

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

## 1. LÆGEMIDLETS NAVN

Parsabiv 2,5 mg injektionsvæske, opløsning  
Parsabiv 5 mg injektionsvæske, opløsning  
Parsabiv 10 mg injektionsvæske, opløsning

## 2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

### Parsabiv 2,5 mg injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 2,5 mg etelcalcetid (som hydrochlorid) i 0,5 ml opløsning.  
Hver ml indeholder 5 mg etelcalcetid.

### Parsabiv 5 mg injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 5 mg etelcalcetid (som hydrochlorid) i 1 ml opløsning.  
Hver ml indeholder 5 mg etelcalcetid.

### Parsabiv 10 mg injektionsvæske, opløsning

Hvert hætteglas indeholder 10 mg etelcalcetid (som hydrochlorid) i 2 ml opløsning.  
Hver ml indeholder 5 mg etelcalcetid.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## 3. LÆGEMIDDELFORM

Injektionsvæske, opløsning.

Klar, farveløs opløsning.

## 4. KLINISKE OPLYSNINGER

### 4.1 Terapeutiske indikationer

Parsabiv er indiceret til behandling af sekundær hyperparatyreoidisme (SHPT) hos voksne patienter med kronisk nyresygdom (CKD), der er i hæmodialyse.

### 4.2 Dosering og administration

#### Dosering

Den anbefalede initialdosis af etelcalcetid er 5 mg, der administreres som en bolusinjektion 3 gange om ugen. Korrigeret serum-calcium skal være  $\geq$  den nedre grænse for normalområdet inden administration af den første dosis Parsabiv, ved dosisøgning og ved reinitiering efter doseringsafbrydelse (se også afsnittet om dosisjustering baseret på serum-calcium). Parsabiv må ikke administreres oftere end 3 gange om ugen.

### *Dosistitrering*

Parsabiv skal titreres, så doserne tilpasses individuelt mellem 2,5 mg og 15 mg. Dosis kan forhøjes i trin på 2,5 mg eller 5 mg med intervaller på mindst 4 uger til en maksimumdosis på 15 mg 3 gange om ugen, så der opnås det ønskede mål for paratyreoideahormon (PTH).

### *Dosisjustering baseret på PTH-niveau*

PTH skal måles efter 4 uger, beregnet fra initiering af Parsabiv eller dosisjustering, og cirka hver 1.-3. måned i vedligeholdelsesfasen. Dosisjustering kan være påkrævet når som helst under behandlingen, herunder også i vedligeholdelsesfasen.

Dosis skal nedsættes eller dosering afbrydes midlertidigt, hvis PTH er under 100 picog/ml (10,6 picomol/l). Dosering skal afbrydes, hvis PTH ikke vender tilbage til > 100 picog/ml efter reduktion af dosis. Hos patienter, der har fået dosering afbrudt, skal Parsabiv reinitieres ved en lavere dosis, når PTH vender tilbage til > 150 picog/ml (15,9 picomol/l), og korrigeret serum-calcium inden dialyse (cCa) er  $\geq 8,3$  mg/dl (2,08 mmol/l). Hvis patientens sidst administrerede dosis var 2,5 mg, kan Parsabiv reinitieres ved en dosis på 2,5 mg, hvis PTH er > 300 picog/ml (31,8 picomol/l) og den seneste serum-cCa inden dialyse  $\geq 8,3$  mg/dl (2,08 mmol/l).

Yderligere anbefalinger i forbindelse med håndtering af lavt calciumniveau gives i nedenstående tabel.

Parsabiv kan anvendes som en del af et behandlingsregime, der omfatter fosfatbindere og/eller vitamin D-steroler efter behov (se pkt. 5.1).

### *Manglende doser*

Eventuelle manglende doser må ikke administreres, hvis en planlagt hæmodialysesession springes over. Parsabiv skal administreres ved næste hæmodialyse i samme dosis. Hvis dosering mangler i mere end 2 uger, skal Parsabiv administreres med 5 mg (eller 2,5 mg, hvis dette var patientens seneste administrerede dosis) og titreres til at opnå det ønskede PTH.

### *Dosisjustering baseret på serum-calcium*

Serum-calcium skal måles inden for 1 uge efter initiering af Parsabiv eller dosisjustering. Når vedligeholdelsesdosis er fastlagt for patienten, skal korrigeret serum-calcium måles cirka hver 4. uge. I studierne blev total serum-calcium målt ved hjælp af Roches modulære analysesystem. Den nedre grænse for normalområdet for korrigeret serum-calcium var 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Andre laboratorieanalyser kan have andre skæringspunkter for den nedre grænse for normalområdet.

Hvis der opstår klinisk relevante fald i korrigeret serum-calcium til under den nedre grænse for normalområdet og/eller symptomer på hypokalcæmi, anbefales følgende:

<b>Korrigeret serum-calcium eller kliniske symptomer på hypokalcæmi*:</b>	<b>Anbefalinger</b>
< 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) og $\geq 7,5$ mg/dl (1,88 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Ved klinisk behov:<ul style="list-style-type: none"><li>- Start eller forhøj calciumtilskud, fosfatbinder med calcium og/eller vitamin D-steroler.</li><li>- Forhøj koncentrationen af calcium i dialysat.</li><li>- Overvej at reducere dosis af Parsabiv.</li></ul></li></ul>

Korrigeret serum-calcium eller kliniske symptomer på hypokalcæmi*:	Anbefalinger
< 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) eller symptomer på hypokalcæmi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Afbryd Parsabiv, indtil korrigeret serum-calcium er <math>\geq 8,3</math> mg/dl (2,08 mmol/l), og eventuelle symptomer på hypokalcæmi er forsvundet.</li> <li>• Ved klinisk behov: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Start eller forhøj calciumtilskud, fosfatbinder med calcium og/eller vitamin D-steroler.</li> <li>- Forhøj koncentrationen af calcium i dialysat.</li> </ul> </li> <li>• Genstart Parsabiv i en dosis, der er 5 mg lavere end den seneste administrerede dosis. Hvis patientens seneste administrerede dosis var 2,5 mg eller 5 mg, reinitieres med en dosis på 2,5 mg, når korrigeret serum-calcium er <math>\geq 8,3</math> mg/dl (2,08 mmol/l), og eventuelle symptomer på hypokalcæmi er svundet.</li> </ul>

\* Total-calcium blev målt med anvendelse af Roches modulære analysesystem. Ved albumin < 4,0 g/dl er cCa (mg/dl) = total Ca (mg/dl) + (4 - albumin[g/dl])\*0,8.

### Skift fra cinacalcet til Parsabiv

Parsabiv bør ikke initieres hos patienter før 7 dage efter den sidste dosis cinacalcet, og før korrigeret serum-calcium er inden for eller over den nedre grænse for normalområdet (se pkt. 5.1).

### *Pædiatrisk population*

Etelcalcetids sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er endnu ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

### *Ældre*

Anbefalinger til dosering til ældre patienter er de samme som for voksne patienter.

### Administration

Parsabiv må ikke fortyndes.

Parenterale lægemidler skal kontrolleres visuelt for partikler og farveændring inden administration.

Parsabiv administreres i venekateteret i dialysekredeksløbet i slutningen af hæmodialysen, når blodet returneres til patienten, eller intravenøst, efter at blodet er returneret. Når præparatet gives, mens blodet returneres til patienten, skal mindst 150 ml af blodet gives tilbage efter injektionen. Hvis blodet er returneret til patienten, og Parsabiv ikke er blevet administreret, kan det administreres intravenøst efterfulgt af mindst 10 ml 0,9 % natriumchlorid.

### **4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Behandling med Parsabiv bør ikke startes, hvis korrigeret serum-calcium er under den nedre grænse for normalområdet (se pkt. 4.2 og 4.4).

## 4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

### Hypokalcæmi

Behandling med Parsabiv bør ikke initieres, hvis korrigeret serum-calcium er under den nedre grænse for normalområdet (se pkt. 4.3).

De potentielle manifestationer af hypokalcæmi omfatter paræstesier, myalgier, muskelspasmer og krampeanfald.

Da etelcalcetid sænker serum-calcium, skal patienterne monitoreres for hypokalcæmi (se pkt. 4.2) og informeres om at søge læge, hvis de får symptomer på hypokalcæmi. Serum-calcium skal måles inden initiering af behandling med Parsabiv, inden for 1 uge efter initiering eller dosisjustering og hver 4. uge under behandlingen. Hvis der opstår klinisk relevante fald i korrigeret serum-calcium, skal der træffes foranstaltninger til at øge serum-calcium (se pkt. 4.2).

### *Ventrikulær arythmi og QT-forlængelse sekundært til hypokalcæmi*

Fald i serum-calcium kan forlænge QT-intervallet og potentielt medføre ventrikulær arythmi (se pkt. 4.8). Serum-calcium monitoreres nøje hos patienter med kongenit langt QT-syndrom, QT-forlængelse i anamnesen, langt QT-syndrom eller pludselig hjertedød i familieanamnesen samt andre tilstande, som prædisponerer for QT-forlængelse og ventrikulær arythmi.

### *Krampeanfald*

Krampetærsklen kan sænkes ved signifikante fald i serum-calcium. Serum-calcium skal monitoreres nøje hos patienter med kramper i anamnesen, mens de er i behandling med Parsabiv.

### Forværring af hjerteinsufficiens

Nedsat myokardiefunktion, hypotension og kongestiv hjerteinsufficiens (CHF) kan være forbundet med signifikante fald i serum-calcium. Serum-calcium skal monitoreres hos patienter med kongestiv hjerteinsufficiens i anamnesen, som kan være forbundet med fald i serum-calcium (se pkt. 4.2).

### Samtidig administration af andre lægemidler

Parsabiv skal administreres med forsigtighed hos patienter, som får andre lægemidler, der vides at sænke serum-calcium. Serum-calcium skal monitoreres nøje (se pkt. 4.5).

Patienter, der behandles med Parsabiv, må ikke få cinacalcet. Samtidig administration kan medføre svær hypokalcæmi.

### Adynamisk knoglesygdom

Der kan opstå adynamisk knoglesygdom, hvis PTH-niveauerne kronisk er under 100 picog/ml. Hvis PTH-niveauerne falder til under det anbefalede målområde, skal dosis af vitamin D-steroler og/eller Parsabiv reduceres eller behandlingen afbrydes. Efter afbrydelse kan behandlingen genoptages i en lavere dosis med henblik på at opretholde PTH-niveauet inden for målområdet (se pkt. 4.2).

### Immunogenicitet

I kliniske studier blev 7,1 % af patienter med SHPT, der blev behandlet med Parsabiv i op til 6 måneder, testet positive for bindende antistoffer. 80,3 % af disse patienter havde antistoffer i forvejen. Der var ingen tegn på ændringer i farmakokinetisk profil, klinisk respons eller sikkerhedsprofil forbundet med eksisterende eller udvikling af anti-etelcalcetid-antistoffer. Hvis der er mistanke om dannelse af anti-etelcalcetid-antistoffer med en klinisk signifikant virkning, skal

indehaveren af markedsføringstilladelsen kontaktes for at drøfte test af antistoffer. Indlægssedlens afsnit 6 indeholder kontaktoplysninger.

#### Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Parsabiv indeholder mindre end 1 mmol natrium pr. hætteglas, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

#### **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er ikke udført interaktionsstudier. Der er ingen kendt risiko for farmakokinetiske interaktioner med etelcalcetid.

Etelcalcetid hæmmede eller inducerede ikke CYP-enzymet *in vitro* og var i sig selv ikke substrat for CYP-enzymet. Etelcalcetid var ikke substrat for efflux- eller optagelsestransportproteiner *in vitro*, og etelcalcetid hæmmede ikke almindelige transportproteiner.

Samtidig administration af Parsabiv og andre lægemidler, der vides at reducere serum-calcium, kan medføre øget risiko for hypokalcæmi (se pkt. 4.4). Patienter, der behandles med Parsabiv, må ikke få cinacalcet (se pkt. 4.4).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

##### Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af etelcalcetid til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). For en sikkerheds skyld bør Parsabiv undgås under graviditet.

##### Amning

Det er ukendt, om etelcalcetid udskilles i human mælk. Tilgængelige data fra rotter har vist, at etelcalcetid udskilles i mælk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes. Det skal besluttes, om amning eller behandling med Parsabiv skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

##### Fertilitet

Der foreligger ingen data vedrørende etelcalcetids indvirkning på human fertilitet. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger for så vidt angår fertilitet (se pkt. 5.3).

#### **4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Parsabiv påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Visse potentielle manifestationer af hypokalcæmi kan dog påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (se pkt. 4.4).

#### **4.8 Bivirkninger**

##### Resumé af sikkerhedsprofilen

Meget almindelige bivirkninger af Parsabiv er fald i serum-calcium, muskelspasmer, diaré, kvalme og opkastning. De var lette til moderate og forbigående hos størstedelen af patienterne. Sæsonering som følge af bivirkninger skyldtes fortrinsvis lavt serum-calcium, kvalme og opkastning.

## Bivirkningstabel

Bivirkninger er anført nedenfor med anvendelse af følgende konvention: meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ).

**Tabel 1. Bivirkninger fra kontrollerede kliniske studier og erfaringer efter markedsføringen**

MedDRA systemorganklasse (SOC)	Frekvenskategori	Bivirkning
Immunsystemet	Ikke kendt	Overfølsomhedsreaktioner (inklusive anafylaksi)
Metabolisme og ernæring	Meget almindelig	Fald i serum-calcium <sup>1, 4</sup>
	Almindelig	Hypokalcæmi <sup>1, 5</sup> Hyperkaliæmi <sup>2</sup> Hypofosfatæmi
Nervesystemet	Almindelig	Hovedpine Paræstesi <sup>3</sup>
Hjerte	Almindelig	Forværring af hjerteinsufficiens <sup>1</sup> QT-forlængelse <sup>1</sup>
Vaskulære sygdomme	Almindelig	Hypotension
Mave-tarm-kanalen	Meget almindelig	Kvalme Opkastning Diaré
Knogler, led, muskler og bindevæv	Meget almindelig	Muskelspasmer
	Almindelig	Myalgi

<sup>1</sup> Se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger".

<sup>2</sup> Hyperkaliæmi omfatter de foretrukne termer hyperkaliæmi og forhøjet serumkalium.

<sup>3</sup> Paræstesi omfatter de foretrukne termer paræstesi og hypæstesi.

<sup>4</sup> Asymptomatiske fald i calcium under 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) eller klinisk signifikante asymptomatiske fald i serum-cCa mellem 7,5 og < 8,3 mg/dl (1,88 og < 2,08 mmol/l) (hvor medicinsk behandling var påkrævet).

<sup>5</sup> Symptomatiske fald i serum-cCa < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

## Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

### *Hypokalcæmi*

De fleste tilfælde af asymptomatiske fald i serum-calcium og symptomatisk hypokalcæmi var lette eller moderate i sværhedsgrad. I de kombinerede placebokontrollerede studier udviklede en større andel af patienterne i Parsabiv-gruppen end i placebogruppen mindst én serum-cCa-værdi < 7,0 mg/dl (1,75 mmol/l) (7,6 % Parsabiv; 3,1 % placebo), < 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) (27,1 % Parsabiv; 5,5 % placebo) og < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) (78,6 % Parsabiv; 19,4 % placebo). I disse studier seponerede 1 % af patienterne i Parsabiv-gruppen og 0 % af patienterne i placebogruppen behandlingen som følge af bivirkningen lavt serum-calcium. Yderligere information om de potentielle manifestationer af hypokalcæmi og monitorering af serum-calcium findes under henholdsvis pkt. 4.4 og 4.2.

### *QTc-forlængelse sekundært til hypokalcæmi*

I de kombinerede placebokontrollerede studier havde en større procentdel af patienterne i Parsabiv-gruppen end i placebogruppen en maksimal stigning på > 60 ms i QTcF-intervallet (1,2 % Parsabiv; 0 % placebo) i forhold til *baseline*. Forekomsten af en maksimal QTcF på > 500 ms efter *baseline* og inden dialyse i Parsabiv-gruppen og placebogruppen var henholdsvis 4,8 % og 1,9 %.

## *Forværring af hjerteinsufficiens*

I de kombinerede placebokontrollerede studier var forekomsten af CHF-hændelser, hvor indlæggelse var påkrævet, 2,2 % i Parsabiv-gruppen sammenlignet med 1,2 % i placebogruppen.

### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via det nationale rapporteringssystem anført i [Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Overdosering af etelcalcetid kan medføre hypokalcæmi med eller uden kliniske symptomer og kan kræve behandling. I tilfælde af overdosering skal serum-calcium kontrolleres, og patienten skal monitoreres for symptomer på hypokalcæmi (se pkt. 4.4) og de nødvendige foranstaltninger foretages (se pkt. 4.2). Selvom Parsabiv fjernes ved dialyse, er hæmodialyse til behandling af overdosering ikke undersøgt. I kliniske studier var det sikkert at administrere enkeltdoser på op til 60 mg og flere doser på op til 22,5 mg 3 gange om ugen i slutningen af dialysen hos patienter, der var i hæmodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Calciumhomeostase, anti-paratyreoide midler. ATC-kode: H05BX04

#### Virkningsmekanisme

Den calciumfølsomme receptor på overfladen af glandula paratyreoideas hovedcelle er den vigtigste regulator af PTH-sekretion. Etelcalcetid er et syntetisk peptid-calcimimetikum, der reducerer PTH-sekretionen gennem binding og aktivering af den calciumfølsomme receptor. Faldet i PTH er forbundet med et samtidigt fald i serum-calcium og serumphosphat.

#### Farmakodynamisk virkning

Efter en enkelt intravenøs bolusinjektion af 5 mg etelcalcetid faldt PTH-niveauet hurtigt inden for 30 minutter efter dosering og var maksimalt reduceret i 1 time, inden det vendte tilbage til *baseline*-niveau. Udstrækningen og varigheden af faldet i PTH steg i takt med dosen. Faldet i PTH korrelerede med plasmakoncentrationen af etelcalcetid hos patienter i hæmodialyse. Virkningen af det reducerede PTH-niveau blev opretholdt i hele doseringsperioden på 6 måneder, når etelcalcetid blev administreret som en intravenøs bolus 3 gange om ugen.

#### Klinisk virkning og sikkerhed

##### *Placebokontrollerede studier*

Der blev gennemført to 6-måneders dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske studier hos SHPT-patienter med CKD, der fik hæmodialyse 3 gange om ugen (n = 1.023). Patienterne fik placebo eller Parsabiv i en initialdosis på 5 mg 3 gange om ugen i slutningen af hæmodialysen. Dosis blev titreret hver 4. uge til og med uge 17 til en maksimumdosis på 15 mg 3 gange om ugen for at opnå målkoncentrationen af PTH på  $\leq 300$  picog/ml. Den mediane ugentlige gennemsnitsdosis af Parsabiv i perioden til vurdering af effekt (EAP) var 20,4 mg (6,8 mg pr. administration). Patienter med lavere PTH-niveau ved screening havde typisk behov for lavere doser (median ugentlig gennemsnitsdosis på 15,0 mg, 21,4 mg og 27,1 mg for patienter med PTH-niveauer ved screening på henholdsvis



< 600 picog/ml, 600 til ≤ 1.000 picog/ml og > 1.000 picog/ml). Patienterne blev fastholdt på en calciumkoncentration i dialysatet på ≥ 2,25 meq/l.

Det primære endepunkt i begge studier var andelen af patienter med et fald på > 30 % i PTH i forhold til *baseline* i EAP (EAP var defineret som uge 20 til og med uge 27). De sekundære endepunkter var andelen af patienter med et gennemsnitligt PTH-niveau ≤ 300 picog/ml i EAP og den procentvise ændring i PTH i forhold til *baseline* i EAP, serum-cCa, serumphosphat og calcium-phosphat-produktet (Ca x P).

De demografiske data og *baseline*-karakteristika var sammenlignelige mellem de to grupper i begge studier. Patienternes gennemsnitsalder på tværs af de to studier var 58,2 (21 til 93) år. Den gennemsnitlige (SE) PTH-koncentration ved *baseline* på tværs af de to studier var 846,9 (21,8) picog/ml og 835,9 (21,0) picog/ml for henholdsvis Parsabiv-gruppen og placebogruppen, hvoraf cirka 21 % af patienterne på tværs af de to studier havde PTH på > 1.000 picog/ml ved *baseline*. Den gennemsnitlige varighed af hæmodialyse inden studiestart var 5,4 år, 68 % af patienterne fik vitamin D-steroler ved studiestart, og 83 % fik phosphatbinder.

Begge studier viste, at Parsabiv reducerede PTH og samtidig sænkede calcium, phosphat og Ca x P. Resultaterne af alle primære og sekundære endepunkter var statistisk signifikante, og som vist i tabel 2 var resultaterne konsekvente på tværs af de to studier.

**Tabel 2. Parsabivs virkning på PTH, korrigeret serum-calcium, serumphosphat og Ca x P i 2 6-måneders placebokontrollerede studier**

	Studie 1		Studie 2	
	Parsabiv (N = 254)	Placebo (N = 254)	Parsabiv (N = 255)	Placebo (N = 260)
<b>PTH</b>				
Patienter med > 30 % reduktion i PTH under EAP, n (%)	188 (74,0) <sup>a</sup>	21 (8,3)	192 (75,3) <sup>a</sup>	25 (9,6)
Patienter med ≤ 300 picog/ml i PTH under EAP, n (%)	126 (49,6) <sup>a</sup>	13 (5,1)	136 (53,3) <sup>a</sup>	12 (4,6)
Gennemsnitlig procentvis ændring under EAP, % (SE)	-55,11 (1,94) <sup>a</sup>	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) <sup>a</sup>	13,72 (2,50)
<b>Korrigeret serum-calcium</b>				
Gennemsnitlig procentvis ændring under EAP, % (SE)	-7,29 (0,53) <sup>a</sup>	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) <sup>a</sup>	0,58 (0,29)
<b>Phosphat</b>				
Gennemsnitlig procentvis ændring under EAP, % (SE)	-7,71 (2,16) <sup>b</sup>	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) <sup>a</sup>	-1,60 (1,42)
<b>Ca x P</b>				
Gennemsnitlig procentvis ændring under EAP, % (SE)	-14,34 (2,06) <sup>a</sup>	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) <sup>a</sup>	-1,06 (1,42)

<sup>a</sup> p < 0,001 vs. placebo

<sup>b</sup> p = 0,003 vs. placebo

Parsabiv reducerede PTH uanset PTH ved *baseline* og dialysevarighed, og uanset om patienterne fik vitamin D-steroler eller ej. Patienter med lavere PTH-niveau ved screening havde større sandsynlighed for at opnå PTH ≤ 300 picog/ml i EAP.

Sammenlignet med placebo var Parsabiv forbundet med fald i markører for knoglemetabolisme (knoglespecifik alkalisk fosfatase og type I-kollagen c-telopeptid) samt fibroblast-vækstfaktor 23 (eksploratoriske endepunkter) i slutningen af studiet (uge 27).

#### *Studie med aktiv kontrol*

I et 6-måneders dobbeltblindt studie med aktiv kontrol blev Parsabivs virkning og sikkerhed sammenlignet med cinacalcet hos 683 SHPT-patienter med CKD, der var i hæmodialyse. Doseringsregimet for Parsabiv var det samme som i de placebokontrollerede studier (initialdosis på

5 mg, titreret hver 4. uge i trin på 2,5-5 mg til maksimalt 15 mg 3 gange om ugen). Initialdosis af cinacalcet var 30 mg dagligt, der blev titreret hver 4. uge i trin på 30 mg eller på 60 mg for den sidste optitrering til en maksimumdosis på 180 mg dagligt i henhold til ordinationsoplysningerne for cinacalcet. Den mediane ugentlige gennemsnitsdosis af Parsabiv i EAP var 15,0 mg (5,0 mg pr. administration), og den mediane ugentlige gennemsnitsdosis af cinacalcet var 360,0 mg (51,4 mg pr. administration). Det primære endepunkt var noninferioritet for den andel af patienterne, der opnåede et fald på > 30 % i gennemsnitlig PTH i forhold til *baseline* i EAP (uge 20 til 27). Vigtige sekundære endepunkter var andelen af patienter, der opnåede fald på > 50 % og > 30 % i gennemsnitlig PTH i forhold til *baseline* i EAP og det gennemsnitlige antal dage om ugen med opkastning eller kvalme i de første 8 uger, sekventielt testet for superioritet. De gennemsnitlige (SE) PTH-koncentrationer ved *baseline* var 1.092,12 (33,8) og 1.138,71 (38,2) picog/ml for henholdsvis Parsabiv-gruppen og cinacalcet-gruppen. De demografiske data og andre *baseline*-karakteristika var de samme som i de placebokontrollerede studier.

Parsabiv var noninferiort til cinacalcet hvad angår det primære endepunkt og superiort til cinacalcet hvad angår de 2 sekundære endepunkter: andelen af patienter, der opnåede et fald på > 30 % i gennemsnitlig PTH i forhold til *baseline* i EAP (68,2 % for Parsabiv vs. 57,7 % for cinacalcet;  $p = 0,004$ ), og andelen af patienter, der opnåede et fald på > 50 % i gennemsnitlig PTH i forhold til *baseline* i EAP (52,4 % for Parsabiv vs. 40,2 % for cinacalcet;  $p = 0,001$ ). Der blev ikke observeret nogen statistisk signifikant forskel mellem de to grupper for så vidt angår det sekundære endepunkt: gennemsnitligt antal dage om ugen med opkastning eller kvalme i de første 8 uger.

#### *Studie med skift fra cinacalcet til Parsabiv*

Resultaterne fra et studie, hvor man undersøgte ændringer i korrigeret serum-calcium efter skift fra cinacalcet til Parsabiv, viste, at det var sikkert at initiere behandling med Parsabiv med en initialdosis på 5 mg 7 dage efter seponering af cinacalcet, forudsat at korrigeret serum-calcium var  $\geq 8,3$  mg/dl (2,08 mmol/l).

#### *Åbent studieforlængelse*

Der blev gennemført en 52-ugers studieforlængelse med en enkelt behandlingsarm til det placebokontrollerede studie og til studiet med skift fra cinacalcet til Parsabiv, der beskrives ovenfor, for at beskrive Parsabivs langsigtede virkning og sikkerhed hos 891 SHPT-patienter med CKD, der er i hæmodialyse. Alle patienter fik Parsabiv i en initialdosis på 5 mg 3 gange om ugen. Dosis af Parsabiv kunne titreres i uge 5, 9, 17, 25, 33, 41 og 49 til en maksimumdosis på 15 mg for at opnå en målkoncentration af PTH på  $\leq 300$  picog/ml under samtidig opretholdelse af serum-cCa.

Efter 52 uger var Parsabiv ikke forbundet med nogen nye sikkerhedsmæssige fund, og behandlingseffekten var opretholdt, hvilket blev påvist ved et fald i PTH inden dialyse på > 30 % i forhold til *baseline* hos 2/3 af patienterne. Desuden reducerede Parsabiv PTH inden dialyse til  $\leq 300$  picog/ml hos mere end 50 % af patienterne og reducerede gennemsnitlig PTH, cCa, cCa x P og fosfat i forhold til *baseline*.

#### Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Parsabiv i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med hyperparatyreoidisme (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

### Fordeling

I den farmakokinetiske populationsmodel var distributionsvolumenet ved *steady state* cirka 796 l. Etelcalcetid bindes fortrinsvis til plasmaalbumin ved reversibel kovalent binding. Den ikke-kovalente

binding af etelcalcetid til plasmaproteiner er lav med en ubundet fraktionsratio på 0,53. Ratioen af blod-til-plasma [<sup>14</sup>C]-etelcalcetid-koncentrationer er cirka 0,6.

### Biotransformation

Etelcalcetid metaboliseres ikke af CYP-enzymet. Etelcalcetid biotransformeres i blodet ved reversibel udveksling af disulfid og endogene tioler, så der primært dannes et konjugat med serumalbumin. Biotransformationsproduktets plasmaeksponering var cirka 5 gange højere end etelcalcetids, og deres koncentration/tid-kurve svarer til etelcalcetids. Det dominerende biotransformationsprodukt (bundet til albumin) var minimalt aktivt *in vitro*.

### Elimination

Intravenøs administration 3 gange om ugen sidst i hæmodialysen gav en effektiv halveringstid på 3-5 dage. Etelcalcetid elimineres hurtigt hos personer med normal nyrefunktion, mens etelcalcetid overvejende blev elimineret ved hæmodialyse hos CKD-patienter med behov for dialyse. Etelcalcetid blev elimineret effektivt med en clearance ved hæmodialyse på 7,66 l/time. Efter en enkelt radioaktivt mærket dosis etelcalcetid til CKD-patienter med sekundær HPT, der var i hæmodialyse, blev cirka 60 % af den doserede [<sup>14</sup>C]-etelcalcetid genfundet i dialysat og cirka 7 % urin og fæces samlet i løbet af en indsamlingsperiode på 175 dage. Den inter-individuelle variabilitet i den systemiske clearance i patientpopulationen er cirka 70 %.

### Linearitet/non-linearitet

Etelcalcetids farmakokinetik er lineær og ændres ikke med tiden efter en enkelt (5 til 60 mg) og flere intravenøse doser (2,5 til 20 mg) til CKD-patienter med sekundær HPT, der er i hæmodialyse. Efter intravenøs dosering til CKD-patienter 3 gange om ugen i slutningen af hver 3-4 timers hæmodialysesession nåede plasmaniveauet af etelcalcetid næsten *steady state* 4 uger efter dosering med en observeret akkumuleringsratio på 2-3 gange.

### Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført specifikke farmakokinetiske studier af etelcalcetid hos patienter med let til svær nyreinsufficiens. Etelcalcetids farmakokinetik blev beskrevet hos CKD-patienter i hæmodialyse. Etelcalcetid er beregnet til CKD-patienter, der er i hæmodialyse.

### Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført specifikke studier hos patienter med nedsat leverfunktion.

### Legemsvægt, køn, alder, race

Der er ikke observeret nogen farmakokinetiske forskelle på baggrund af legemsvægt, køn, alder eller race hos de undersøgte voksne patienter, der indgik i studierne.

## **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

Den forventede farmakologiske virkning af nedsat PTH og calcium i blodet blev observeret i dyrestudier ved kliniske eksponeringsniveauer. Der blev observeret fald i serum-calcium forbundet med tremor, kramper og stressrelaterede fund ved kliniske eksponeringsniveauer. Alle virkninger var reversible efter afbrydelse af behandlingen.

Etelcalcetid var mutagent i nogle bakteriestammer (Ames' test), men var ikke genotoksisk i *in vitro* og *in vivo* genotoksicitetstest med pattedyrsceller og anses derfor for at være ikke-genotoksisk hos mennesker. I karcinogenicitetsstudier med mus og rotter var der ingen etelcalcetid-relaterede tumorer ved eksponering indtil 0,4 gange det kliniske eksponeringsniveau.

Der var ingen indvirkning på han- eller hundyrers fertilitet, når etelcalcetid blev administreret til rotter i eksponeringsniveauer, der var op til 1,8 gange højere end det kliniske eksponeringsniveau, der opnås hos patienter, som får etelcalcetid 15 mg tre gange om ugen.

Der var ingen virkninger på embryoets/fosterets udvikling hos rotter og kaniner ved eksponeringer under organogenesen, som var 1,8 til 4,3 gange det kliniske eksponeringsniveau. I et studie af den præ- og postnatale udvikling hos rotter var der en minimal stigning i den perinatale mortalitet hos afkommet, forsinkelse i fødslen og forbigående fald i den postnatale vækst forbundet med maternal toksicitet i form af hypokalcæmi, tremor og fald i legemsvægt samt nedsat fødeindtagelse ved 1,8 gange det kliniske eksponeringsniveau.

Rottestudier viste, at [<sup>14</sup>C]-etelcalcetid blev udskilt i mælken i koncentrationer svarende til plasma-koncentrationen.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

Natriumchlorid  
Ravsyre  
Vand til injektionsvæsker  
Saltsyre (til justering af pH)  
Natriumhydroxid (til justering af pH)

### **6.2 Uforligeligheder**

Dette lægemiddel må ikke blandes med andre lægemidler.

### **6.3 Opbevaringstid**

4 år.

Efter at lægemidlet er taget ud af køleskabet:

- Parsabiv er stabilt i maksimalt 7 dage i træk, når det opbevares i den originale karton. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer.
- Når Parsabiv er taget ud af den originale karton, er det stabilt i maksimalt 4 timer, hvis det er beskyttet mod direkte sollys.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

#### Parsabiv 2,5 mg injektionsvæske, opløsning

Engangshætteglas (type I-glas) med prop (fluorpolymer-belagt elastomer) og aluminiumsforsøgling med vippeskive. Hvert hætteglas indeholder 0,5 ml injektionsvæske.

#### Parsabiv 5 mg injektionsvæske, opløsning

Engangshætteglas (type I-glas) med prop (fluorpolymer-belagt elastomer) og aluminiumsforsøgling med vippeskive. Hvert hætteglas indeholder 1 ml injektionsvæske.

### Parsabiv 10 mg injektionsvæske, opløsning

Engangshætteglas (type I-glas) med prop (fluorpolymer-belagt elastomer) og aluminiumsforsøgling med vippekive. Hvert hætteglas indeholder 2 ml injektionsvæske.

Pakningsstørrelser med 1, 6, 12 og 42 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

## **7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

## **8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

### Parsabiv 2,5 mg injektionsvæske, opløsning

EU/1/16/1142/001 - 1 hætteglas

EU/1/16/1142/002 - 6 hætteglas

EU/1/16/1142/003 - 12 hætteglas

EU/1/16/1142/004 - 42 hætteglas

### Parsabiv 5 mg injektionsvæske, opløsning

EU/1/16/1142/005 - 1 hætteglas

EU/1/16/1142/006 - 6 hætteglas

EU/1/16/1142/007 - 12 hætteglas

EU/1/16/1142/008 - 42 hætteglas

### Parsabiv 10 mg injektionsvæske, opløsning

EU/1/16/1142/009 - 1 hætteglas

EU/1/16/1142/010 - 6 hætteglas

EU/1/16/1142/011 - 12 hætteglas

EU/1/16/1142/012 - 42 hætteglas

## **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 11. november 2016

## **10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

## **BILAG II**

- A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Holland

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgien

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt.

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

### **• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)**

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

### **• Risikostyringsplan (RMP)**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**



## **A. ETIKETERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Parsabiv 2,5 mg injektionsvæske, opløsning  
etelcalcetid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 2,5 mg etelcalcetid (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumchlorid, ravsyre, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning.

1 hætteglas (0,5 ml)

6 hætteglas (0,5 ml)

12 hætteglas (0,5 ml)

42 hætteglas (0,5 ml)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Parsabiv 2,5 mg injektionsvæske, opløsning  
etelcalcetid  
i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

0,5 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Parsabiv 5 mg injektionsvæske, opløsning  
etelcalcetid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 5 mg etelcalcetid (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumchlorid, ravsyre, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning.

1 hætteglas (1 ml)

6 hætteglas (1 ml)

12 hætteglas (1 ml)

42 hætteglas (1 ml)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/16/1142/005

EU/1/16/1142/006

EU/1/16/1142/007

EU/1/16/1142/008

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING****15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Parsabiv 5 mg injektionsvæske, opløsning  
etelcalcetid  
i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

1 ml

**6. ANDET**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE****KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Parsabiv 10 mg injektionsvæske, opløsning  
etelcalcetid

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hvert hætteglas indeholder 10 mg etelcalcetid (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

Natriumchlorid, ravsyre, vand til injektionsvæsker, saltsyre, natriumhydroxid.

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injektionsvæske, opløsning.

1 hætteglas (2 ml)

6 hætteglas (2 ml)

12 hætteglas (2 ml)

42 hætteglas (2 ml)

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Læs indlægssedlen inden brug.

Til intravenøs anvendelse.

Kun til engangsbrug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER****8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Opbevares i køleskab.

Opbevares i den originale karton for at beskytte mod lys.



**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

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

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Lot

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om brailleskrift.

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC  
SN  
NN

**MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER**

**ETIKET TIL HÆTTEGLAS**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN, STYRKE OG/ELLER ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Parsabiv 10 mg injektionsvæske, opløsning  
etelcalcetid  
i.v.

**2. ADMINISTRATIONSMETODE**

**3. UDLØBSDATO**

EXP

**4. BATCHNUMMER**

Lot

**5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ANTAL DOSER**

2 ml

**6. ANDET**

## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## Indlægsseddel: Information til patienten

**Parsabiv 2,5 mg injektionsvæske, opløsning**  
**Parsabiv 5 mg injektionsvæske, opløsning**  
**Parsabiv 10 mg injektionsvæske, opløsning**  
**etelcalcetid**

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i afsnit 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen eller sundhedspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se afsnit 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

### Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Parsabiv
3. Sådan skal du bruge Parsabiv
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### 1. Virkning og anvendelse

Parsabiv indeholder det aktive stof etelcalcetid, der nedsætter mængden af et hormon, der dannes i biskjoldbruskkirtlerne og kaldes for PTH (paratyreoideahormon).

Parsabiv bruges til behandling af sekundær hyperparatyreoidisme hos patienter med alvorlig nyresygdom, der har behov for hæmodialyse for at rense blodet for affaldsstoffer.

Ved sekundær hyperparatyreoidisme producerer biskjoldbruskkirtlerne (fire små kirtler i halsen) for meget PTH. "Sekundær" betyder, at hyperparatyreoidismen skyldes en anden tilstand, for eksempel nyresygdom. Sekundær hyperparatyreoidisme kan medføre tab af calcium (kalk) fra knoglerne, som kan medføre knoglesmerter og knoglebrud samt problemer med blod- og hjertekar. Parsabiv regulerer indholdet af PTH i blodet og er på den måde med til at regulere indholdet af calcium og fosfat i kroppen.

#### 2. Det skal du vide, før du begynder at bruge Parsabiv

**Brug ikke Parsabiv**, hvis du er allergisk over for etelcalcetid eller et af de øvrige indholdsstoffer i Parsabiv (angivet i afsnit 6).

**Brug ikke Parsabiv**, hvis du har meget lavt indhold af calcium i blodet. Din læge vil løbende kontrollere indholdet af calcium i dit blod.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Fortæl det til din læge, inden du får Parsabiv, hvis du har eller nogensinde har haft:

- problemer med hjertet, for eksempel hjertesvigt eller unormal hjerterytme (arytmier),
- krampeanfald.

Parsabiv nedsætter indholdet af calcium i blodet. Fortæl det til din læge, hvis du får spasmer, muskelspæt eller kramper i dine muskler eller følelsesløshed eller prikken i dine fingre eller tæer eller omkring munden, eller hvis du får krampeanfald, bliver forvirret eller mister bevidstheden, mens du er i behandling med Parsabiv.

Lavt calciumniveau kan forårsage unormal hjerterytme. Fortæl det til din læge, hvis du mærker en usædvanligt hurtig eller bankende hjerterytme (puls), mens du er i behandling med Parsabiv, eller hvis du har problemer med hjerterytmen eller har haft hjertesvigt, eller hvis du får medicin, som kan give problemer med hjerterytmen. Afsnit 4 indeholder mere information.

Hvis man har et meget lavt PTH-niveau i lang tid, kan det medføre en unormal knoglestruktur, der kaldes for adynamisk knogle, og som kun kan diagnosticeres med en vævsprøve (biopsi). Dit PTH-niveau vil blive kontrolleret under behandlingen med Parsabiv, og din dosis af Parsabiv vil muligvis blive reduceret, hvis dit PTH-niveau bliver meget lavt.

### **Børn og unge**

Det vides ikke, om Parsabiv er sikkert og effektivt at bruge til børn under 18 år, da det ikke er undersøgt hos disse patienter.

### **Brug af anden medicin sammen med Parsabiv**

Fortæl det til lægen, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Det gælder især cinacalcet eller anden medicin, som sænker indholdet af calcium i blodet.

Du må ikke få Parsabiv sammen med cinacalcet.

### **Graviditet og amning**

Parsabiv er ikke blevet afprøvet på gravide kvinder. Det vides ikke, om Parsabiv kan skade et ufødt barn. Hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du fortælle det til din læge, før du bruger Parsabiv. Du og din læge skal finde ud af, om du skal bruge Parsabiv.

Det vides ikke, om Parsabiv kan blive udskilt i mælken hos mennesker. Fortæl det til din læge, hvis du ammer eller planlægger at amme. Din læge vil kunne hjælpe dig med at finde ud af, om du skal holde op med at amme eller holde op med at bruge Parsabiv under hensyntagen til fordelene ved at amme barnet og din fordel ved at bruge Parsabiv.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Parsabiv påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Visse symptomer på lavt calciumniveau (for eksempel kramper) kan dog påvirke evnen til at køre motorkøretøj og betjene maskiner.

### **Vigtig information om nogle af de øvrige indholdsstoffer i Parsabiv**

Denne medicin indeholder mindre end 1 mmol natrium (23 mg) pr. hætteglas, dvs. den er i det væsentlige natriumfri.

## **3. Sådan skal du bruge Parsabiv**

Den anbefalede startdosis af Parsabiv er 5 mg. Det vil blive givet af en læge eller sygeplejerske i afslutningen af din hæmodialyse gennem det rør (blodslange), der forbinder dig til dialysemaskinen. Du vil få Parsabiv 3 gange om ugen. Dosis kan øges til op til 15 mg eller nedsættes til 2,5 mg afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen.

Du vil muligvis få behov for tilskud af calcium og vitamin D, mens du er i behandling med Parsabiv. Din læge vil fortælle dig mere om dette.

Er du i tvivl, så spørg lægen eller sundhedspersonalet.

#### 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Fortæl det straks til din læge, hvis du begynder at mærke følelseløshed eller prikken omkring munden eller i arme og ben, eller hvis du får muskelsmerter eller muskelkramper og krampeanfald. Det kan være tegn på, at dit calciumniveau er for lavt (hypokalcæmi).

##### **Meget almindelig: kan ramme flere end 1 ud af 10 personer**

- Kvalme
- Opkastning
- Diaré
- Muskelspasmer
- Lavt calciumniveau i blodet uden nogen symptomer

##### **Almindelige: kan ramme op til 1 ud af 10 personer**

- Lavt calciumniveau i blodet med symptomer såsom prikken omkring munden eller i arme og ben, muskelsmerter eller muskelkramper og krampeanfald.
- Højt kaliumniveau i blodet
- Lavt fosfatniveau i blodet
- Hovedpine
- Følelseløshed eller prikkende fornemmelse
- Forværring af hjertesvigt
- Forstyrrelser i hjertets elektriske aktivitet, der ses som QT-forlængelse i et elektrokardiogram
- Lavt blodtryk
- Muskelsmerter

Der er indberettet allergiske reaktioner (inklusive anafylaktiske reaktioner).

##### **Indberetning af bivirkninger**

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

#### 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i køleskab (2 °C – 8 °C).

Opbevar hætteglasset i den ydre karton for at beskytte mod lys.

Efter at lægemidlet er taget ud af køleskabet:

- Parsabiv er stabilt i maksimalt 7 dage i træk, når det opbevares i den originale karton. Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer.
- Når Parsabiv er taget ud af den originale karton, er det stabilt i maksimalt 4 timer, hvis det er beskyttet mod direkte sollys.

Brug ikke lægemidlet, hvis du kan se, at det indeholder partikler eller har skiftet farve.

Kun til engangsbrug.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet eller skraldespanden.

## **6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger**

### **Parsabiv indeholder:**

- Aktivt stof: etelcalcetid.  
Parsabiv 2,5 mg injektionsvæske, opløsning: Hvert hætteglas indeholder 2,5 mg etelcalcetid i 0,5 ml opløsning (5 mg/ml).  
Parsabiv 5 mg injektionsvæske, opløsning: Hvert hætteglas indeholder 5 mg etelcalcetid i 1 ml opløsning (5 mg/ml).  
Parsabiv 10 mg injektionsvæske, opløsning: Hvert hætteglas indeholder 10 mg etelcalcetid i 2 ml opløsning (5 mg/ml).
- Øvrige indholdsstoffer: natriumchlorid, ravsyre, vand til injektionsvæsker, saltsyre og natriumhydroxid.

### **Udseende og pakningsstørrelser**

Parsabiv er en klar og farveløs væske.

Parsabiv er en injektionsvæske i et hætteglas.

Pakningsstørrelser med 1, 6, 12 og 42 hætteglas.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

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

### **Indehaver af markedsføringstilladelsen**

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

### **Fremstiller**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

AMGEN GmbH  
Tel.: +49 89 1490960

**Eesti**

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas  
Tel: +372 586 09553

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

Amgen AB  
Tel: +47 23308000

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

Amgen Biofarmacêutica, Lda.  
Tel: +351 21 4220550

**România**

Amgen România SRL  
Tel: +4021 527 3000

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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



**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle  
Tel: +371 257 25888

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Amgen AB  
Tel: +46 (0)8 6951100

**United Kingdom**

Amgen Limited  
Tel: +44 (0)1223 420305

**Denne indlægsseddel blev senest ændret**

**Andre informationskilder**

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside: <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.dkma.dk>

## **BILAG IV**

### **VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE**

## **Videnskabelige konklusioner**

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for etelcalcetid er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

En kumulativ gennemgang af data fra kilder efter markedsføringen (pr. 10. november 2017) identificerede i alt 55 overfølsomhedsreaktioner og reaktioner på infusionsstedet. Af disse var syv tilfælde alvorlige, herunder ét tilfælde med dødelig udgang. I to af de alvorlige tilfælde forekom den anafylaktiske reaktion og hævelserne i ansigtet efter administration af den første dosis af etelcalcetid. På baggrund af de forhåndenværende data og da det aktive stof er et peptid, anses en kausal sammenhæng mellem overfølsomhedsreaktionerne og etelcalcetid for at være sandsynlig.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

## **Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne**

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for etelcalcetid er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder etelcalcetid, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen.

CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.