

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Parsabiv 2,5 mg injekční roztok
Parsabiv 5 mg injekční roztok
Parsabiv 10 mg injekční roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Parsabiv 2,5 mg injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje etelcalcetidum 2,5 mg (jako etelcalcetidi hydrochloridum) v 0,5 ml roztoku.
Jeden ml obsahuje etelcalcetidum 5 mg.

Parsabiv 5 mg injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje etelcalcetidum 5 mg (jako etelcalcetidi hydrochloridum) v 1 ml roztoku.
Jeden ml obsahuje etelcalcetidum 5 mg.

Parsabiv 10 mg injekční roztok

Jedna injekční lahvička obsahuje etelcalcetidum 10 mg (jako etelcalcetidi hydrochloridum) ve 2 ml roztoku.
Jeden ml obsahuje etelcalcetidum 5 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Injekční roztok.

Čirý bezbarvý roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Parsabiv je indikován k léčbě sekundární hyperparatyreózy (SHPT) u dospělých pacientů s chronickým onemocněním ledvin na hemodialyzační léčbě.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Doporučená úvodní dávka etelcalcetidu je 5 mg podaných v bolusové injekci 3x týdně. Před podáním první dávky přípravku Parsabiv, před zvýšením dávky nebo před znovuzahájením léčby po vysazení dávky má být korigovaná hladina sérového kalcia na dolní hranici normálního rozmezí nebo vyšší

(viz rovněž úpravy dávky na základě hladin sérového kalcia). Parsabiv se nemá podávat častěji než 3x týdně.

Titrace dávky

Parsabiv se má titrovat tak, aby byly dávky individualizovány mezi 2,5 mg a 15 mg. Dávka se může zvyšovat po 2,5 mg nebo 5 mg ne častěji než každé 4 týdny na maximální dávku 15 mg 3x týdně s cílem dosáhnout požadované cílové hodnoty parathormonu (PTH).

Úpravy dávek podle hladin PTH

PTH se má stanovit za 4 týdny od zahájení léčby nebo úpravy dávky a přibližně každé 1-3 měsíce během udržovací léčby. Úprava dávky může být nezbytná kdykoliv během léčby, včetně udržovací fáze.

Je-li hladina PTH nižší než 100 pg/ml (10,6 pmol/l), dávka se má snížit nebo dočasně ukončit. Pokud se po snížení dávky hladina PTH nevrátí na hodnoty >100 pg/ml, podání této dávky se má ukončit. U pacientů, u nichž bylo podání dávky ukončeno, se má podávání přípravku Parsabiv opět zahájit nižší dávkou, jakmile se hladina PTH navrátí na hodnoty >150 pg/ml (15,9 pmol/l) a korigovaná hladina sérového kalcia (cCa) před dialýzou je $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l). Jestliže poslední podaná dávka pacientovi byla 2,5 mg, může se podávání přípravku Parsabiv opět zahájit dávkou 2,5 mg v případě, že hladina PTH je >300 pg/ml (31,8 pmol/l) a poslední korigovaná hladina sérového kalcia (cCa) před dialýzou je $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

Další doporučení ohledně léčby nízké hladiny kalcia jsou uvedena níže v tabulce.

Parsabiv se může používat jako součást terapeutického režimu včetně vazačů fosfátů a/nebo sterolů vitamínu D (viz bod 5.1).

Vynechané dávky

Jestliže se pravidelně plánovaná hemodialýza vynechá, vynechané dávky se nepodají. Parsabiv se má podat při další hemodialýze ve stejné dávce. Jestliže se dávky vynechají po delší dobu než 2 týdny, potom se Parsabiv má podat v dávce 5 mg (nebo 2,5 mg, pokud to byla poslední dávka podaná pacientovi) a poté titrovat, až se dosáhne požadované hladiny PTH.

Úpravy dávky na základě hladin sérového kalcia

Sérové kalcium se má měřit během prvního týdne po zahájení léčby nebo úpravě dávky přípravku Parsabiv. Jakmile byla u daného pacienta stanovena udržovací dávka, korigované sérové kalcium se má měřit přibližně každé 4 týdny. V klinických studiích byly hladiny celkového sérového kalcia měřeny modulárními analyzátory firmy Roche. Dolní hranice normálního rozpětí korigovaného sérového kalcia byla 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Jiné laboratorní analýzy mohou mít rozdílnou dolní hranici normálního rozpětí.

V případě, že dojde ke klinicky významnému poklesu hladin korigovaného sérového kalcia pod dolní hranici normálního rozpětí a/nebo se vyskytnou symptomy hypokalcemie, doporučuje se následující postup:

Hodnota korigovaného sérového kalcia nebo klinické symptomy hypokalcemie*:	Doporučení
<8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) a ≥7,5 mg/dl (1,88 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Pokud je to klinicky indikované: <ul style="list-style-type: none"> - Zahajte nebo zvyšte suplementaci kalcia, vazačů fosfátů obsahujících kalcium a/anebo sterolů vitamínu D. - Zvyšte koncentraci kalcia v dialyzátu. - Zvažte snížení dávky přípravku Parsabiv.
<7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) nebo symptomy hypokalcemie	<ul style="list-style-type: none"> • Zastavte podávání přípravku Parsabiv, dokud se nedosáhne hladiny korigovaného kalcia ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) a symptomy hypokalcemie (pokud jsou přítomny) odezněly. • Pokud je to klinicky indikované: <ul style="list-style-type: none"> - Zahajte nebo zvyšte suplementaci kalcia, vazačů fosfátů obsahujících kalcium a/anebo sterolů vitamínu D. - Zvyšte koncentraci kalcia v dialyzátu. • Zahajte opět léčbu přípravkem Parsabiv dávkou o 5 mg nižší než byla poslední podaná dávka. Pokud poslední podaná dávka pacientovi byla 2,5 mg nebo 5 mg, zahajte léčbu dávkou 2,5 mg, jakmile jsou korigované hladiny kalcia ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) a symptomy hypokalcemie (pokud jsou přítomny) odezněly.

* Celkové kalcium se měřilo modulárním analyzátozem firmy Roche. Pro hladiny albuminu < 4,0 g/dl cCa (mg/dl) = celkové kalcium (mg/dl) + (4 – albumin [g/dl])*0,8.

Převedení z cinakalcetu na Parsabiv

Léčba přípravkem Parsabiv má být zahájena nejdříve 7 dní po poslední dávce cinakalcetu a pokud je korigované sérové kalcium na dolní hranici normálních hodnot nebo vyšší (viz bod 5.1).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost etelkalcetidu u dětí a dospívajících osob mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Starší nemocní

Doporučené dávkování u starších pacientů je stejné jako u dospělých pacientů.

Způsob podání

Parsabiv se nemá ředit.

Parenterální léčivé přípravky se před podáním mají prohlédnout na přítomnost částic a změnu barvy.

Parsabiv se podává žilní linkou v dialyzačním okruhu na konci hemodialyzační léčby během zpětného proplachu přístroje nebo intravenózně po zpětném proplachu přístroje. Pokud se podává během zpětného proplachu, má se po injekci podat minimálně 150 ml objemu zpětného proplachu. Pokud byl zpětný proplach dokončen a Parsabiv nebyl podán, může se pak podat intravenózně a poté se podá minimálně 10 ml proplachovacího fyziologického roztoku.

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Léčba přípravkem Parsabiv nemá být zahájena, pokud je hladina korigovaného sérového kalcia nižší než je dolní hranice normálního rozpětí (viz body 4.2 a 4.4).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypokalcemie

Léčba přípravkem Parsabiv nemá být zahájena, pokud je hladina korigovaného sérového kalcia nižší než je dolní hranice normálního rozpětí (viz bod 4.3).

K možným projevům hypokalcemie patří parestezie, myalgie, svalové spazmy a záchvaty.

Jelikož etelkalcetid snižuje sérové kalcium, má být pacientům doporučeno, aby při výskytu symptomů hypokalcemie vyhledali lékařskou pomoc a pacienti mají být monitorováni na výskyt hypokalcemie (viz bod 4.2). Hladiny sérového kalcia se mají měřit před zahájením léčby, týden po jejím zahájení nebo úpravě dávky přípravku Parsabiv a každé 4 týdny během léčby. V případě, že dojde ke klinicky významnému poklesu hladin korigovaného sérového kalcia, je třeba učinit opatření na jejich zvýšení (viz bod 4.2).

Komorová arytmie a prodloužení QT intervalu sekundárně při hypokalcemii

Pokles sérového kalcia může prodloužit QT interval, což může mít potenciálně za následek komorovou arytmii (viz bod 4.8). Hladiny sérového kalcia se mají pečlivě sledovat u pacientů léčených přípravkem Parsabiv s vrozeným syndromem dlouhého QT intervalu, anamnézou prodloužení QT intervalu, rodinnou anamnézou syndromu dlouhého QT intervalu nebo náhlé srdeční smrti a jiných stavů s predispozicí k prodloužení QT intervalu a komorové arytmii.

Křečové stavy

Při významném snížení hladin sérového kalcia může být snížený prahový limit pro vznik křečí. U pacientů s anamnézou konvulzní poruchy léčených přípravkem Parsabiv se mají pečlivě sledovat hladiny sérového kalcia.

Zhoršení srdečního selhání

Při významném snížení hladiny sérového kalcia může dojít ke snížení výkonnosti myokardu, hypotenzi a městnavému srdečnímu selhání. U pacientů s anamnézou městnavého srdečního selhání léčených přípravkem Parsabiv se mají pečlivě sledovat hladiny sérového kalcia (viz bod 4.2), protože tato léčba může být spojena se snížením hladin sérového kalcia.

Souběžné podávání s jinými léčivými přípravky

Parsabiv se podává s opatrností u pacientů, kteří jsou léčeni jinými léčivými přípravky, o nichž je známo, že snižují sérové kalcium. Je nutné pečlivě sledovat sérové kalcium (viz bod 4.5).

Pacienti léčení přípravkem Parsabiv nemají dostávat cinakalcet. Souběžné podávání může mít za následek těžkou hypokalcemii.

Adynamická kost

Adynamická kost se může rozvinout, pokud jsou hladiny PTH chronicky potlačeny pod 100 pg/ml. Jestliže hladiny PTH poklesnou pod doporučené cílové rozmezí, dávka sterolů vitamínu D a/nebo

přípravku Parsabiv má být snížena nebo má být léčba vysazena. Po vysazení lze léčbu obnovit nižší dávkou tak, aby hladina PTH se udržovala v cílovém rozmezí (viz bod 4.2).

Imunogenita

V klinických studiích mělo pozitivní testy na vazebné protilátky 7,1 % pacientů se SHPT léčených přípravkem Parsabiv po dobu až 6 měsíců. 80,3 % z nich mělo již předtím přítomné protilátky. Nebyly zjištěny žádné důkazy o změněném farmakokinetickém profilu, klinické odpovědi nebo bezpečnostním profilu v souvislosti s již přítomnými nebo rozvinutými protilátkami proti etelkalcetidu. Je-li podezření na tvorbu protilátek proti etelkalcetidu s klinicky významným účinkem, je třeba kontaktovat držitele rozhodnutí o registraci a probrat s ním možnosti vyšetření protilátek. Kontaktní informace jsou uvedeny v bodě 6 příbalové informace.

Pomocné látky se známým účinkem

Parsabiv obsahuje méně než 1 mmol sodíku v injekční lahvičce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí. Neexistuje známé riziko farmakokinetické interakce s etelkalcetidem.

In vitro etelkalcetid neinhiboval ani neindukoval enzymy CYP450 a sám nebyl substrátem pro metabolismus enzymy CYP450. *In vitro* etelkalcetid nebyl substrátem odtoku a absorpce transportních proteinů a nebyl inhibítorem běžných transportních proteinů.

Souběžné podávání jiných léčivých přípravků, o nichž je známo, že snižují sérové kalcium a přípravku Parsabiv může mít za následek zvýšené riziko hypokalcemie (viz bod 4.4). Pacienti léčení přípravkem Parsabiv nemají dostávat cinakalcet (viz bod 4.4).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

K dispozici nejsou žádné nebo jen omezené údaje o podávání etelkalcetidu těhotným ženám. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky z hlediska reprodukční toxicity (viz bod 5.3). Jako bezpečnostní opatření je vhodnější nepoužívat Parsabiv během těhotenství.

Kojení

Není známo, zda je etelkalcetid u člověka přítomen v mateřském mléce. Dostupné údaje u potkanů ukázaly, že se etelkalcetid vylučuje do mléka (viz bod 5.3).

Riziko pro kojené novorozence/kojence nelze vyloučit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/zdržet se podávání přípravku Parsabiv.

Fertilita

Nejsou k dispozici klinické údaje týkající se účinku etelkalcetidu na fertilitu u člověka. Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky z hlediska fertility (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Parsabiv nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně, určité potenciální projevy hypokalcemie mohou ovlivnit schopnost řídit a obsluhovat stroje (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Velmi časté nežádoucí účinky přípravku Parsabiv jsou pokles sérového kalcia, svalové spasmy, průjem, nauzea a zvracení. U většiny pacientů byly mírné až středně těžké a svou povahou byly přechodné. Vysazení léčby z důvodů nežádoucích účinků bylo zejména pro nízkou hladinu sérového kalcia, nauzeu a zvracení.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky jsou uvedeny níže za použití konvenčního dělení: velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10000$ až $< 1/1000$); velmi vzácné ($< 1/10000$).

Tab. 1. Nežádoucí účinky v kontrolovaných klinických studiích a zkušenosti po uvedení na trh

Třída orgánových systémů podle MedDRA	Kategorie frekvence	Nežádoucí účinky
Poruchy imunitního systému	Není známo	Hypersenzitivní reakce (včetně anafylaxe)
Poruchy metabolismu a výživy	Velmi časté	Pokles sérového kalcia ^{1, 4}
	Časté	Hypokalcemie ^{1, 5} Hyperkalemie ² Hypofosfatemie
Poruchy nervového systému	Časté	Bolest hlavy Parestézie ³
Srdeční poruchy	Časté	Zhoršení srdečního selhání ¹ Prodloužení QT intervalu ¹
Cévní poruchy	Časté	Hypotenze
Gastrointestinální poruchy	Velmi časté	Nauzea Zvracení Průjem
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	Velmi časté	Svalové spasmy
	Časté	Myalgie

¹ Viz bod s popisem vybraných nežádoucích účinků.

² Hyperkalemie obsahuje preferované termíny jako hyperkalemie a zvýšení hladiny draslíku v krvi.

³ Parestézie zahrnuje preferované termíny jako parestézie a hypestézie.

⁴ Asymptomatické snížení hladiny kalcia pod 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) nebo klinicky významné asymptomatické snížení sérového korigovaného kalcia mezi 7,5 a < 8,3 mg/dl (1,88 mmol/l a < 2,08 mmol/l) (které vyžaduje léčbu).

⁵ Symptomatické snížení sérového korigovaného kalcia < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hypokalcemie

Většina příhod asymptomatického poklesu hladiny vápníku v krvi a symptomatické hypokalcemie byla mírná nebo středně těžká. V kombinovaných placebem kontrolovaných studiích, ve skupině s přípravkem Parsabiv došlo u vyššího podílu pacientů v porovnání s placebovou skupinou alespoň jedenkrát k rozvoji hladiny sérového korigovaného kalcia < 7,0 mg/dl (1,75 mmol/l) (7,6 % při podávání přípravku Parsabiv a 3,1 % při podávání placeba), < 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) (27,1 % při podávání přípravku Parsabiv a 5,5 % při podávání placeba) a < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) (78,6 % při podávání přípravku Parsabiv a 19,4 % při podávání placeba). V těchto studiích 1 % pacientů ve skupině s přípravkem Parsabiv a 0 % pacientů v placebové skupině vysadilo léčbu z důvodu nežádoucí

příhody nízké hladiny sérového vápníku. Pro další informace ohledně potenciálních projevů hypokalcemie a sledování hladin sérového kalcia odkazujeme na body 4.4 a 4.2.

Prodloužení QT intervalu sekundárně při hypokalcemii

V kombinovaných placebem kontrolovaných studiích byl u vyššího procenta pacientů ve skupině s přípravkem Parsabiv v porovnání s placebovou skupinou pozorován maximální vzestup > 60 ms QTcF intervalu ve srovnání s výchozím stavem (1,2 % ve skupině s přípravkem Parsabiv a 0 % u placebové skupiny). U pacientů před dialýzou byl výskyt maximální hodnoty QTcF intervalu > 500 ms 4,8 % ve skupině s přípravkem Parsabiv a 1,9 % v placebové skupině.

Zhoršení srdečního selhání

V kombinovaných placebem kontrolovaných studiích byl výskyt adjudikovaných příhod srdečního selhání vyžadujících hospitalizaci 2,2 % u pacientů ve skupině s přípravkem Parsabiv v porovnání s 1,2 % v placebové skupině.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

Předávkování etelkalcetidem může vést k hypokalcemii s klinickými symptomy nebo bez nich a může vyžadovat léčbu. V případě předávkování se má zkontrolovat sérový vápník a pacienti mají být sledováni na přítomnost symptomů hypokalcemie (viz bod 4.4) a mají být přijata příslušná opatření (viz bod 4.2). I když se Parsabiv dá odstranit dialýzou, hemodialýza nebyla studovaná jako léčba předávkování. V klinických studiích byly u pacientů na hemodialýze bezpečně podávány jednotlivé dávky až do 60 mg a opakované dávky až do dávky 22,5 mg 3x týdně na konci dialýzy.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Léčiva ovlivňující homeostázu vápníku, antiparatyroidální látky. ATC kód: H05BX04

Mechanismus účinku

Receptor pro kalcium na povrchu hlavních buněk přístítných tělísek je hlavním regulátorem sekrece PTH. Etelkalcetid je syntetické peptidové kalcimimetikum, které snižuje sekreci PTH vazbou a aktivací kalciového receptoru. Pokles PTH je doprovázen souběžným poklesem hladiny kalcia a fosforu v séru.

Farmakodynamické účinky

Po jednorázovém podání bolusu 5 mg etelkacetidu poklesly hladiny PTH rychle během 30 minut po podání dávky a k maximálnímu poklesu došlo za 1 hodinu před návratem na výchozí hodnoty. Rozsah a trvání snížení hladiny PTH roste s rostoucí dávkou. Snížení hladin PTH u hemodialyzovaných pacientů korelovalo s plazmatickými koncentracemi etelkacetidu. Účinek na snížení hladin PTH přetrvával během šestiměsíčního dávkovacího období, když byl etelkalcetid podáván v intravenózním bolusu 3x týdně.

Klinická účinnost a bezpečnost

Studie kontrolované placebem

U pacientů (n = 1023) se SHPT s CKD léčených hemodialýzou 3x týdně byly provedeny dvě 6měsíční dvojitě zaslepené, placebem kontrolované klinické studie. Pacienti dostávali Parsabiv nebo placebo v zahajovací dávce 5 mg 3x týdně na konci hemodialýzy a dávka léku byla titrována každé 4 týdny až do 17. týdne na maximální dávku 15 mg 3x týdně tak, aby byla dosažena cílová hladina PTH ≤ 300 pg/ml. Střední průměrné týdenní dávky přípravku Parsabiv během období hodnocení účinnosti byly 20,4 mg (6,8 mg na jedno podání). U pacientů s nižšími screeningovými hladinami PTH byly typicky potřebné nižší dávky (střední průměrné týdenní dávky u pacientů se screeningovými hladinami PTH < 600 pg/ml byly 15,0 mg, se screeningovými hladinami PTH 600 až ≤ 1000 pg/ml byly 21,4 mg a u pacientů se screeningovými hladinami PTH > 1000 pg/ml byly střední průměrné týdenní dávky 27,1 mg). Pacienti byli udržováni na koncentraci kalcia v dialyzátu $\geq 2,25$ mekv/l.

Primární cílový parametr v každé studii byl podíl pacientů s $> 30\%$ snížením PTH oproti výchozí hodnotě během období hodnocení účinnosti (definovaného jako 20. až 27. týden včetně). Sekundární cílové parametry představovaly podíl pacientů s průměrnou hladinou PTH ≤ 300 pg/ml během období hodnocení účinnosti a procentuální změna oproti výchozí hodnotě během období hodnocení účinnosti u PTH, sérového cCa, fosforu a součinu sérového kalcia a fosforu (Ca x P).

Demografické a výchozí charakteristiky obou skupin byly v každé studii obdobné. Průměrný věk pacientů v těchto dvou studiích byl 58,2 let (rozptyl 21 – 93 let). Průměrné (SE) výchozí koncentrace PTH v těchto dvou studiích byly 846,9 (21,8) pg/ml ve skupině s přípravkem Parsabiv a 835,9 (21,0) pg/ml v placebové skupině, přičemž zhruba 21 % subjektů zařazených v obou studiích mělo výchozí PTH > 1000 pg/ml. Průměrná délka hemodialyzační léčby před zařazením do studie byla 5,4 let a 68 % pacientů dostávalo při zahájení studie steroly vitamínu D a 83 % dostávalo vazače fosfátů.

Obě studie prokázaly, že Parsabiv snížil PTH při snížení hladin kalcia, fosforu a Ca x P. Výsledky všech primárních a sekundárních cílových parametrů byly statisticky významné a byly konzistentní v obou studiích (viz tabulka 2).

Tab. 2. Účinky přípravku Parsabiv na PTH, korigované celkové hladiny sérového vápníku, fosforu a Ca x P v 6měsíčních placebem kontrolovaných studiích

	Studie 1		Studie 2	
	Parsabiv (N = 254)	Placebo (N = 254)	Parsabiv (N = 255)	Placebo (N = 260)
PTH				
Pacienti s $> 30\%$ snížením PTH během období hodnocení účinnosti, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
Pacienti s PTH ≤ 300 pg/ml během období hodnocení účinnosti, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
Průměrná procentuální změna během období hodnocení účinnosti, % (SE)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)
Korigovaná celková hladina sérového vápníku				
Průměrná procentuální změna během období hodnocení účinnosti, % (SE)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Fosfor				
Průměrná procentuální změna během období hodnocení účinnosti, % (SE)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)
Ca x P				
Průměrná procentuální změna během období hodnocení účinnosti, % (SE)	-14,34 (2,06) ^a	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) ^a	-1,06 (1,42)

^a p < 0,001 oproti placebu

^b p = 0,003 oproti placebu

Parsabiv snižoval PTH bez ohledu na výchozí hodnotu PTH, trvání dialýzy a bez ohledu, zda pacienti užívali steroly vitamínu D nebo nikoliv. U pacientů s nižšími screeningovými hladinami PTH byla větší pravděpodobnost dosažení PTH \leq 300 pg/ml během období hodnocení účinnosti.

Parsabiv vedl na konci studie (týden 27) ke snížení markerů kostního metabolismu (kostní alkalická fosfatáza a kolagen c-telopeptid typ I) a fibroblastového růstového faktoru 23 (exploratorní cílové parametry) v porovnání s placebem.

Aktivně kontrolované studie

6měsíční dvojité zaslepená aktivně kontrolovaná studie porovnávala účinnost a bezpečnost přípravku Parsabiv a cinakalcetu u 683 pacientů se SHPT při CKD léčených hemodialýzou. Dávkovací režim přípravku Parsabiv byl obdobný jako v placebem kontrolovaných studiích (úvodní dávka 5 mg titrována každé 4 týdny se zvýšením o 2,5 mg až 5 mg na maximální dávku 15 mg 3krát týdně). Úvodní dávka cinakalcetu byla 30 mg denně a byla titrována každé 4 týdny se zvýšením o 30 mg nebo 60 mg při poslední titraci na maximální dávku 180 mg denně podle informací pro preskripci cinakalcetu. Střední průměrná týdenní dávka přípravku Parsabiv během období hodnocení účinnosti byla 15,0 mg (5,0 mg na jedno podání) a u cinakalcetu byla 360,0 mg (51,4 mg na jedno podání). Primárním cílovým parametrem byla non-inferiorita u podílu pacientů, kteří dosáhli více než 30% snížení průměrné hladiny PTH oproti výchozí hodnotě během období hodnocení účinnosti (20.-27. týden). Hlavními sekundárními cílovými parametry byly podíl pacientů, u kterých bylo dosaženo $>50\%$ a $>30\%$ snížení průměrné hladiny PTH oproti výchozí hodnotě během období hodnocení účinnosti a průměrný počet dní s výskytem zvracení nebo nauzey týdně v prvních 8 týdnech. Tyto parametry byly sekvenčně testovány na superioritu. Průměrná (SE) výchozí hladina PTH byla 1092,12 (33,8) pg/ml ve skupině s přípravkem Parsabiv a 1138,71 (38,2) pg/ml ve skupině s cinakalcetem. Demografické a další výchozí charakteristiky byly obdobné jako v placebem kontrolovaných studiích.

Parsabiv byl non-inferiorní vůči cinakalcetu u primárního cílového parametru a byl superiorní vůči cinakalcetu u sekundárního cílového parametru podílu pacientů, kteří dosáhli $>30\%$ snížení průměrné hladiny PTH oproti výchozí hodnotě během období hodnocení účinnosti (68,2 % při léčbě přípravkem Parsabiv oproti 57,7 % při léčbě cinakalcetem; $p = 0,004$) a u podílu pacientů, kteří dosáhli $> 50\%$ snížení průměrné hladiny PTH oproti výchozí hodnotě během období hodnocení účinnosti (52,4 % při léčbě přípravkem Parsabiv oproti 40,2 % při léčbě cinakalcetem; $p = 0,001$). Statisticky významný rozdíl mezi dvěma skupinami nebyl pozorován u sekundárního cílového parametru hodnotícího průměrný počet dní s výskytem zvracení nebo nauzey týdně v prvních 8 týdnech.

Studie převedení na jiný lék

Výsledky studie, která hodnotila změny korigované celkové hladiny sérového vápníku při převedení pacientů z cinakalcetu na Parsabiv prokázala, že léčba přípravkem Parsabiv úvodní dávkou 5 mg mohla být bezpečně zahájena po 7 dnech od vysazení cinakalcetu, pokud korigovaná hladina sérového kalcia byla $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

Otevřená prodloužená studie

Po výše popsáných placebem kontrolovaných studiích s převedením na jiný lék byla provedena 52týdenní prodloužená studie s jedním ramenem s cílem charakterizovat dlouhodobou bezpečnost a účinnost přípravku Parsabiv u 891 pacientů se SHPT při CKD na hemodialýze. Všechny subjekty dostávaly Parsabiv v úvodní dávce 5 mg 3x týdně. Dávka přípravku Parsabiv mohla být titrována v 5., 9., 17., 25., 33., 41. a 49. týdně na maximální dávku 15 mg k dosažení cílové hladiny PTH ≤ 300 pg/ml při udržení korigovaných koncentrací sérového kalcia.

Na konci 52 týdnů nebyly při používání přípravku Parsabiv zjištěny žádné nové bezpečnostní nálezy a bylo prokázáno udržení léčebného efektu, což se projevilo poklesem hladiny PTH před dialýzou o více než 30 % oproti výchozí hodnotě u 2/3 pacientů. Kromě toho Parsabiv snížil hladinu PTH před

dialýzou na ≤ 300 pg/ml u více než 50 % pacientů a snížil průměrné hodnoty PTH, cCa, cCa x P a fosfátu oproti výchozí hodnotě.

Pediatrická populace

Evropská léková agentura odložila povinnost předložit výsledky studií s přípravkem Parsabiv u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě hyperparatyreózy (pro informace o pediatrickém použití viz bod 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribuce

U populačního farmakokinetického modelu činil distribuční objem v ustáleném stavu přibližně 796 l. Etelkalcedid se váže především na plazmatický albumin reverzibilní kovalentní vazbou. Nevalentní vazba etelkalcedidu na plazmatické bílkoviny je nízká s poměrem nevázané frakce 0,53. Poměr koncentrací [^{14}C]-etelkalcedidu v krvi a plazmě je přibližně 0,6.

Biotransformace

Etelkalcedid není metabolizován enzymy CYP450. Biotransformace etelkalcedidu v krvi probíhá reverzibilní výměnou disulfidu s endogenními thioley převážně na formu konjugátu se sérovým albuminem. Plazmatická expozice produktů biotransformace byla přibližně 5x vyšší než expozice etelkalcedidu a jejich průběh koncentrace-čas je paralelní průběhu u etelkalcedidu. Převažující produkt biotransformace (vazba na albumin) byl *in vitro* minimálně aktivní.

Eliminace

Efektivní poločas po intravenózním podání 3krát týdně na konci hemodialyzační procedury činil 3 až 5 dní. Etelkalcedid se rychle vylučuje u subjektů s normální funkcí ledvin, zatímco u pacientů s CKD vyžadujících hemodialýzu se vylučoval převážně hemodialýzou. Etelkalcedid se efektivně odstraní při hodnotě clearance hemodialýzy 7,66 l/hod. Po jednorázové dávce radioaktivně značeného etelkalcedidu u pacientů s CKD se sekundární hyperparatyreózou léčených hemodialýzou se během 175denního období sběru přibližně 60 % podaného [^{14}C]-etelkalcedidu dostalo zpět do dialyzátu a přibližně 7 % se objevilo v moči a stolici. Variabilita systémové clearance mezi subjekty u populace pacientů je přibližně 70 %.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika etelkalcedidu je lineární a nemění se v čase po podání jednorázových (5-60 mg) a opakovaných intravenózních dávek (2,5-20 mg) u pacientů s CKD se sekundární hyperparatyreózou léčených hemodialýzou. Při podávání 3x týdně intravenózně na konci každé 3-4hodinové hemodialyzační procedury u pacientů s CKD dosáhly plazmatické hladiny etelkalcedidu přibližně ustálený stav 4 týdny po podávání při pozorovaném dvoj- až trojnásobném poměru akumulace.

Porucha funkce ledvin

Nebyly provedeny žádné specifické farmakokinetické studie u pacientů s mírnou až těžkou poruchou funkce ledvin. Farmakokinetika etelkalcedidu byla popsána u pacientů s CKD léčených hemodialýzou. Etelkalcedid je určený pro pacienty s CKD léčených hemodialýzou.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyla provedena žádná specifická studie.

Tělesná hmotnost, pohlaví, věk, rasa

U dospělých studovaných pacientů nebyly pozorovány farmakokinetické rozdíly týkající se tělesné hmotnosti, pohlaví, věku nebo rasy.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Předpokládaný farmakologický efekt snížené hladiny PTH a vápníku v krvi byl pozorován ve studiích na zvířatech při klinických hladinách expozice. Při klinických hladinách expozice byl pozorovaný pokles hladiny sérového kalcia spolu s třesem, křečemi a nálezy souvisejícími se stresem. Všechny tyto účinky byly reverzibilní po ukončení léčby.

Etelkalcetid byl mutagenní u některých kmenů bakterií (Ames), nebyl ale genotoxický při analýzách genotoxicity u savců prováděných *in vitro* i *in vivo*, a proto se nepovažuje za genotoxický u člověka. Ve studiích karcinogenicity prováděných na myších a potkanech nebyly zjištěny nádory v souvislosti s etelkalcetidem při dávkách představujících až 0,4násobek klinických hladin expozice.

Nebyl pozorován žádný efekt na samčí nebo samičí fertilitu při podávání etelkalcetidu potkanům v dávkách představujících až 1,8násobek klinických hladin expozice dosažených u pacientů léčených etelkalcetidem dávkami 15 mg 3x týdně.

U potkanů a králíků nebyl zjištěn účinek na embryofetální vývoj, když byli během organogeneze vystaveni dávkám 1,8-4,3x vyšším než jsou klinické hladiny expozice. Ve studii sledující prenatální a postnatální vývoj u potkanů bylo pozorováno minimální zvýšení perinatální mortality mládřat, opoždění vrhu mládřat a přechodné snížení postnatálního růstu v souvislosti s mateřskou toxicitou způsobenou hypokalcemií, třesem a snížením tělesné hmotnosti a konzumace potravy při dávkách představujících 1,8násobek klinických hladin expozice.

Studie u potkanů prokázaly, že [¹⁴C]-etelkalcetid se vylučoval do mléka v koncentracích obdobných koncentracím v plazmě.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Chlorid sodný
Kyselina jantarová
Voda pro injekci
Kyselina chlorovodíková (pro úpravu pH)
Hydroxid sodný (pro úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento léčivý přípravek nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po vyjmutí z chladničky:

- Parsabiv je stabilní maximálně 7 kumulativních dní, pokud je uchován v krabičce. Nejsou žádné speciální teplotní požadavky pro uchovávání.
- Po vyjmutí z krabičky je Parsabiv stabilní maximálně 4 hodiny, pokud je chráněn před přímým slunečním světlem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Parsabiv 2,5 mg injekční roztok

Injekční lahvička na jedno použití (ze skla třídy I) se zátkou (fluoropolymer laminovaný elastomerem) a hliníkový uzávěr s odtrhovacím ochranným víčkem. Jedna injekční lahvička obsahuje 0,5 ml injekčního roztoku.

Parsabiv 5 mg injekční roztok

Injekční lahvička na jedno použití (ze skla třídy I) se zátkou (fluoropolymer laminovaný elastomerem) a hliníkový uzávěr s odtrhovacím ochranným víčkem. Jedna injekční lahvička obsahuje 1 ml injekčního roztoku.

Parsabiv 10 mg injekční roztok

Injekční lahvička na jedno použití (ze skla třídy I) se zátkou (fluoropolymer laminovaný elastomerem) a hliníkový uzávěr s odtrhovacím ochranným víčkem. Jedna injekční lahvička obsahuje 2 ml injekčního roztoku.

Balení o velikosti 1, 6, 12 a 42 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Pouze pro jednorázové použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

Parsabiv 2,5 mg injekční roztok

EU/1/16/1142/001 - 1 injekční lahvička

EU/1/16/1142/002 - 6 injekčních lahviček

EU/1/16/1142/003 - 12 injekčních lahviček

EU/1/16/1142/004 - 42 injekčních lahviček

Parsabiv 5 mg injekční roztok

EU/1/16/1142/005 - 1 injekční lahvička

EU/1/16/1142/006 - 6 injekčních lahviček

EU/1/16/1142/007 - 12 injekčních lahviček

EU/1/16/1142/008 - 42 injekčních lahviček

Parsabiv 10 mg injekční roztok

EU/1/16/1142/009 - 1 injekční lahvička

EU/1/16/1142/010 - 6 injekčních lahviček

EU/1/16/1142/011 - 12 injekčních lahviček

EU/1/16/1142/012 - 42 injekčních lahviček

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 11. listopadu 2016

10. DATUM REVIZE TEXTU

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemsko

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgie

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

Držitel rozhodnutí o registraci předloží první pravidelně aktualizovanou zprávu o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek do 6 měsíců od jeho registrace.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Parsabiv 2,5 mg injekční roztok
etelcalcetidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje etelcalcetidum 2,5 mg (jako etelcalcetidi hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, kyselina jantarová, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

1 injekční lahvička (0,5 ml)

6 injekčních lahviček (0,5 ml)

12 injekčních lahviček (0,5 ml)

42 injekčních lahviček (0,5 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

Pouze na jedno použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Parsabiv 2,5 mg injekční roztok
etelcalcetidum
IV

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

0,5 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Parsabiv 5 mg injekční roztok
etelcalcetidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje etelcalcetidum 5 mg (jako etelcalcetidi hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, kyselina jantarová, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

1 injekční lahvička (1 ml)

6 injekčních lahviček (1 ml)

12 injekčních lahviček (1 ml)

42 injekčních lahviček (1 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

Pouze na jedno použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/16/1142/005

EU/1/16/1142/006

EU/1/16/1142/007

EU/1/16/1142/008

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Parsabiv 5 mg injekční roztok
etelcalcetidum
IV

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

1 ml

6. JINÉ

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Parsabiv 10 mg injekční roztok
etelcalcetidum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje etelcalcetidum 10 mg (jako etelcalceti hydrochloridum).

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Chlorid sodný, kyselina jantarová, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Injekční roztok.

1 injekční lahvička (2 ml)

6 injekčních lahviček (2 ml)

12 injekčních lahviček (2 ml)

42 injekčních lahviček (2 ml)

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

Intravenózní podání.

Pouze na jedno použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Uchovávejte v krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

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

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

ŠTÍTEK NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Parsabiv 10 mg injekční roztok
etelcalcetidum
IV

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

2 ml

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

Parsabiv 2,5 mg injekční roztok Parsabiv 5 mg injekční roztok Parsabiv 10 mg injekční roztok etelcalcetidum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek užívat, protože pro Vás obsahuje důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se, prosím, svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Parsabiv a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Parsabiv užívat
3. Jak se Parsabiv užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Parsabiv uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Parsabiv a k čemu se používá

Parsabiv obsahuje léčivou látku etelcalcetid, který snižuje hladinu hormonu příštítných tělísek parathormonu, který je rovněž známý pod zkratkou PTH.

Parsabiv se používá k léčbě sekundární hyperparatyreózy u pacientů se závažným onemocněním ledvin, kteří potřebují hemodialýzu k odstranění odpadních látek z krve.

Při sekundární hyperparatyreóze produkují příštítná tělíska (čtyři malé žlázy na krku) příliš mnoho PTH. „Sekundární“ znamená, že je hyperparatyreóza způsobena jiným onemocněním, např. onemocněním ledvin. Sekundární hyperparatyreóza může způsobit úbytek vápníku v kostech, což může vést k bolesti kostí a zlomeninám a k potížím se srdcem a cévami. Kontrolou hladin PTH napomáhá Parsabiv kontrolovat hladinu vápníku a fosforu v těle.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Parsabiv užívat

Neužívejte Parsabiv, jestliže jste alergický(á) na etelcalcetid nebo na kteroukoliv další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Neužívejte Parsabiv, jestliže máte velmi nízké hladiny vápníku v krvi. Váš lékař bude sledovat Vaše hladiny vápníku v krvi.

Upozornění a opatření

Než začnete užívat Parsabiv, upozorněte svého lékaře, pokud máte nebo jste někdy prodělal(a):

- potíže se srdcem, jako je srdeční selhání nebo arytmie (abnormální srdeční rytmus)
- záchvaty (křeče).

Parsabiv snižuje hladiny vápníku. Oznamte svému lékaři, pokud máte během léčby přípravkem Parsabiv křeče nebo záškuby ve svalech, případně necitlivost či mravenčení v prstech rukou či nohou nebo kolem úst nebo máte záchvaty, zmatenost, či ztrátu vědomí.

Nízké hladiny vápníku mohou způsobit abnormální srdeční rytmus. Oznamte svému lékaři, pokud při užívání přípravku Parsabiv zpozorujete neobvykle rychlý tlukot nebo bušení srdce, pokud máte problémy se srdečním rytmem nebo srdečním selháním, nebo pokud užíváte léky, které mohou způsobit problémy se srdečním rytmem. Pro více informací viz bod 4.

Velmi nízké hladiny PTH po dlouhou dobu mohou mít za následek abnormální strukturu kosti známou jako adynamická kost, kterou lze diagnostikovat pouze pomocí biopsie. Hladiny PTH budou během léčby přípravkem Parsabiv sledovány a dávka přípravku Parsabiv může být snížena, pokud budou hladiny PTH velmi nízké.

Děti a dospívající

Není známo, zda je Parsabiv bezpečný a účinný u dětí mladších 18 let a nebyl u těchto pacientů studován.

Další léčivé přípravky a Parsabiv

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat, zejména cinakalcet nebo jiné léky, které snižují sérový vápník.

Parsabiv neužívejte spolu s cinakalcetem.

Těhotenství a kojení

Parsabiv nebyl zkoušen u těhotných žen. Není známo, zda Parsabiv může poškodit Vaše nenarozené dítě. Pokud jste během léčby přípravkem Parsabiv těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná nebo plánujete otěhotnět, oznamte to svému lékaři. Společně s Vaším lékařem byste se měli rozhodnout, zda máte užívat Parsabiv.

Není známo, zda je Parsabiv vylučován do lidského mateřského mléka. Pokud kojíte nebo plánujete kojit, oznamte to svému lékaři. Lékař Vám pomůže rozhodnout se, zda ukončit kojení nebo zda ukončit podávání přípravku Parsabiv, přičemž zvaží přínos kojení pro dítě a přínos přípravku Parsabiv pro matku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Parsabiv nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Nicméně určité projevy nízkých hladin vápníku (jako jsou křeče) mohou ovlivnit Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje.

Důležité informace o některých pomocných látkách v přípravku Parsabiv

Tento lék obsahuje méně než 1 mmol sodíku (23 mg) v lahvičce, tj. v podstatě je „bez sodíku“.

3. Jak se Parsabiv užívá

Doporučená zahajovací dávka přípravku Parsabiv je 5 mg. Podá Vám ji lékař nebo zdravotní sestra na konci hemodialyzační procedury pomocí hadičky (krevní linky) připojené k hemodialyzačnímu přístroji. Parsabiv budete dostávat 3x týdně. Dávka se může zvyšovat až na 15 mg nebo snižovat na 2,5 mg v závislosti na Vaší odpovědi.

Během léčby přípravkem Parsabiv možná budete muset užívat vápník a doplňky s vitamínem D. Váš lékař to s Vámi prodiskutuje.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky, může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Pokud se objeví pocit necitlivosti nebo brnění kolem úst nebo v končetinách, bolesti svalů nebo křeče a záchvaty, ihned to oznamte svému lékaři. Mohou to být známky příliš nízké hladiny vápníku v krvi (hypokalcemie).

Velmi časté: mohou se vyskytnout u více než 1 z 10 pacientů

- Pocit na zvracení
- Zvracení
- Průjem
- Svalové křeče
- Nízké hladiny vápníku v krvi bez jakýchkoliv projevů

Časté: mohou se vyskytnout až u 1 z 10 pacientů

- Nízké hladiny vápníku v krvi s projevy jako je brnění kolem úst nebo v končetinách, bolesti svalů nebo křeče a záchvaty
- Vysoké hladiny draslíku v krvi
- Nízké hladiny fosforu v krvi
- Bolest hlavy
- Necitlivost nebo pocity brnění
- Zhoršení srdečního selhání
- Poruchy činnosti srdce projevující se na EKG jako prodloužení intervalu QT
- Nízký krevní tlak
- Svalová bolest

Byly hlášeny alergické reakce (včetně anafylaktických reakcí).

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Parsabiv uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabici za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Uchovávejte injekční lahvičku v krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Po vyjmutí z chladničky:

- Parsabiv je stabilní maximálně 7 kumulativních dní, pokud je uchován v krabici. Nejsou žádné speciální teplotní požadavky pro uchovávání.
- Po vyjmutí z krabičky je Parsabiv stabilní maximálně 4 hodiny, pokud je chráněn před přímým slunečním světlem.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si všimnete, že obsahuje částice nebo má změněnou barvu.

Pouze pro jednorázové použití.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Parsabiv obsahuje

- Léčivou látkou je etelcalcetidum.
Parsabiv 2,5 mg injekční roztok: Jedna injekční lahvička obsahuje etelcalcetidum 2,5 mg (jako etelcalcetidi hydrochloridum) v 0,5 ml injekčního roztoku (5 mg/ml).
Parsabiv 5 mg injekční roztok: Jedna injekční lahvička obsahuje etelcalcetidum 5 mg (jako etelcalcetidi hydrochloridum) v 1 ml injekčního roztoku (5 mg/ml).
Parsabiv 10 mg injekční roztok: Jedna injekční lahvička obsahuje etelcalcetidum 10 mg (jako etelcalcetidi hydrochloridum) v 2 ml injekčního roztoku (5 mg/ml).
- Dalšími složkami jsou: chlorid sodný, kyselina jantarová, voda pro injekci, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Jak Parsabiv vypadá a co obsahuje toto balení

Parsabiv je čirá a bezbarvá kapalina.

Parsabiv je injekční roztok v injekční lahvičce.

Balení o velikosti 1, 6, 12 a 42 injekčních lahviček.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce

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

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

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

Italia

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

Κύπρος

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

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

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Tato příbalová informace byla naposledy revidována v

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti (PSUR) pro etelkalcetid dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Kumulativní přezkum údajů ze zdrojů po uvedení přípravku na trh (ke dni 10. listopadu 2017) identifikoval celkem 55 reakcí hypersenzitivity a reakcí v místě infuze. Z toho sedm případů bylo závažných, včetně jednoho případu s fatálním následkem. Ve dvou závažných případech došlo k anafylaktické reakci a otoku obličeje po podání první dávky etelkalcetidu. Na základě dostupných údajů a vzhledem k tomu, že léčivou látkou je peptid, příčinná souvislost mezi hypersenzitivní reakcí a etelkalcetidem byla považována za pravděpodobnou.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se etelkalcetidu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího etelkalcetid zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.