мястото на инфузията. От тези случаи седем са сериозни, включително един случай с летален изход. При два от сериозните случаи анафилактичната реакция и подуването на лицето възникват след прилагането на първата доза етелкалцетид. Въз основа на наличните данни и като се вземе предвид, че активното вещество е пептид, причинно-следствената връзка между реакциите на свръхчувствителност и етелкалцетид се счита за вероятна.

CHMP се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за етелкалцетид CHMP счита, че съотношението полза/риск за лекарствения(ите) продукт(и), съдържащ(и) етелкалцетид, е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

CHMP препоръчва промяна на условията на разрешението(ята) за употреба.