

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parsabiv 2,5 mg solución inyectable
Parsabiv 5 mg solución inyectable
Parsabiv 10 mg solución inyectable

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Parsabiv 2,5 mg solución inyectable

Cada vial contiene 2,5 mg de etelcalcetida (como hidrocloreuro) en 0,5 ml de solución.
Cada ml contiene 5 mg de etelcalcetida.

Parsabiv 5 mg solución inyectable

Cada vial contiene 5 mg de etelcalcetida (como hidrocloreuro) en 1 ml de solución.
Cada ml contiene 5 mg de etelcalcetida.

Parsabiv 10 mg solución inyectable

Cada vial contiene 10 mg de etelcalcetida (como hidrocloreuro) en 2 ml de solución.
Cada ml contiene 5 mg de etelcalcetida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Solución inyectable.

Solución transparente e incolora.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Parsabiv está indicado para el tratamiento del hiperparatiroidismo secundario (HPTS) en pacientes adultos con insuficiencia renal crónica (IRC) sometidos a hemodiálisis.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis inicial recomendada de etelcalcetida es de 5 mg, administrados mediante inyección en bolo 3 veces por semana. El calcio sérico corregido se debe situar en el límite inferior del intervalo de normalidad o por encima de este antes de la administración de la primera dosis de Parsabiv, de un aumento de la dosis o del reinicio después de una interrupción de la dosis (ver también los ajustes de la dosis según los niveles de calcio sérico). Parsabiv no se debe administrar con una frecuencia superior a 3 veces por semana.

Ajuste de dosis

Las dosis de Parsabiv se deben ajustar de forma individualizada entre 2,5 mg y 15 mg. La dosis se puede aumentar en incrementos de 2,5 mg o 5 mg con una frecuencia no superior a cada 4 semanas hasta una dosis máxima de 15 mg 3 veces por semana para alcanzar el valor objetivo de hormona paratiroidea (PTH).

Ajustes de dosis según los niveles de PTH

La PTH se debe medir a las 4 semanas después del inicio o del ajuste de la dosis de Parsabiv, y aproximadamente cada 1–3 meses durante el mantenimiento. Puede ser necesario ajustar la dosis en cualquier momento durante el tratamiento, incluida la fase de mantenimiento.

Si la PTH es inferior a 100 pg/ml (10,6 pmol/l), se debe reducir la dosis o interrumpir temporalmente la administración. Si después de la reducción de la dosis la PTH no retorna a valores > 100 pg/ml, se debe suspender la administración. En los pacientes en los que se interrumpe la administración, una vez que la PTH regrese a valores > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) y el calcio sérico corregido (Cac) antes de la diálisis sea $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l) Parsabiv se debe reiniciar a una dosis inferior. Si la última dosis administrada al paciente fue de 2,5 mg, Parsabiv se puede reiniciar a una dosis de 2,5 mg si la PTH es > 300 pg/ml (31,8 pmol/l), y el valor del Cac sérico más reciente antes de la diálisis es $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

En la tabla siguiente se presentan recomendaciones adicionales relacionadas con el manejo de los niveles bajos de calcio.

Parsabiv se puede utilizar como parte de una pauta terapéutica que incluya quelantes del fósforo y/o análogos de la vitamina D, según proceda (ver sección 5.1).

Dosis omitidas

Si se omite una sesión habitual de hemodiálisis programada, no se deben administrar las dosis omitidas. Parsabiv se debe administrar a la misma dosis en la siguiente sesión de hemodiálisis. Si las dosis se omiten durante más de 2 semanas, se debe administrar Parsabiv a la dosis de 5 mg, (o de 2,5 mg si esta fue la última dosis administrada), y se debe ajustar la dosis hasta alcanzar el nivel de PTH deseado.

Ajustes de la dosis según los niveles de calcio sérico

El calcio sérico se debe determinar durante la semana siguiente al inicio del tratamiento o al ajuste de la dosis de Parsabiv. Cuando el paciente alcance la fase de mantenimiento, se debe determinar el calcio sérico corregido aproximadamente cada 4 semanas. En los estudios, el calcio sérico total se determinó utilizando analizadores modulares de Roche. El límite inferior del intervalo de normalidad para el calcio sérico corregido fue de 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Otras pruebas de laboratorio pueden presentar diferentes valores de corte para el límite inferior del intervalo de normalidad.

En el caso de que se produzcan disminuciones clínicamente significativas de los niveles de calcio sérico corregido por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad y/o síntomas de hipocalcemia, se recomienda cumplir las siguientes recomendaciones:

Valor del calcio sérico corregido o síntomas clínicos de hipocalcemia*:	Recomendaciones
< 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) y ≥ 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Si está clínicamente indicado: <ul style="list-style-type: none"> - iniciar o aumentar los suplementos de calcio, los quelantes del fósforo que contengan calcio y/o los análogos de la vitamina D. - incrementar la concentración de calcio en el líquido de diálisis. - considerar la reducción de la dosis de Parsabiv.
< 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) o síntomas de hipocalcemia	<ul style="list-style-type: none"> • Suspender Parsabiv hasta que los niveles de calcio sérico corregido sean ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) y los síntomas de hipocalcemia (si se presentan) se hayan resuelto. • Si está clínicamente indicado: <ul style="list-style-type: none"> - iniciar o aumentar los suplementos de calcio, los quelantes del fósforo que contengan calcio y/o los análogos de la vitamina D. - incrementar la concentración de calcio en el líquido de diálisis. • Reiniciar Parsabiv con una dosis 5 mg más baja respecto a la última dosis administrada. Si la última dosis administrada fue de 2,5 mg o 5 mg, reiniciar con una dosis de 2,5 mg una vez que los niveles de calcio sérico corregido sean ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) y los síntomas de hipocalcemia (si se presentan) se hayan resuelto.

* El calcio total se determinó utilizando un analizador modular de Roche. Para niveles de albúmina < 4,0 g/dl $Cac (mg/dl) = Ca \text{ total } (mg/dl) + (4 - \text{albúmina } [g/dl]) * 0,8$.

Transición de cinacalcet a Parsabiv

En pacientes tratados con cinacalcet no se debe iniciar Parsabiv hasta 7 días después de la última dosis de cinacalcet y hasta que el valor de calcio sérico corregido se encuentre en el límite inferior del intervalo de normalidad o por encima de este (ver sección 5.1).

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de etelcalcetida en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de datos.

Pacientes de edad avanzada

Las recomendaciones de administración para los pacientes de edad avanzada son las mismas que para los pacientes adultos.

Forma de administración

Parsabiv no se debe diluir.

Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente para detectar posibles partículas y cambios de color antes de la administración.

Parsabiv se administra en la línea venosa del circuito de diálisis al final de la sesión de hemodiálisis durante el procedimiento de lavado con suero fisiológico o por vía intravenosa tras dicho lavado. Cuando se administra durante el procedimiento de lavado, después de la inyección se hará un lavado del circuito con un volumen de al menos 150 ml de suero fisiológico. Si el procedimiento de lavado se completa y no se ha administrado Parsabiv, este se puede administrar por vía intravenosa seguido de un lavado con un volumen mínimo de 10 ml de suero fisiológico.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Parsabiv no se debe iniciar si el calcio sérico corregido está por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad (ver secciones 4.2 y 4.4).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hipocalcemia

El tratamiento con Parsabiv no se debe iniciar en pacientes con una concentración de calcio sérico corregido por debajo del límite inferior del intervalo de normalidad (ver sección 4.3).

Las posibles manifestaciones de hipocalcemia incluyen parestesias, mialgias, espasmos musculares y convulsiones.

Etelcalcetida disminuye el calcio sérico, por lo que se debe recomendar a los pacientes que acudan al médico si experimentan síntomas de hipocalcemia y se debe efectuar un seguimiento para detectar la aparición de hipocalcemia (ver sección 4.2). Se deben determinar los niveles de calcio sérico antes de iniciar el tratamiento, durante la semana siguiente después del inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis de Parsabiv y cada 4 semanas durante el tratamiento. Si se producen disminuciones clínicamente significativas de los niveles de calcio sérico corregido, se deben tomar medidas para aumentar los niveles de calcio sérico (ver sección 4.2).

Arritmia ventricular y prolongación del intervalo QT secundarias a hipocalcemia

Las disminuciones del calcio sérico pueden prolongar el intervalo QT, y provocar potencialmente una arritmia ventricular (ver sección 4.8). Durante el tratamiento con Parsabiv se deben controlar muy de cerca los niveles de calcio sérico en pacientes con síndrome de QT largo congénito, antecedentes de prolongación del intervalo QT, antecedentes familiares de síndrome de QT largo o muerte cardíaca súbita u otros trastornos que predisponen a experimentar una prolongación del intervalo QT y arritmia ventricular.

Convulsiones

Las reducciones significativas de los niveles de calcio sérico pueden disminuir el umbral convulsivo. Durante el tratamiento con Parsabiv se deben controlar muy de cerca los niveles de calcio sérico en pacientes con antecedentes de trastorno convulsivo.

Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

Las reducciones significativas de los niveles de calcio sérico se pueden asociar con la disminución de la función miocárdica, la hipotensión y la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Durante el tratamiento con Parsabiv se deben controlar los niveles de calcio sérico en los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ver sección 4.2), que se pueda asociar con reducciones en los niveles de calcio sérico.

Administración conjunta con otros medicamentos

Parsabiv se debe administrar con precaución en pacientes que reciben cualquier otro medicamento que se sepa que reduce el calcio sérico. Se debe monitorizar estrechamente el calcio sérico (ver sección 4.5).

Los pacientes que reciben Parsabiv no deben recibir cinacalcet. La administración concomitante puede producir una hipocalcemia grave.

Hueso adinámico

Puede desarrollarse hueso adinámico si los niveles de PTH disminuyen de forma crónica por debajo de 100 pg/ml. Si los niveles de PTH disminuyen por debajo del intervalo objetivo recomendado, se debe reducir la dosis de los análogos de la vitamina D y/o Parsabiv o se debe interrumpir el tratamiento. Después de la interrupción, el tratamiento se puede reanudar a una dosis inferior para mantener la PTH dentro del intervalo objetivo (ver sección 4.2).

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos, el 7,1% de los pacientes con HPTS tratados con Parsabiv hasta 6 meses dieron positivo a anticuerpos de unión. El 80,3% de estos pacientes presentaban anticuerpos preexistentes. No hubo evidencia de alteraciones del perfil farmacocinético, la respuesta clínica o el perfil de seguridad asociadas con anticuerpos anti-etelcalcetida preexistentes o en desarrollo. Si existe sospecha de formación de anticuerpos anti-etelcalcetida con un efecto clínicamente significativo, se debe contactar con el titular de la autorización de comercialización para considerar la realización de una prueba de anticuerpos. Los datos de contacto figuran en la sección 6 del prospecto.

Excipiente con efecto conocido

Parsabiv contiene menos de 1 mmol de sodio por vial, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones. No existe un riesgo conocido de interacción farmacocinética con etelcalcetida.

In vitro, etelcalcetida no inhibió o indujo enzimas CYP450 y no fue en sí mismo un sustrato para el metabolismo por parte de las enzimas CYP450. *In vitro*, etelcalcetida no fue un sustrato de eflujo y captación de proteínas transportadoras; y etelcalcetida no fue un inhibidor de las proteínas transportadoras comunes.

Se sabe que la administración concomitante de otros medicamentos que reducen el calcio sérico y Parsabiv puede producir un mayor riesgo de hipocalcemia (ver sección 4.4). Los pacientes que reciben Parsabiv no deben recibir cinacalcet (ver sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o estos son limitados relativos al uso de etelcalcetida en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Parsabiv durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si etelcalcetida se excreta en la leche materna. Los datos disponibles en ratas muestran que etelcalcetida se excreta en la leche (ver sección 5.3).

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños alimentados mediante lactancia materna. Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

Fertilidad

No se dispone de datos relativos al efecto de etelcalcetida sobre la fertilidad humana. Los estudios en animales no mostraron efectos perjudiciales directos o indirectos relativos a la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Parsabiv sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Sin embargo, determinadas posibles manifestaciones de la hipocalcemia pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver sección 4.4).

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas muy frecuentes con Parsabiv son la disminución del calcio en sangre, espasmos musculares, diarrea, náuseas y vómitos. Estos fueron de gravedad leve o moderada y temporales en la mayoría de los pacientes. La interrupción del tratamiento como consecuencia de reacciones adversas se debió principalmente a bajos niveles de calcio en sangre, náuseas y vómitos.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$); frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$).

Tabla 1. Reacciones adversas procedentes de ensayos clínicos controlados y de la experiencia poscomercialización

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Categoría de frecuencia	Reacciones adversas
Trastornos del sistema inmunológico	No conocida	Reacciones de hipersensibilidad (incluida anafilaxia)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Muy frecuentes	Disminución de calcio en sangre ^{1, 4}
	Frecuentes	Hipocalcemia ^{1, 5} Hipertotasemia ² Hipofosfatemia
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes	Cefalea Parestesia ³
Trastornos cardiacos	Frecuentes	Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca ¹ Intervalo QT prolongado ¹
Trastornos vasculares	Frecuentes	Hipotensión
Trastornos gastrointestinales	Muy frecuentes	Náuseas Vómitos Diarrea
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Muy frecuentes	Espasmos musculares
	Frecuentes	Mialgia

¹ Ver la sección sobre la descripción de reacciones adversas seleccionadas.

² La hipertotasemia incluye los términos preferentes de hipertotasemia y aumento del potasio en sangre.

³ La parestesia incluye los términos preferentes de parestesia e hipoestesia.

⁴ Reducciones asintomáticas en el calcio por debajo de 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) o reducciones asintomáticas clínicamente significativas en el Cac sérico entre 7,5 y < 8,3 mg/dl (1,88 y < 2,08 mmol/l) (que requirieron tratamiento médico).

⁵ Reducciones sintomáticas del Cac sérico < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Hipocalcemia

La mayoría de acontecimientos de disminución asintomática del calcio en sangre e hipocalcemia sintomática fueron de gravedad leve o moderada. En el análisis combinado de los ensayos controlados con placebo, una mayor proporción de pacientes del grupo de Parsabiv en comparación con los pacientes del grupo placebo desarrollaron al menos un valor de Cac sérico < 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), y < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) (78,6% Parsabiv; 19,4% placebo). En estos ensayos, el 1% de los pacientes del grupo de Parsabiv y el 0% de los pacientes del grupo placebo interrumpieron el tratamiento debido al acontecimiento adverso de niveles bajos de calcio sérico. Para más información sobre las posibles manifestaciones de hipocalcemia y el control del calcio sérico, ver las secciones 4.4 y 4.2, respectivamente.

Prolongación del intervalo QTc secundaria a hipocalcemia

En el análisis combinado de los ensayos controlados con placebo, un mayor porcentaje de pacientes del grupo de Parsabiv presentó un incremento máximo del intervalo QTcF de > 60 ms respecto al valor basal en comparación con el grupo placebo (1,2% Parsabiv; 0% placebo). La incidencia de QTcF máximo posbasal > 500 ms antes de la diálisis en los pacientes fue del 4,8% y 1,9% en los grupos de Parsabiv y placebo respectivamente.

Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca

En el análisis combinado de los estudios controlados con placebo, la incidencia en los sujetos de acontecimientos de ICC adjudicados que requirieron hospitalización fue del 2,2% en el grupo de tratamiento con Parsabiv en comparación con el 1,2% en el grupo placebo.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del [sistema nacional de notificación](#) incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

La sobredosis de etelcalcetida puede producir hipocalcemia con o sin síntomas clínicos y puede requerir tratamiento. En caso de sobredosis, se debe comprobar el calcio sérico y se debe efectuar un seguimiento de los pacientes para detectar síntomas de hipocalcemia (ver sección 4.4) y se deben tomar medidas adecuadas (ver sección 4.2). Aunque Parsabiv se elimina por la diálisis, no se ha estudiado la hemodiálisis como tratamiento de la sobredosis. En ensayos clínicos, se administraron de forma segura dosis únicas de hasta 60 mg y dosis múltiples de hasta 22,5 mg, 3 veces por semana al final de la diálisis, en pacientes que recibían hemodiálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: homeostasis del calcio, agentes antiparatiroideos. Código ATC: H05BX04

Mecanismo de acción

El receptor sensible al calcio en la superficie de la célula principal de la glándula paratiroidea es el regulador principal de la secreción de PTH. Etelcalcetida es un agente calcimimético peptídico sintético que reduce la secreción de PTH mediante la unión y la activación del receptor sensible al calcio. La reducción en la PTH se asocia con una disminución concomitante en los niveles séricos de calcio y fósforo.

Efectos farmacodinámicos

Después de una administración única intravenosa en bolo de 5 mg de etelcalcetida, los niveles de PTH disminuyeron rápidamente en los 30 minutos posteriores a la administración y experimentaron una disminución máxima durante 1 hora, antes de volver al valor basal. El alcance y la duración de la reducción de la PTH aumentaron con el incremento de la dosis. En pacientes sometidos a hemodiálisis, la reducción de los niveles de PTH se correlacionó con las concentraciones plasmáticas de etelcalcetida. La administración de etelcalcetida mediante bolo intravenoso 3 veces por semana mantuvo el efecto de reducción de los niveles de PTH durante todo el período de administración de 6 meses de duración.

Eficacia clínica y seguridad

Estudios controlados con placebo

Se realizaron dos ensayos clínicos doble ciego, controlados con placebo de 6 meses de duración en pacientes con HPTS con IRC que recibían hemodiálisis 3 veces por semana (n = 1.023). Se administró a los pacientes una dosis inicial de Parsabiv o placebo de 5 mg 3 veces por semana al final de la hemodiálisis y se ajustó cada 4 semanas hasta la semana 17, hasta una dosis máxima de 15 mg 3 veces por semana para alcanzar un nivel objetivo de PTH ≤ 300 pg/ml. La mediana de la dosis media semanal de Parsabiv durante la fase de evaluación de la eficacia (FEE) fue de 20,4 mg (6,8 mg por administración). Los pacientes con niveles de PTH más bajos en la fase de selección requirieron habitualmente dosis más bajas (mediana de las dosis semanales medias de 15,0 mg, 21,4 mg, 27,1 mg para pacientes con niveles de PTH en la fase de selección < 600 pg/ml, de 600 a ≤ 1.000 pg/ml y > 1.000 pg/ml, respectivamente). Se mantuvo una concentración de calcio en el líquido de diálisis de los pacientes $\geq 2,25$ meq/l.

La variable principal en cada estudio fue la proporción de pacientes que lograron una reducción $> 30\%$ respecto al valor basal de la PTH durante la FEE (FEE, definido como las semanas 20 a 27, ambas inclusive). Las variables secundarias fueron la proporción de pacientes con una PTH media ≤ 300 pg/ml durante la FEE, y un cambio porcentual desde el nivel basal durante la FEE para la PTH, Ca sérico, fósforo y producto calcio-fósforo (Ca x P).

Las características demográficas y basales entre los dos grupos en cada estudio fueron similares. La edad media de los pacientes en los 2 estudios fue de 58,2 (intervalo de 21 a 93) años. Las concentraciones basales medias (DE) de PTH en los 2 estudios fueron de 846,9 (21,8) pg/ml y 835,9 (21,0) pg/ml para los grupos de Parsabiv y placebo, respectivamente, con aproximadamente un 21% de sujetos incluidos en ambos estudios con una PTH basal > 1.000 pg/ml. El tiempo medio en hemodiálisis antes de la inclusión en el estudio fue de 5,4 años y el 68% de los pacientes recibía análogos de la vitamina D en el momento de la inclusión en el estudio; un 83% recibía quelantes del fósforo.

En ambos estudios se demostró que Parsabiv redujo la PTH, a la vez que disminuyó el calcio, el fósforo y el Ca x P. Los resultados de todas las variables principales y secundarias fueron estadísticamente significativos y los resultados fueron consistentes en ambos estudios según se muestra en la tabla 2.

Tabla 2. Efectos de Parsabiv en la PTH, calcio sérico corregido, fósforo y Ca x P en estudios controlados con placebo de 6 meses de duración

	Estudio 1		Estudio 2	
	Parsabiv (n = 254)	Placebo (n = 254)	Parsabiv (n = 255)	Placebo (n = 260)
PTH				
Pacientes con una reducción de la PTH > 30% durante la FEE, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
Pacientes con PTH ≤ 300 pg/ml durante la FEE, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
Cambio porcentual medio durante la FEE, % (EE)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)
Calcio sérico corregido				
Cambio porcentual medio durante la FEE, % (EE)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Fósforo				
Cambio porcentual medio durante la FEE, % (EE)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)
Ca x P				
Cambio porcentual medio durante la FEE, % (EE)	-14,34 (2,06) ^a	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) ^a	-1,06 (1,42)

^a $p < 0,001$ frente a placebo

^b $p = 0,003$ frente a placebo

Parsabiv disminuyó la PTH independientemente de la PTH basal, el tiempo en diálisis y de si los pacientes recibían o no análogos de la vitamina D. Los pacientes con niveles más bajos de PTH en la selección tuvieron una mayor probabilidad de alcanzar una PTH ≤ 300 pg/ml durante la FEE.

Parsabiv se asoció con reducciones en los marcadores del metabolismo óseo (fosfatasa alcalina específica del hueso y telopéptido C del colágeno tipo I) y el factor de crecimiento fibroblástico 23 (variables exploratorias) al final del estudio (semana 27), en comparación con placebo.

Estudio con control activo

En un estudio doble ciego con control activo de 6 meses de duración se comparó la eficacia y la seguridad de Parsabiv con cinacalcet en 683 pacientes con HPTS con IRC sometidos a hemodiálisis. El régimen posológico de Parsabiv fue similar al de los ensayos controlados con placebo (dosis inicial de 5 mg ajustada cada 4 semanas con incrementos de 2,5 mg a 5 mg hasta una dosis máxima de 15 mg 3 veces por semana). La dosis inicial de cinacalcet fue de 30 mg diarios, ajustada cada 4 semanas con incrementos de 30 mg o de 60 mg para el último ajuste al alza de la dosis, hasta una dosis máxima de 180 mg al día según la información de prescripción de cinacalcet. La mediana de la dosis media semanal de Parsabiv durante la FEE fue de 15,0 mg (5,0 mg por administración) y la de cinacalcet fue de 360,0 mg (51,4 mg por administración). La variable principal fue la no inferioridad para la proporción de pacientes que lograron una reducción > 30% respecto al valor basal en la PTH media durante la FEE (semanas 20 a 27). Las variables secundarias clave fueron las proporciones de pacientes que alcanzaron reducciones > 50% y > 30% respecto al valor basal en la PTH media durante la FEE y el número medio de días con vómitos o náuseas por semana en las primeras 8 semanas, analizados secuencialmente para detectar la superioridad. Las concentraciones de PTH media basal (EE) fueron de 1.092,12 (33,8) y 1.138,71 (38,2) pg/ml para los grupos de Parsabiv y cinacalcet, respectivamente. Las características demográficas y otras características basales fueron similares a las de los ensayos controlados con placebo.

Parsabiv no fue inferior a cinacalcet en cuanto a la variable principal, y fue superior a cinacalcet respecto a las variables secundarias de proporción de pacientes que alcanzó una reducción > 30% respecto al valor basal en la PTH media durante la FEE (68,2% Parsabiv frente a 57,7% cinacalcet; $p = 0,004$); y proporción de pacientes que alcanzó una reducción > 50% respecto al valor basal en la PTH media durante la FEE (52,4% Parsabiv frente a 40,2% cinacalcet; $p = 0,001$). No se observó una

diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos para la variable secundaria que evaluaba del número medio de días con vómitos o náuseas por semana en las primeras 8 semanas.

“Estudio de transición”

Los resultados de un estudio en el que se evaluaron los cambios en el calcio sérico corregido al cambiar a los pacientes de cinacalcet a Parsabiv mostraron que el tratamiento con Parsabiv, a una dosis inicial de 5 mg, se pudo iniciar de forma segura después de la interrupción de cinacalcet durante 7 días, siempre que el calcio sérico corregido fuera $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

Estudio de extensión abierto

Se efectuó un estudio de extensión de un solo brazo de 52 semanas de los estudios de "transición" y controlados con placebo descritos anteriormente para caracterizar la seguridad y la eficacia a largo plazo de Parsabiv en 891 pacientes con HPTS e IRC sometidos a hemodiálisis. Todos los sujetos recibieron Parsabiv a una dosis inicial de 5 mg 3 veces por semana. La dosis de Parsabiv pudo ajustarse en las semanas 5, 9, 17, 25, 33, 41 y 49 hasta una dosis máxima de 15 mg para alcanzar niveles objetivo de PTH ≤ 300 pg/ml y mantener las concentraciones de Cac en suero.

Al final de las 52 semanas, Parsabiv no se asoció con nuevos hallazgos de seguridad y demostró mantener el efecto del tratamiento, tal como se evidenció por la disminución en la PTH en prediálisis $> 30\%$ respecto al valor basal en 2/3 de los pacientes. Asimismo, Parsabiv disminuyó la PTH en prediálisis $a \leq 300$ pg/ml en más del 50% de los pacientes y disminuyó la PTH media, el Cac, el Cac x P y el fósforo respecto al valor basal.

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con Parsabiv en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del hiperparatiroidismo (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Distribución

En el modelo farmacocinético poblacional, el volumen de distribución en estado estacionario fue de aproximadamente de 796 l. Etelcalcetida se une principalmente a la albúmina plasmática por medio de una unión covalente reversible. La unión no covalente de etelcalcetida a las proteínas plasmáticas es baja con una proporción de fracción libre de 0,53. La proporción de las concentraciones en sangre/plasma de [14 C]-etelcalcetida es aproximadamente de 0,6.

Biotransformación

Las enzimas CYP450 no metabolizan etelcalcetida. Etelcalcetida se biotransforma en la sangre mediante el intercambio reversible de disulfuro con tioles endógenos para formar de manera predominante un conjugado con albúmina sérica. La exposición plasmática de los productos de la biotransformación fue aproximadamente 5 veces superior a la de etelcalcetida y la evolución de la concentración en función del tiempo es paralela a la de etelcalcetida. El producto predominante de la biotransformación (unido a la albúmina) fue mínimamente activo *in vitro*.

Eliminación

La administración intravenosa 3 veces por semana al final de la sesión de hemodiálisis produjo una semivida eficaz de 3 a 5 días. Etelcalcetida se eliminó rápidamente en sujetos con una función renal normal, mientras que en los pacientes con IRC que requirieron hemodiálisis, etelcalcetida se eliminó principalmente mediante la hemodiálisis. Etelcalcetida se eliminó de forma eficaz con un valor de

aclaramiento por hemodiálisis de 7,66 l/hora. Después de una única dosis radiomarcada de etelcalcetida en pacientes con IRC con HPT secundario que recibían hemodiálisis, aproximadamente el 60% del [¹⁴C]-etelcalcetida administrado se recuperó en el líquido de diálisis y aproximadamente el 7% se recuperó en la orina y las heces de forma combinada en un período de recogida de 175 días. La variabilidad entre sujetos del sistema de eliminación en la población de pacientes es aproximadamente del 70%.

Linealidad/No linealidad

La farmacocinética de etelcalcetida es lineal y no cambia con el tiempo después de una dosis intravenosa única (5 a 60 mg) o de dosis intravenosas múltiples (2,5 a 20 mg) en pacientes con IRC con HPT secundario que reciben hemodiálisis. Después de la administración intravenosa 3 veces a la semana al final de cada sesión de 3 a 4 horas de hemodiálisis en los pacientes con IRC, los niveles plasmáticos de etelcalcetida alcanzaron prácticamente el estado estacionario 4 semanas después de la administración con un cociente de acumulación observada entre 2 y 3 veces superior.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos de etelcalcetida en pacientes con insuficiencia renal de leve a grave. La farmacocinética de etelcalcetida se caracterizó en pacientes con IRC que recibían hemodiálisis. Etelcalcetida está destinado a pacientes con IRC que reciben hemodiálisis.

Insuficiencia hepática

No se realizó ningún estudio específico en pacientes con insuficiencia hepática.

Peso corporal, sexo, edad, raza

No se observaron diferencias farmacocinéticas relacionadas con el peso corporal, el sexo, la edad o la raza en los pacientes adultos estudiados.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios en animales a niveles de exposición clínicos se observaron los efectos farmacológicos esperados de disminución de la PTH y el calcio en la sangre. A niveles de exposición clínicos se observaron reducciones en el calcio sérico asociadas con temblores, convulsiones y trastornos relacionados con el estrés. Todos los efectos fueron reversibles al interrumpir el tratamiento.

Etelcalcetida fue mutagénico en algunas cepas de bacterias (Ames), no obstante, no fue genotóxico en ensayos *in vitro* e *in vivo* de genotoxicidad en mamíferos, por lo que se considera no genotóxico en humanos. En estudios de carcinogenicidad en ratones y ratas, no se observaron tumores relacionados con etelcalcetida con una exposición de hasta 0,4 veces los niveles clínicos de exposición.

No se observó un efecto en la fertilidad masculina o femenina cuando se administró etelcalcetida en ratas a niveles de exposición hasta 1,8 veces superiores a los niveles clínicos de exposición alcanzados en pacientes que recibieron etelcalcetida a una dosis de 15 mg tres veces por semana.

No se observaron efectos en el desarrollo embrionario en ratas y conejos cuando fueron expuestos a niveles entre 1,8 y 4,3 veces superiores a los niveles clínicos de exposición durante la organogénesis. En un estudio de desarrollo prenatal y posnatal en ratas se observó un aumento mínimo de la mortalidad perinatal de las crías, retraso en el parto y reducciones temporales en el crecimiento posnatal asociados con toxicidades maternas de hipocalcemia, temblores y reducciones en el peso corporal y el consumo de alimentos a niveles 1,8 veces superiores a los niveles clínicos de exposición.

En estudios en ratas se observó que [¹⁴C]-etelcalcetida se excreta en la leche a concentraciones similares a las del plasma.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Cloruro sódico

Ácido succínico

Agua para preparaciones inyectables

Ácido clorhídrico (para ajuste del pH)

Hidróxido sódico (para ajuste del pH)

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Periodo de validez

4 años.

Una vez fuera de la nevera:

- Parsabiv es estable durante un máximo de 7 días acumulados si se conserva en el embalaje original. No requiere ninguna temperatura especial de conservación.
- Una vez retirado del envase original, Parsabiv es estable durante un máximo de 4 horas si se protege de la luz solar directa.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Parsabiv 2,5 mg solución inyectable

Vial de un solo uso (vidrio de tipo I) con tapón (elastómero laminado con fluoropolímero) y un precinto de aluminio con tapa protectora *flip off*. Cada vial contiene 0,5 ml de solución inyectable.

Parsabiv 5 mg solución inyectable

Vial de un solo uso (vidrio de tipo I) con tapón (elastómero laminado con fluoropolímero) y un precinto de aluminio con tapa protectora *flip off*. Cada vial contiene 1 ml de solución inyectable.

Parsabiv 10 mg solución inyectable

Vial de un solo uso (vidrio de tipo I) con tapón (elastómero laminado con fluoropolímero) y un precinto de aluminio con tapa protectora *flip off*. Cada vial contiene 2 ml de solución inyectable.

Tamaños de envases de 1, 6, 12 y 42 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Parsabiv 2,5 mg solución inyectable

EU/1/16/1142/001 – 1 vial

EU/1/16/1142/002 – 6 viales

EU/1/16/1142/003 – 12 viales

EU/1/16/1142/004 – 42 viales

Parsabiv 5 mg solución inyectable

EU/1/16/1142/005 – 1 vial

EU/1/16/1142/006 – 6 viales

EU/1/16/1142/007 – 12 viales

EU/1/16/1142/008 – 42 viales

Parsabiv 10 mg solución inyectable

EU/1/16/1142/009 – 1 vial

EU/1/16/1142/010 – 6 viales

EU/1/16/1142/011 – 12 viales

EU/1/16/1142/012 – 42 viales

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 11 noviembre 2016

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPS)

Los requerimientos para la presentación de los informes periódicos de seguridad para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará el primer informe periódico de seguridad para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parsabiv 2,5 mg solución inyectable
etelcalcetida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 2,5 mg de etelcalcetida (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, ácido succínico, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido sódico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.

1 vial (0,5 ml)

6 viales (0,5 ml)

12 viales (0,5 ml)

42 viales (0,5 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Conservar el producto en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Parsabiv 2,5 mg solución inyectable
etelcalcetida
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

0,5 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parsabiv 5 mg solución inyectable
etelcalcetida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 5 mg de etelcalcetida (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, ácido succínico, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido sódico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.

1 vial (1 ml)

6 viales (1 ml)

12 viales (1 ml)

42 viales (1 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Conservar el producto en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Parsabiv 5 mg solución inyectable
etelcalcetida
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

1 ml

6. OTROS

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Parsabiv 10 mg solución inyectable
etelcalcetida

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 10 mg de etelcalcetida (como hidrocloreuro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Cloruro sódico, ácido succínico, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico, hidróxido sódico.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Solución inyectable.

1 vial (2 ml)

6 viales (2 ml)

12 viales (2 ml)

42 viales (2 ml)

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

Vía intravenosa.

Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

Conservar el producto en el embalaje original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Parsabiv 10 mg solución inyectable
etelcalcetida
IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

2 ml

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Parsabiv 2,5 mg solución inyectable
Parsabiv 5 mg solución inyectable
Parsabiv 10 mg solución inyectable
etelcalcetida

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Parsabiv y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Parsabiv
3. Cómo usar Parsabiv
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Parsabiv
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Parsabiv y para qué se utiliza

Parsabiv contiene el principio activo etelcalcetida, que reduce la hormona paratiroidea conocida como PTH.

Parsabiv se utiliza para tratar el hiperparatiroidismo secundario en pacientes con enfermedad renal grave que necesitan hemodiálisis para eliminar los productos de desecho de su sangre.

En el hiperparatiroidismo secundario, las glándulas paratiroideas (cuatro pequeñas glándulas en el cuello) producen demasiada PTH. “Secundario” significa que el hiperparatiroidismo está causado por otra enfermedad, como por ejemplo, la enfermedad renal. El hiperparatiroidismo secundario puede producir la pérdida de calcio en los huesos, lo que puede causar dolor y fracturas óseas y problemas en los vasos sanguíneos y del corazón. Al controlar los niveles de PTH, Parsabiv ayuda a controlar el calcio y el fósforo en su organismo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Parsabiv

No use Parsabiv si es alérgico a etelcalcetida o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

No use Parsabiv si presenta niveles muy bajos de calcio en la sangre. Su médico controlará sus niveles de calcio en sangre.

Advertencias y precauciones

Antes de comenzar a recibir Parsabiv, informe a su médico si sufre o ha sufrido alguna vez:

- problemas cardíacos, como insuficiencia cardíaca o arritmias (ritmo cardíaco anómalo);
- convulsiones (ataques o crisis).

Parsabiv reduce los niveles de calcio. Informe a su médico si tiene espasmos, tirones o calambres musculares, o adormecimiento u hormigueo en los dedos de las manos, de los pies o alrededor de la boca o convulsiones, confusión o pérdida del conocimiento durante el tratamiento con Parsabiv.

Los niveles de calcio bajos pueden producir un ritmo cardíaco anómalo. Informe a su médico si experimenta un latido cardíaco inusualmente rápido o fuerte, si tiene problemas del ritmo cardíaco o insuficiencia cardíaca o si toma medicamentos que puedan causar problemas en el ritmo cardíaco, mientras esté recibiendo Parsabiv. Para información adicional, ver sección 4.

Los niveles muy bajos de PTH durante periodos de tiempo prolongados pueden ocasionar un tipo de estructura anormal del hueso conocida como hueso adinámico, que solo puede diagnosticarse mediante biopsia. Sus niveles de PTH serán controlados durante el tratamiento con Parsabiv y su dosis de Parsabiv podría reducirse si sus niveles de PTH se vuelven muy bajos.

Niños y adolescentes

Se desconoce si Parsabiv es seguro y eficaz en niños menores de 18 años, puesto que no ha sido estudiado en estos pacientes.

Otros medicamentos y Parsabiv

Informe a su médico si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento, particularmente cinacalcet o cualquier otro medicamento que disminuya el calcio sérico.

No debe recibir Parsabiv junto con cinacalcet.

Embarazo y lactancia

Parsabiv no se ha estudiado en mujeres embarazadas. Se desconoce si Parsabiv puede dañar al feto. Informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada mientras utiliza Parsabiv. Usted y su médico deben decidir si usted debe utilizar Parsabiv.

Se desconoce si Parsabiv puede pasar a la leche materna. Informe a su médico si se encuentra dando el pecho o tiene intención de dar el pecho. Su médico le ayudará a decidir si debe interrumpir la lactancia materna o el tratamiento con Parsabiv, teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia materna para el bebé y los beneficios de Parsabiv para la madre.

Conducción y uso de máquinas

La influencia de Parsabiv sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. No obstante, determinados síntomas de los niveles bajos de calcio (como ataques o convulsiones) pueden afectar a su capacidad de conducir o utilizar máquinas.

Información importante sobre algunos de los componentes de Parsabiv

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por vial, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar Parsabiv

La dosis inicial recomendada de Parsabiv es 5 mg. Será administrada por un médico o enfermero al final de la hemodiálisis a través del tubo (la vía) que le conecta con la máquina de hemodiálisis. Parsabiv se administrará 3 veces por semana. Se puede aumentar la dosis hasta 15 mg o disminuir hasta 2,5 mg en función de su respuesta.

Es posible que deba tomar suplementos de calcio y vitamina D mientras recibe tratamiento con Parsabiv. Su médico lo hablará con usted.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Si empieza a notar entumecimiento u hormigueo alrededor de la boca o en las extremidades, dolores o calambres musculares y convulsiones (ataques), debe informar a su médico inmediatamente. Estos pueden ser síntomas de que sus niveles de calcio son demasiado bajos (hipocalcemia).

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- Náuseas
- Vómitos
- Diarrea
- Espasmos musculares
- Niveles bajos de calcio en sangre sin síntomas

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Niveles bajos de calcio en sangre con síntomas como adormecimiento alrededor de la boca o en las extremidades, dolores o calambres musculares y convulsiones (ataques)
- Niveles altos de potasio en la sangre
- Niveles bajos de fósforo en la sangre
- Dolor de cabeza
- Sensación de adormecimiento u hormigueo
- Empeoramiento de la insuficiencia cardíaca
- Alteraciones en la actividad eléctrica del corazón observadas en forma de prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma
- Tensión arterial baja
- Dolor muscular

Se han observado reacciones alérgicas (incluidas reacciones anafilácticas).

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Parsabiv

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase después de CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Una vez fuera de la nevera:

- Parsabiv es estable durante un máximo de 7 días acumulados si se conserva en el embalaje original. No requiere ninguna temperatura especial de conservación.
- Una vez retirado del envase original, Parsabiv es estable durante un máximo de 4 horas si se protege de la luz solar directa.

No utilice este medicamento si observa partículas o un cambio de color.

Para un solo uso.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Parsabiv

- El principio activo es etelcalcetida.
Parsabiv 2,5 mg solución inyectable: Cada vial contiene 2,5 mg de etelcalcetida en 0,5 ml de solución (5 mg/ml).
Parsabiv 5 mg solución inyectable: Cada vial contiene 5 mg de etelcalcetida en 1 ml de solución (5 mg/ml).
Parsabiv 10 mg solución inyectable: Cada vial contiene 10 mg de etelcalcetida en 2 ml de solución (5 mg/ml).
- Los demás componentes son cloruro sódico, ácido succínico, agua para preparaciones inyectables, ácido clorhídrico e hidróxido sódico.

Aspecto del producto y contenido del envase

Parsabiv es un líquido transparente e incoloro.

Parsabiv es una solución inyectable en un vial.

Tamaños de envases de 1, 6, 12 y 42 viales.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

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

Titular de la autorización de comercialización

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

Fabricante

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

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

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXO IV

**CONCLUSIONES CIENTÍFICAS Y MOTIVOS PARA LA MODIFICACIÓN DE LAS
CONDICIONES DE LA(S) AUTORIZACIÓN(ES) DE COMERCIALIZACIÓN**

Conclusiones científicas

Teniendo en cuenta lo dispuesto en el Informe de Evaluación del Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia (PRAC) sobre los informes periódicos de seguridad (IPS) para etelcalcetida, las conclusiones científicas del Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) son las siguientes:

En la revisión acumulada de datos procedentes de fuentes poscomercialización (a fecha de 10 de noviembre de 2017) se identificó un total de 55 casos de reacciones de hipersensibilidad y reacciones en el lugar de perfusión. De ellos, siete casos fueron graves, incluido un caso con desenlace mortal. En dos de los casos graves, la reacción anafiláctica y la hinchazón facial se produjeron tras la administración de la primera dosis de etelcalcetida. En función de los datos disponibles y considerando que el principio activo es un péptido, la relación causal entre las reacciones de hipersensibilidad y etelcalcetida se consideró probable.

El CHMP está de acuerdo con las conclusiones científicas del PRAC.

Motivos para la modificación de las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización

De acuerdo con las conclusiones científicas para etelcalcetida, el CHMP considera que el balance beneficio-riesgo del medicamento o medicamentos que contiene(n) etelcalcetida no se modifica sujeto a los cambios propuestos en la información del producto.

El CHMP recomienda que se modifiquen las condiciones de la(s) autorización(es) de comercialización.