

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parsabiv 2,5 mg süstelahus
Parsabiv 5 mg süstelahus
Parsabiv 10 mg süstelahus

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Parsabiv 2,5 mg süstelahus

Üks viaal sisaldab 2,5 mg etelkaltsetiidi (vesinikkloriidina) 0,5 ml lahuses.
Üks ml sisaldab 5 mg etelkaltsetiidi.

Parsabiv 5 mg süstelahus

Üks viaal sisaldab 5 mg etelkaltsetiidi (vesinikkloriidina) 1 ml lahuses.
Üks ml sisaldab 5 mg etelkaltsetiidi.

Parsabiv 10 mg süstelahus

Üks viaal sisaldab 10 mg etelkaltsetiidi (vesinikkloriidina) 2 ml lahuses.
Üks ml sisaldab 5 mg etelkaltsetiidi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Süstelahus.

Selge värvitu lahus.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Parsabiv on näidustatud sekundaarse hüperparatüreoosi raviks kroonilise neerupuudulikkusega, hemodialüüsravi saavatel täiskasvanud patsientidel.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Annustamine

Etelkaltsetiidi soovitatav algannus on 5 mg, manustatuna boolussüstina 3 korda nädalas. Enne Parsabiv'i esimese annuse manustamist, annuse suurendamist ja ravi taasalustamist katkestusejärgselt peab seerumi korrigeeritud (albumiinisalduse suhtes) kaltsiumisisaldus olema normvahemiku alampiirist kõrgem (vt ka annuse kohandamine vastavalt seerumi kaltsiumisisaldusele). Parsabiv'i ei tohi manustada sagedamini kui 3 korda nädalas.

Annuse tiitrimine

Parsabiv'i annust peab tiitrima individualiseeritud annuseni vahemikus 2,5 mg kuni 15 mg. Annust võib suurendada 2,5 mg või 5 mg kaupa mitte sagedamini kui iga 4 nädala järel kuni maksimaalse annuseni 15 mg 3 korda nädalas, et saavutada soovitud parathormoni (PTH) sihtväärtus.

Annuse kohandamine PTH taseme alusel

PTH-d tuleb mõõta 4 nädalat pärast ravi alustamist Parsabiv'iga või annuse kohandamist ning säilitusravi ajal ligikaudu iga 1...3 kuu järel. Annuse kohandamine võib osutuda vajalikuks mistahes ajal ravi jooksul, k.a säilitusravi faasis.

Kui PTH on väiksem kui 100 pg/ml (10,6 pmol/l), peab annust vähendama või manustamise katkestama. Kui pärast annuse vähendamist PTH ei taastu tasemele > 100 pg/ml, tuleb manustamine katkestada. Patsientidel, kelle ravi on katkestatud, võib taasalustada ravi Parsabiv'iga, kui PTH on taastunud tasemele > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) ning dialüüsieelne seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus (cCa) on $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l). Kui patsiendile manustatud viimane annus oli 2,5 mg, võib taasalustada Parsabiv'i manustamist annuses 2,5 mg, kui PTH on > 300 pg/ml (31,8 pmol/l) ning viimati mõõdetud dialüüsieelne seerumi cCa oli $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

Täiendavad soovitused seerumi madala kaltsiumisisalduse käsitlemiseks on esitatud järgnevas tabelis.

Parsabiv'i võib kasutada osana raviskeemist, kuhu vastavalt vajadusele kuuluvad fosfaadidujad ja (või) D-vitamiini steroidid (vt lõik 5.1).

Vahele jäänud annused

Kui plaaniline regulaarne hemodialüüsiseanss jääb vahele, ärge manustage ühtki vahelejäänud annust. Parsabiv'i tuleb manustada järgmisel hemodialüüsil samas annuses. Kui manustamine on vahele jäänud vähemalt 2 nädalat, tuleb Parsabiv'i manustada annuses 5 mg (või 2,5 mg, kui see oli patsiendile viimati manustatud annus) ning tiitrida kuni soovitud PTH sihtväärtuseni.

Annuse kohandamine vastavalt seerumi kaltsiumisisaldusele

Seerumi kaltsiumisisaldust peab mõõtma 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist Parsabiv'iga ja annuse kohandamist. Kui patsient on väljakujunenud säilitusravil, peab seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldust mõõtma ligikaudu iga 4 nädala järel. Uuringutes mõõdeti kaltsiumi üldsisaldust seerumis Roche modulaaranalüsaatorite abil. Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisalduse normvahemiku alampiir oli 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Teiste analüüsimeetodite puhul võib normvahemiku alampiir olla erinev.

Juhul, kui seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus langeb kliiniliselt olulisel määral allapoole normvahemiku alampiiri ja (või) tekivad hüpokaltseemia sümptomid, on soovitatavad tegevused järgmised:

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisalduse väärtus või hüpokaltseemia kliinilised sümptomid*	Soovitused
< 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) ja $\geq 7,5$ mg/dl (1,88 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none">• Kui on kliiniliselt näidustatud:<ul style="list-style-type: none">- alusta täiendava kaltsiumi, kaltsiumit sisaldavate fosfaadidujate ja (või) D-vitamiini steroidide manustamist või suurenda nende annust.- suurenda dialüüsilahuse kaltsiumikontsentratsiooni.- kaalu Parsabiv'i annuse vähendamist.

Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisalduse väärtus või hüpokaltseemia kliinilised sümptomid*	Soovitused
< 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) või hüpokaltseemia sümptomid	<ul style="list-style-type: none"> • Peata Parsabiv'i manustamine kuni seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus on $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l) ja (võimalikud) hüpokaltseemiasümptomid on taandunud. • Kui on kliiniliselt näidustatud: <ul style="list-style-type: none"> - alusta täiendava kaltsiumi, kaltsiumit sisaldavate fosfaadisidujate ja (või) D-vitamiini steroidide manustamist või suurenda nende annust. - suurenda dialüüsilahuse kaltsiumikontsentratsiooni. • Taasalusta Parsabiv'i manustamist viimasest manustatud annusest 5 mg võrra madalamas annuses. Kui patsiendile viimati manustatud annus oli 2,5 mg või 5 mg, taasalusta manustamist annuses 2,5 mg pärast seda, kui seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus on $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l) ja (võimalikud) hüpokaltseemiasümptomid on taandunud.

* Kaltsiumi üldsisaldust mõõdeti Roche modulaaranalüsaatoriga. Seerumi albumiinisalduse korral $< 4,0$ g/dl on cCa (mg/dl) = üld Ca (mg/dL) + (4 - albumiin[g/dl])*0.8.

Üleminek tsinakaltseedilt Parsabiv'ile

Ravi Parsabiv'iga ei tohi alustada enne, kui tsinakaltseedi viimase annuse manustamisest on möödunud 7 päeva ja seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus on normvahemiku alampiiril või sellest kõrgem (vt lõik 5.1).

Lapsed

Etelkaltsetiidi ohutust ja efektiivsust lastel ja noorukitel vanuses kuni 18 aastat ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

Eakad

Annustamissoovitused eakatele on samad mis täiskasvanud patsientidele.

Manustamisviis

Parsabiv'i ei tohi lahjendada.

Parenteraalselt manustatavaid ravimeid peab enne manustamist visuaalselt kontrollima osakeste ja värvimuutuse suhtes.

Parsabiv'i manustatakse dialüüsisüsteemi venoossesse voolikusse hemodialüüsiseansi lõpus tagasivoolutuse ajal või intravenoosselt pärast tagasivoolutust. Manustamisel tagasivoolutuse ajal peab pärast süstimist manustama vähemalt 150 ml loputuslahust. Kui tagasivoolutus on lõppenud ja Parsabiv'i ei manustatud, võib seda manustada intravenoosselt, millele peab järgnema loputus vähemalt 10 ml füsioloogilise soolalahusega.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

Parsabiv'i ei tohi manustada, kui seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus on normvahemiku alampiirist madalam (vt lõigus 4.2 ja 4.4).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpokaltseemia

Parsabiv'i manustamist ei või alustada patsientidele, kelle seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus on normvahemiku alampiirist madalam (vt lõik 4.3).

Hüpokaltseemia võib avalduda muuhulgas paresteesia, müalgia, lihasspasmide ja tõmblustena.

Etelkaltsetiid langetab seerumi kaltsiumisisaldust, mistõttu peab patsientidele soovutama, et nad pöörduksid arsti vastuvõtule, kui neil tekivad hüpokaltseemia sümptomid, ning patsiente peab jälgima hüpokaltseemia suhtes (vt lõik 4.2). Seerumi kaltsiumisisaldust peab mõõtma enne ravi alustamist, 1 nädala jooksul pärast ravi alustamist Parsabiv'iga ja selle annuse muutmist ning ravi vältel iga 4 nädala järel. Kui seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus langeb kliiniliselt olulisel määral, peab rakendama meetmeid seerumi kaltsiumisisalduse suurendamiseks (vt lõik 4.2).

Ventrikulaarne arütmia ja QT-intervalli pikenedamine hüpokaltseemia tõttu

Seerumi kaltsiumisisalduse langus võib pikendada QT-intervalli, mis võib põhjustada ventrikulaarset arütmia (vt lõik 4.8). Parsabiv'iga ravitavatel patsientidel, kellel on kaasasündinud pika QT sündroom või anamneesis varasem QT-intervalli pikenedamine, pika QT sündroomi või südameseiskuse perekondlik anamnees ning QT-intervalli pikenedamist ja ventrikulaarset arütmia soodustavad kaasuvad seisundid, peab hoolikalt jälgima seerumi kaltsiumisisaldust.

Krambid

Seerumi kaltsiumisisalduse oluline langus võib langetada krambiläve. Parsabiv'iga ravitavatel, varasemate krambihäiretega patsientidel peab hoolikalt jälgima seerumi kaltsiumisisaldust.

Südamepuudulikkuse süvenemine

Seerumi kaltsiumisisalduse olulise langusega võib kaasnedä südamelihase sooritusvõime langus, hüpotensioon ja südame paispuudulikkus. Varasema südame paispuudulikkusega patsientidel peab ravi ajal Parsabiv'iga hoolikalt jälgima seerumi kaltsiumisisaldust (vt lõik 4.2), sest Parsabiv võib langetada seerumi kaltsiumisisaldust.

Koosmanustamine teiste ravimitega

Parsabiv'i manustamisel patsientidele, kes saavad ravi ükskõik millise vere kaltsiumisisaldust langetava ravimiga, peab olema ettevaatlik. Seerumi kaltsiumisisaldust peab hoolikalt jälgima (vt lõik 4.5).

Parsabiv'iga ravitavatele patsientidele ei tohi manustada tsinakaltseti. Samaaegne manustamine võib põhjustada rasket hüpokaltseemiat.

Adünaamiline luuhaigus

PTH taseme kestval supressioonil allapoole 100 pg/ml võib tekkida adünaamiline luuhaigus. Kui PTH langeb allapoole soovitud sihtväärtust, peab D-vitamiini steroolide ja (või) Parsabiv'i annust vähendama või ravi katkestama. Pärast katkestamist võib ravi taasalustada väiksema annusega, et hoida PTH sisaldus sihtvahemikus (vt lõik 4.2).

Immunogeensus

Kliinilistes uuringutes leiti seonduvaid antikehi 7,1% patsientidest, kes said sekundaarse hüperparatüreosi (*secondary hyperparathyroidism*, SHPT) ravi Parsabiv'iga kuni 6 kuud. 80,3% neist olid antikehad juba varasemalt olemas. Tõendeid olemasolevate või tekkinud etelkaltsetiidi vastaste

antikehade mõjust farmakokineetilisele profiilile, kliinilisele ravivastusele või ohutusprofiilile ei leitud. Olulise kliinilise mõjuga etelkaltsetiidi vastaste antikehade tekke kahtluse korral võtke palun ühendust müügiloahoidjaga, et arutada antikehade uuringut. Kontaktandmed on pakendi infolehe lõigus 6.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Parsabiv sisaldab vähem kui 1 mmol naatriumi viaali kohta, st on sisuliselt naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoimeid ei ole uuritud. Teadaolevat farmakokineetilise koostoime riski etelkaltsetiidiga ei ole.

Etelkaltsetiid ei pärssinud ega indutseerinud CYP450 ensüüme *in vitro* ning ei olnud CYP450 vahendatud metabolismi substraadiks. Etelkaltsetiid ei olnud väljavoolu ja sissehaarde transportvalkude substraadiks *in vitro* ning etelkaltsetiid ei pärssinud enimtuntud transportvalke.

Parsabiv'i ja teiste teadaolevalt vere kaltsiumisisaldust langetavate ravimite samaaegne manustamine võib suurendada hüpokaltseemia riski (vt lõik 4.4). Parsabiv'iga ravitavatele patsientidele ei tohi manustada tsinakaltsetiidi (vt lõik 4.4).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Etelkaltsetiidi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed ei näita otsest või kaudset kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Ettevaatusena on parem vältida Parsabiv'i kasutamist raseduse ajal.

Imetamine

Ei ole teada, kas etelkaltsetiid eritub inimese rinnapiima. Olemasolevad andmed rottide kohta näitavad, et etelkaltsetiid eritub rinnapiima (vt lõik 5.3).

Riski rinnaga toidetavatele vastsündinutele ja imikutele ei saa välistada. Tuleb otsustada, kas lõpetada rinnaga toitmine või katkestada (mitte alustada) ravi Parsabiv'iga, arvestades imetamise kasulikkust lapsele ning ravist saadavat kasu emale.

Fertiilsus

Etelkaltsetiidi mõju kohta fertiilsusele ei ole kliinilisi andmeid. Loomkatsed ei näita otsest või kahjulikku mõju fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Parsabiv ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Hüpokaltseemia teatud võimalikud ilmingud võivad siiski mõjutada autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Parsabiv'i väga sagedased kõrvaltoimed on vere kaltsiumisisalduse langus, lihasspasmid, kõhulahtisus, iiveldus ja oksendamine. Enamikul patsientidest olid need raskusastmelt kerged kuni mõõdukad ja olemuselt mööduvad. Ravi katkestamine kõrvaltoimete tõttu oli peamiselt tingitud vere madalast kaltsiumisisaldusest, iiveldusest ja oksendamisest.

Kõrvaltoimete loetelu tabelis

Kõrvaltoimed on loetletud järgnevalt, kasutades kokkuleppelisi sagedusmääratlusi: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10000$ kuni $< 1/1000$); väga harv ($< 1/10000$).

Tabel 1. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt täheldatud kõrvaltoimed

MedDRA organsüsteemi klass	Sageduskategooria	Kõrvaltoime
Immuunsüsteemi häired	Teadmata	Ülitundlikkusreaktsioonid (sh anafülaksia)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Väga sage	Vere kaltsiumisisalduse langus ^{1,4}
	Sage	Hüpokaltseemia ^{1,5} Hüperkaleemia ² Hüpfosfateemia
Närvisüsteemi häired	Sage	Peavalu Paresteesia ³
Südame häired	Sage	Süvenev südamepuudulikkus ¹ QT-intervalli pikenemine ¹
Vaskulaarsed häired	Sage	Hüpotensioon
Seedetrakti häired	Väga sage	Iiveldus Oksendamine Kõhulahtisus
Lihaskoe ja sidekoe kahjustused	Väga sage	Lihasspasmid
	Sage	Müalgia

¹ Vt lõik Valitud kõrvaltoimete kirjeldus.

² Hüperkaleemia hõlmab eelisterminite hüperkaleemia ja vere kaaliumisisalduse tõusu.

³ Paresteesia hõlmab eelisterminite paresteesia ja hüpesteesia.

⁴ Asümptomaatiline kaltsiumisisalduse langus allapoole 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) või kliiniliselt oluline seerumi cCa langus vahemikus 7,5 mg/dl ja $< 8,3$ mg/dl (1,88 ja $< 2,08$ mmol/l) (mis vajab arstlikku sekkumist).

⁵ Sümptomaatiline seerumi cCa $< 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Hüpokaltseemia

Enamus vere kaltsiumisisalduse asümptomaatilise languse ja sümptomaatilise hüpokaltseemia juhtudest olid raskusastmelt kerged või mõõdukad. Platseebokontrolliga uuringute koondandmetes langes cCa väärtus seerumis vähemalt ühel korral suuremal määral patsientidest Parsabiv'i rühmas kui platseeborühmas: $< 7,0$ mg/dl (1,75 mmol/l) (7,6% Parsabiv; 3,1% platseebo), $< 7,5$ mg/dl (1,88 mmol/l) (27,1% Parsabiv; 5,5% platseebo) ja $< 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l) (78,6% Parsabiv; 19,4% platseebo). Seerumi madala kaltsiumisisalduse tõttu kõrvaltoimena lõpetas ravi 1% patsientidest Parsabiv'i rühmas ja 0% patsientidest platseeborühmas. Lisateavet hüpokaltseemia avaldumise ja seerumi kaltsiumisisalduse monitoorimise kohta vt vastavalt lõikudest 4.4 ja 4.2.

QTc-intervalli pikenemine hüpokaltseemia tõttu

Platseebokontrolliga uuringute koondandmetes oli patsientide protsentuaalne osakaal, kelle QTcF-intervall pikenes lähteväärtusega võrreldes maksimaalselt > 60 msek, Parsabiv'i rühmas suurem kui platseeborühmas (1,2% Parsabiv; 0% platseebo). QTcF-intervalli lähteväärtuse dialüüsieelse maksimaalse pikenemise > 500 msek tekkesagedus patsientide arvu alusel oli Parsabiv'i rühmas 4,8% ja platseeborühmas 1,9%.

Südamepuudulikkuse süvenemine

Platseebokrolliga uuringute koondandmetes oli hospitaliseerimist vajavate, ravimiga hinnanguliselt seotud südame paispuudulikkuse juhtude tekkesagedus patsientide arvu alusel Parsabiv'i rühmas 2,2% ja platseeborühmas 1,2%.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Etelkaltsetiidi üleannustamine võib põhjustada hüpokaltseemiat kliiniliste sümptomitega või ilma, mis võib vajada ravi. Üleannustamise korral peab kontrollima seerumi kaltsiumisisaldust, patsiente peab jälgima hüpokaltseemia sümptomite suhtes (vt lõik 4.4) ning rakendama asjakohaseid meetmeid (vt lõik 4.2). Parsabiv eelmaldub dialüüsil, kuid hemodialüüsi ei ole üleannustamise ravina uuritud. Kliinilistes uuringutes on patsientidele ohutult manustatud ühekordse annusena kuni 60 mg ja korduvalt 22,5 mg 3 korda nädalas dialüüsi lõpus.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kaltsiumi homöostaas, kõrvalkilpnäärme talitlust pärssivad ained.
ATC-kood: H05BX04

Toimemehhanism

Kõrvalkilpnäärme pearakkude pinnal asuvad kaltsiumtundlikud retseptorid on PTH sekretsiooni peamiseks regulaatoriks. Etelkaltsetiidid on sünteetiline kaltsimimeetilise toimega peptiid, mis vähendab PTH sekretsiooni, seondudes kaltsiumtundlike retseptoritega ja neid aktiveerides. PTH taseme langusega kaasneb kaltsiumi ja fosfaadi kontsentratsiooni langus seerumis.

Farmakodünaamilised toimed

Pärast 5 mg etelkaltsetiidi ühekordset intravenooset manustamist langes PTH tase kiiresti 30 minuti jooksul pärast manustamist, maksimaalne langus kestis 1 tund ning taastus seejärel lähteväärtuseni. PTH languse määr ja kestus suurenesid koos annuse suurendamisega. Hemodialüüsi saavatel patsientidel oli PTH taseme langus vastavuses etelkaltsetiidi kontsentratsiooniga. PTH taset langetav toime püsis 6-kuulise perioodi vältel, mil etelkaltsetiidi manustati intravenoosse boolusena 3 korda nädalas.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Platseebokrolliga uuringud

Kahes topeltpimemetodil platseebokrolliga 6-kuulises kliinilises uuringus osalesid kroonilise neerupuudulikkusega, 3 korda nädalas hemodialüüsravi saavad, SHPT-ga patsiendid (n = 1023). Patsientidele manustati platseebot või Parsabiv'i alustusannusena 5 mg 3 korda nädalas hemodialüüsi lõpus, tiitrides annust 17. nädalani iga 4 nädala järel kuni maksimaalse annuseni 15 mg 3 korda nädalas, et saavutada PTH sihtväärtus ≤ 300 pg/ml. Parsabiv'i annuse mediaan efektiivsuse hindamise perioodil oli 20,4 mg nädalas (6,8 mg manustamiskorra kohta). Patsiendid, kellel söelumisfaasis oli PTH tase madalam, vajasid väiksemat annust: patsientidel, kelle PTH tase söelumisfaasis oli

< 600 pg/ml, 600 kuni ≤ 1000 pg/ml ja > 1000 pg/ml oli mediaanne annus vastavalt 15,0 mg, 21,4 mg ja 27,1 mg nädalas. Uuritavate dialüüsilahuse kaltsiumikontsentratsiooni säilitati tasemel ≥ 2,25 meq/l.

Esmane tulemusnäitaja mõlemas uuringus oli patsientide osakaal, kelle PTH lähteväärtus langes > 30% efektiivsuse hindamise perioodil (nädalad 20 kuni 27, kaasaarvatud). Teised tulemusnäitajad olid patsientide osakaal, kelle PTH keskmine väärtus efektiivsuse hindamise perioodil oli ≤ 300 pg/ml, ning PTH, seerumi cCa, fosfaadi ja kaltsiumi-fosfaadi korrutis (Ca x P) lähteväärtuse protsentuaalne langus efektiivsuse hindamise perioodil.

Mõlemas uuringus olid kahe uuringurühma demograafilised ja lähteparameetrid sarnased. Patsientide keskmine vanus mõlema uuringu põhjal oli 58,2 aastat (vahemik 21 kuni 93). PTH keskmine (standardhälve) lähteväärtus mõlema uuringu põhjal oli Parsabiv'i rühmas 846,9 (21,8) pg/ml ja platseeborühmas 835,9 (21,0) pg/ml ning 21% kaasatud patsientidest mõlema uuringu põhjal oli PTH lähteväärtus > 1000 pg/ml. Uuringule eelnenud hemodialüüsravi keskmine kestus oli 5,4 aastat, 68% patsientidest said uuringusse kaasamisel ravi D-vitamiini steroolidega ja 83% fosfaadisidujatega.

Mõlemad uuringud tõendasid, et Parsabiv langetab PTH-d, langetades samal ajal seerumi kaltsiumi ja fosfaadisisaldust ning Ca x P. Kõikide esmaste ja teiste tulemusnäitajate erinevused olid statistiliselt olulised ning mõlema uuringu tulemused olid kooskõlas nagu on näha tabelis 2.

Tabel 2. PTH, seerumi korrigeeritud kaltsiumisisalduse, fosfaadisisalduse ja Ca x P muutus Parsabiv'i toimel 6-kuulistest platseebokontrolliga uuringutes.

	Uuring 1		Uuring 2	
	Parsabiv (N = 254)	Platseebo (N = 254)	Parsabiv (N = 255)	Platseebo (N = 260)
PTH				
Patsiendid, kelle PTH langes > 30% efektiivsuse hindamise perioodil, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
Patsiendid, kelle PTH ≤ 300 pg/ml efektiivsuse hindamise perioodil, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
Keskmine muutus efektiivsuse hindamise perioodil, % (standardhälve)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)
Seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus				
Keskmine muutus efektiivsuse hindamise perioodil, % (standardhälve)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Fosfaat				
Keskmine muutus efektiivsuse hindamise perioodil, % (standardhälve)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)
Ca x P				
Keskmine muutus efektiivsuse hindamise perioodil, % (standardhälve)	-14,34 (2,06) ^a	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) ^a	-1,06 (1,42)

^a p < 0,001 versus platseebo

^b p = 0,003 versus platseebo

Parsabiv langetas PTH taset, sõltumata PTH lähteväärtusest, dialüüsravi kestusest ning kaasuvast ravist D-vitamiini steroolidega või selle puudumisest. Patsiendid, kelle PTH tase söelumisfaasis oli madalam, saavutasid efektiivsuse hindamise perioodil suurema tõenäosusega PTH väärtuse ≤ 300 pg/ml.

Parsabiv'iga seondus luukoe ainevahetuse markerite (luuspetsiifiline alkaalne fosfataas ja kollageeni c-telopeptiid tüüp I) ning fibroblastide kasvufaktori 23 taseme langus uuringu lõpus (27. nädalal) platseeboga võrreldes (uurimuslik tulemusnäitaja).

Võrdlusuuring toimiva ravimiga

6-kuulises toimiva ravimiga topeltpimemeetodil kontrollitud uuringus võrreldi Parsabiv'i efektiivsust ja ohutust tsinakaltseediga 683 patsiendil, kellel oli SHPT ning said hemodialüüsravi kroonilise neerupuudulikkuse tõttu. Parsabiv'i annustamisskeem oli sarnane platseebokontrolliga uuringute

omaga (alustusannust 5 mg tiitriti iga 4 nädala järel 2,5 mg kuni 5 mg kaupa kuni maksimaalse annuseni 15 mg 3 korda nädalas). Tsinakaltseedi alustusannus oli 30 mg üks kord ööpäevas, mida tiitriti iga 4 nädala järel 30 mg kaupa või 60 mg annuse viimasel suurendamisel kuni maksimaalse annuseni 180 mg üks kord ööpäevas vastavalt tsinakaltseedi ametlikule ravimi omaduste kokkuvõttele. Parsabiv'i annuse mediaan efektiivsuse hindamise perioodil oli 15,0 mg nädalas (5,0 mg manustamiskorra kohta) ja tsinakaltseedil 360,0 mg (51,4 mg manustamiskorra kohta). Esmane samaväärsuse (*non-inferiority*) tulemusnäitaja oli patsientide osakaal, kellel saavutati PTH lähteväärtuse keskmine langus > 30% efektiivsuse hindamise perioodil (nädalad 20 kuni 27). Olulisemad teised tulemusnäitajad olid patsientide osakaal, kellel saavutati PTH lähteväärtuse keskmine langus > 50% ja > 30% efektiivsuse hindamise perioodil ning iivelduse ja oksendamisega päevade keskmine arv nädalas esimese 8 nädala jooksul, mida järgnevalt hinnati paremuse (*superiority*) suhtes. PTH kontsentratsiooni lähteväärtus (standardhälve) oli Parsabiv'i rühmas 1092,12 (33,8) pg/ml ja tsinakaltseedi rühmas 1138,71 (38,2) pg/ml. Demograafilised ja muud lähteparametrid olid sarnased platseebokontrolliga uuringute omadega.

Parsabiv oli tsinakaltseediga samaväärne esmase tulemusnäitaja osas ning tsinakaltseedist parem teiste tulemusnäitajate osas, mis kajastasid patsientide osakaalu, kelle PTH lähteväärtuse keskmine langus efektiivsuse hindamise perioodil oli > 30% (68,2% Parsabiv'i rühmas *versus* 57,7% tsinakaltseedi rühmas; $p = 0,004$), ja patsientide osakaalu, kelle PTH lähteväärtuse keskmine langus efektiivsuse hindamise perioodil oli > 50% (52,4% Parsabiv'i rühmas *versus* 40,2% tsinakaltseedi rühmas; $p = 0,001$). Iivelduse ja oksendamisega päevade keskmist arvu nädalas esimese 8 nädala jooksul kajastava teisese tulemusnäitaja täheldatud erinevus rühmade vahel ei olnud statistiliselt oluline.

„Ravimivahetusuuring“

Tulemused uuringust, milles hinnati seerumi korrigeeritud kaltsiumisisalduse muutusi üleminekul ravilt tsinakaltseediga ravile Parsabiv'iga, näitasid, et ravi Parsabiv'iga alustusannuses 5 mg võib ohutult alustada 7 päeva pärast tsinakaltseedi manustamise lõppu, eeldusel, et seerumi korrigeeritud kaltsiumisisaldus on $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

Avatud jätku-uuring

Eelnevalt kirjeldatud platseebokontrolliga ja ravimivahetusuuringute 52-nädalases võrdlusrühmata jätku-uuringus hinnati Parsabiv'i pikaajalist ohutust ja efektiivsust 891 patsiendil, kellel oli SHPT ning said hemodialüüsiravi kroonilise neerupuudulikkuse tõttu. Kõikidele uuritavatele manustati Parsabiv'i alustusannusena 5 mg 3 korda nädalas. Parsabiv'i annust võis tiitrida nädalatel 5, 9, 17, 25, 33, 41 ja 49 kuni maksimaalse annuseni 15 mg, et saavutada PTH sihtväärtus ≤ 300 pg/ml, säilitades cCa kontsentratsiooni seerumis.

Pärast 52 nädala möödumist ei seondunud Parsabiv'iga ühtki uut ohutusosalast leidu ning leidis tõestamist raviefekti püsimine, mida tõendas dialüüsieelse PTH lähteväärtus langus > 30% 2/3 patsientidest. Lisaks langetas Parsabiv dialüüsieelset PTH kontsentratsiooni tasemele ≤ 300 pg/ml rohkem kui 50% patsientidest ning langetas PTH, cCa, cCa x P ja fosfaadi keskmisi lähteväärtusi.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Parsabiv'iga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta hüperparatüreoosi ravis (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Jaotumine

Populatsiooni farmokineetika mudelis oli jaotusruumala tasakaaluolekus ligikaudu 796 l. Etelkaltsetiid seondub valdavalt vereplasma albumiiniga pöörduva kovalentse sideme abil. Etelkaltsetiidi

mittekovalentne seondumine vereplasmavalkudega on vähene, suhtarvuga seondumata fraktsiooni suhtes 0,53. [¹⁴C]-etelkaltsetiidi vere ja vereplasma kontsentratsioonide suhe on ligikaudu 0,6.

Biotransformatsioon

Etelkaltsetiid ei metaboliseeru CYP450 ensüümide vahendusel. Etelkaltsetiidi biotranformeerub veres disulfiidrühma pöörduva vahetuse teel endogeensete tiolidega, moodustades valdavalt konjugaadi seerumalbumiiniga. Biotransformatsiooniproduktide süsteemne saadavus vereplasmas on etelkaltsetiidist ligikaudu 5 korda suurem ning nende ajaline kontsentratsioonikõver on etelkaltsetiidi omaga paralleelne. Peamine biotransformatsiooniprodukt (albumiiniga seondunud) oli minimaalselt aktiivne *in vitro*.

Eritumine

Intravenoosse manustamise tulemusel 3 korda nädalas hemodialüüsiseansi lõpus oli efektiivne poolväärtusaeg 3 kuni 5 päeva. Normaalse neerutalitlusega isikutel eritub etelkaltsetiid kiiresti, aga hemodialüüsi vajavatel, kroonilise neerupuudulikkusega isikutel eemaldatakse etelkaltsetiid valdavalt hemodialüüsil. Etelkaltsetiid eemaldatakse hemodialüüsil kiiresti, kliirensi väärtusega 7,66 l/h. Pärast radioisotoobiga märgistatud etelkaltsetiidi ühekordse annuse manustamist SHPT-ga, kroonilise neerupuudulikkusega hemodialüüsravi saavatele patsientidele koguti ligikaudu 60% manustatud [¹⁴C]-etelkaltsetiidist dialüüsivedelikust ning ligikaudu 7% uriinist ja väljaheidetest 175-päevase kogumisperioodi vältel. Süsteemse puhastamise isikutevaheline varieeruvus patsiendipopulatsioonis on ligikaudu 70%.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Etelkaltsetiidi farmakokineetika pärast ühekordset (5 mg kuni 60 mg) ja korduvat (2,5 mg kuni 20 mg) intravenooset manustamist SHPT-ga, kroonilise neerupuudulikkusega hemodialüüsravi saavatele patsientidele on lineaarne ja ei muutu aja jooksul. Pärast intravenooset manustamist 3 korda nädalas iga 3...4-tunnise hemodialüüsiseansi lõpus kroonilise neerupuudulikkusega patsientidele saavutas etelkaltsetiid vereplasmas tasakaaluseisundi 4 nädala pärast täeheldatud kuhjumissuhtega 2...3 korda.

Neerukahjustus

Kerge ja mõõduka neerukahjustusega patsientidel ei ole etelkaltsetiidi farmakokineetikat spetsiaalselt uuritud. Etelkaltsetiidi farmakokineetikat kirjeldati hemodialüüsravi saavatel kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel. Etelkaltsetiid on ette nähtud hemodialüüsraivil olevatele kroonilise neerupuudulikkusega patsientidele.

Maksakahjustus

Spetsiaalset uuringut maksakahjustusega patsientidega ei ole tehtud.

Kehakaal, sugu, vanus, rass

Täiskasvanud uuritavatel ei täheldatud farmakokineetilisi erinevusi seoses kehakaaluga, sugupoole, vanuse ja rassilise kuuluvusega.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomkatsetes täheldati kliinilise süsteemse saadavuse tasemete korral ootuspärase farmakoloogilise toimena PTH ja kaltsiumisisalduse langust veres. Kliinilise süsteemse saadavuse taseme korral täheldati seoses kaltsiumisisalduse langusega treemorit, tõmbusi ja stressiilminguid. Kõik toimed olid mööduvad pärast manustamise katkestamist.

Etelkaltsetiid oli mutageenne mõnedele bakteritüvedele (Ames), kuid ei olnud genotoksiline *in vitro* ja *in vivo* imetajate genotoksilisuse uuringutes ning ei ole seetõttu arvatavasti inimesele genotoksiline.

Kartsinogeensusuurigutes hiirte ja rottidega ei täheldatud etelkaltsetiidiga seotud kasvajate teket 0,4-kordse kliinilise süsteemse saadavuse korral.

Etelkaltsetiidi manustamisel rottidele ei täheldatud mõju isas- ja emasloomade fertiilsusele süsteemse saadavuse korral, mis oli 1,8 korda kõrgem kui kliiniline saadavus patsientidel, kellele manustati etelkaltsetiidi 15 mg 3 korda nädalas.

Kliinilist taset 1,8 kuni 4,3 korda ületav süsteemne saadavus organogeneesi perioodil ei mõjutanud rottide ja küülikute embrüonaalset ja lootearengut. Pre- ja postnataalse arengu loomkatses täheldati rottidel järglaste perinataalse suremuse minimaalset tõusu, poegimise hilinemist ja postnataalse kasvu mõõduvat aeglustumist seoses toksiliste toimetega emasloomale hüpokaltseemia, treemori ja kehakaalu languse ja toitumise vähenemise näol kliinilisest 1,8 korda kõrgema süsteemse saadavuse korral.

Loomkatse rottidega näitas, et [¹⁴C]-etelkaltsetiid eritus emapiima sarnases kontsentratsioonis vereplasmaga.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Natriumkloriid
Merevaikhape
Süstevesi
Soolhape (pH reguleerimiseks)
Natriumhüdroksiid (pH reguleerimiseks)

6.2 Sobimatus

Seda ravimpreparaati ei tohi segada teiste ravimitega.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Pärast külmpakist väljavõtmist:

- Parsabiv on stabiilne kokku maksimaalselt 7-päevase perioodi jooksul; kui seda hoitakse originaalpakendis, ei vaja ravimpreparaat säilitamisel temperatuuri eritingimusi;
- pärast originaalpakendist väljavõtmist on Parsabiv stabiilne maksimaalselt 4 tundi, otsese päikesevalguse eest kaitstult.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmpakis (2°C...8°C).

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Parsabiv 2,5 mg süstelahus

Ühekordselt kasutatav viaal (I tüüpi klaas) korgiga (fluoropolümeeriga lamineeritud elastomeer) ja alumiiniumist ümbrisega, millel on eemaldatav plastikkate. Üks viaal sisaldab 0,5 ml süstelahust.

Parsabiv 5 mg süstelahus

Ühekordselt kasutatav viaal (I tüüpi klaas) korgiga (fluoropolümeeriga lamineeritud elastomeer) ja alumiiniumist ümbrisega, millel on eemaldatav plastikkate. Üks viaal sisaldab 1 ml süstelahust.

Parsabiv 10 mg süstelahus

Ühekordselt kasutatav viaal (I tüüpi klaas) korgiga (fluoropolümeeriga lamineeritud elastomeer) ja alumiiniumist ümbrisega, millel on eemaldatav plastikkate. Üks viaal sisaldab 2 ml süstelahust.

Pakendi suurused on 1, 6, 12 ja 42 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Parsabiv 2,5 mg süstelahus

EU/1/16/1142/001 – 1 viaal

EU/1/16/1142/002 – 6 viaali

EU/1/16/1142/003 – 12 viaali

EU/1/16/1142/004 – 42 viaali

Parsabiv 5 mg süstelahus

EU/1/16/1142/005 – 1 viaal

EU/1/16/1142/006 – 6 viaali

EU/1/16/1142/007 – 12 viaali

EU/1/16/1142/008 – 42 viaali

Parsabiv 10 mg süstelahus

EU/1/16/1142/009 – 1 viaal

EU/1/16/1142/010 – 6 viaali

EU/1/16/1142/011 – 12 viaali

EU/1/16/1142/012 – 42 viaali

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 11. november 2016

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimi ja aadress

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Retseptiravim.

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parsabiv 2,5 mg süstelahus
etelkaltsetiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 2,5 mg etelkaltsetiidi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, merevaikhape, süstevesi, soolhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 vial (0,5 ml)

6 viaali (0,5 ml)

12 viaali (0,5 ml)

42 viaali (0,5 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Parsabiv 2,5 mg süstelahus
etelkaltsetiid
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

0,5 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Parsabiv 5 mg süstelahus
etelkaltsetiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 5 mg etelkaltsetiidi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, merevaikhape, süstevesi, soolhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 viaal (1 ml)

6 viaali (1 ml)

12 viaali (1 ml)

42 viaali (1 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTME MATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE****11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Parsabiv 5 mg süstelahus
etelkaltsetiid
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

1 ml

6. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Parsabiv 10 mg süstelahus
etelkaltsetiid

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 10 mg etelkaltsetiidi (vesinikkloriidina).

3. ABIAINED

Naatriumkloriid, merevaikhape, süstevesi, soolhape, naatriumhüdroksiid.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Süstelahus.

1 viaal (2 ml)

6 viaali (2 ml)

12 viaali (2 ml)

42 viaali (2 ml)

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.
Intravenoosne.
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Hoida originaalpakendis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Partii nr:

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks aktsepteeritud.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

Parsabiv 10 mg süstelahus
etelkaltsetiid
i.v.

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

2 ml

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Parsabiv 2,5 mg süstelahus
Parsabiv 5 mg süstelahus
Parsabiv 10 mg süstelahus
etelkaltsetiid

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Parsabiv ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Parsabiv'i kasutamist
3. Kuidas Parsabiv'i kasutada
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Parsabiv'i säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Parsabiv ja milleks seda kasutatakse

Parsabiv sisaldab toimeainena etelkaltsetiidi, mis langetab parathormooni (kõrvalkilpnäärme toodetava hormooni, PTH) sisaldust.

Parsabiv'iga ravitakse sekundaarset hüperparatüreoosi (kõrvalkilpnäärme liigtlitlust) kroonilise neerupuudulikkusega patsientidel, kes vajavad hemodialüüsravi jääkainete eemaldamiseks verest.

Sekundaarse hüperparatüreoosi korral toodetakse kõrvalkilpnäärmetes (4 väikest näret kaelapiirkonnas) liiga palju PTH-d. Sekundaarne tähendab seda, et hüperparatüreoosi põhjustab mingi teine seisund, nt neeruhaigus. Sekundaarne hüperparatüreoos võib põhjustada kaltsiumikadu luudes, mis võib põhjustada luuvalu ja luumurde ning häireid veres ja südameveresoontes. Langetades PTH taset, aitab Parsabiv hoida kontrolli all kaltsiumi- ja fosfaadisisaldust teie organismis.

2. Mida on vaja teada enne Parsabiv'i kasutamist

Ärge kasutage Parsabiv'i, kui olete etelkaltsetiidi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Ärge kasutage Parsabiv'i, kui teie vere kaltsiumisisaldus on väga madal. Arst kontrollib teie vere kaltsiumisisaldust.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne, kui teile manustatakse Parsabiv'i, öelge oma arstile kui tei on või on kunagi olnud:

- probleeme südamega, näiteks südamepuudulikkus või rütmihäired (arütmia),
- krambihood (tõmbused või krambid).

Parsabiv langetab vere kaltsiumisisaldust. Palun öelge oma arstile, kui teil ravi ajal Parsabiv'iga on lihaste spasme, tõmbusi või krampe, tundetust või torkimistunnet sõrmedes, varvastes või suu ümbruses, krampihooge, segasust või teadvuskadu.

Madal kaltsiumisisaldus võib põhjustada südame rütmihäireid. Ravi ajal Parsabiv'iga öelge oma arstile, kui tunnete, et teie süda lööb liiga kiiresti või liiga tugevasti, kui teil on südame rütmihäired või südamepuudulikkus või te võtate ravimeid, mis võivad põhjustada häireid südame töös. Lisateavet vt lõik 4.

Väga madal PTH sisaldus veres pika aja vältel võib põhjustada luukoe struktuuri muutusi, mida tuntakse adünaamilise luuhaigusena ja seda saab diagnoosida ainult koeproovi uuringuga. Ravi ajal Parsabiv'iga kontrollitakse PTH sisaldust teie veres ning kui PTH sisaldus on liiga madal, võidakse vähendada Parsabiv'i annust.

Lapsed ja noorukid

Ei ole teada, kas Parsabiv on ohutu ja efektiivne lastel vanuses kuni 18 aastat, sest ravimit ei ole nendel patsientidel uuritud.

Muud ravimid ja Parsabiv

Teatage oma arstile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, eriti tsinakaltseeti või teisi ravimeid, mis langetavad seerumi kaltsiumisisaldust.

Teid ei tohi ravida samaaegselt Parsabiv'i ja tsinakaltseediga.

Rasedus ja imetamine

Parsabiv'i ei ole uuritud rasedatel. Ei ole teada, kas Parsabiv võib kahjustada veel sündimata last. Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne Parsabiv'i kasutamist nõu oma arstiga. Teie ja teie arst peate otsustama, kas te peate kasutama Parsabiv'i.

Ei ole teada, kas Parsabiv eritub rinnapiima. Öelge oma arstile, kui te imetate või plaanite seda teha. Teie arst aitab teil otsustada, kas loobuda rinnaga toitmise või ravist Parsabiv'iga, arvestades imetamise kasu imikule ja Parsabiv'ist saadavat kasu emale.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Parsabiv ei mõjuta või mõjutab ebaoluliselt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Madala kaltsiumisisalduse teatud ilmingud (tõmbused või krambid) võivad siiski mõjutada teie autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet.

Oluline teave mõningate Parsabiv'i koostisainete suhtes

Ravim sisaldab vähem kui 1 millimool (23 milligrammi) naatriumi viaali kohta, st on sisuliselt naatriumivaba.

3. Kuidas Parsabiv'i kasutada

Parsabiv'i soovituslik alustusannus on 5 milligrammi (mg). Seda manustab arst või meditsiiniõde teie dialüüsiseansi lõpus dialüüsivoolikusse, mis ühendab teid dialüüsiseadmega. Parsabiv'i manustatakse 3 korda nädalas. Annust võidakse suurendada kuni 15 mg või langetada kuni 2,5 mg sõltuvalt teie ravivastusest.

Ravi ajal Parsabiv'iga võib olla vajalik, et võtate täiendavalt kaltsiumi ja D-vitamiini preparaate. Teie arst arutab seda teiega.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõdega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Kui te tunnete tuimust või torkivat tunnet suu ümber või kätes-jalgades, lihasvalu või krampe ja tõmbusi, peate sellest koheselt teavitama oma arsti. Need võivad olla liiga madala kaltsiumisisalduse nähud (hüpokaltseemia).

Väga sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Iiveldus
- Oksendamine
- Kõhulahtisus
- Lihasspasmid
- Vere madal kaltsiumisisaldus ilma sümptomiteta

Sagedased kõrvaltoimed (võivad tekkida kuni 1 inimesel 10-st):

- Vere madal kaltsiumisisaldus koos sümptomitega, nt torkimistunne suu ümbruses või kätes-jalgades, lihasvalu või krambid ja tõmbused
- Vere kõrge kaaliumisisaldus
- Vere madal fosfaadisisaldus
- Peavalu
- Tuimus või torkimistunne
- Südamepuudulikkuse süvenemine
- Südame elektrilise aktiivsuse häired, mis kajastuvad elektrokardiogrammil QT-intervalli pikenemisena
- Madal vererõhk
- Lihasvalu

On teatatud allergilistest reaktsioonidest (sh anafülaktilistest reaktsioonidest).

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teavitada **riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Parsabiv'i säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil pärast „Kõlblik kuni“ või „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida külmkapis (2°C...8°C).

Hoida viaal välispakendis, valguse eest kaitstult.

Pärast külmkapist väljavõtmist:

- Parsabiv on stabiilne kokku maksimaalselt 7-päevase perioodi jooksul; kui seda hoitakse originaalpakendis, ei vaja ravimpreparaat säilitamisel temperatuuri eritingimusi;
- pärast originaalpakendist väljavõtmist on Parsabiv stabiilne maksimaalselt 4 tundi, otsese päikesevalguse eest kaitstult.

Ärge kasutage seda ravimit, kui see sisaldab osakesi või on muutnud värvi.

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Parsabiv sisaldab

- Toimeaine on etelkaltsetiid.
Parsabiv 2,5 mg süstelahus: üks viaal sisaldab 2,5 mg etelkaltsetiidi 0,5 milliliitris (ml) lahuses (5 mg/ml).
Parsabiv 5 mg süstelahus: üks viaal sisaldab 5 mg etelkaltsetiidi 1 milliliitris (ml) lahuses (5 mg/ml).
Parsabiv 10 mg süstelahus: üks viaal sisaldab 10 mg etelkaltsetiidi 2 milliliitris (ml) lahuses (5 mg/ml).
- Teised koostisosad on naatriumkloriid, merevaikhape, süstevesi, soolhape, naatriumhüdroksiid.

Kuidas Parsabiv välja näeb ja pakendi sisu

Parsabiv on selge värvitu vedelik.

Parsabiv on süstelahus viaalis.

Pakendi suurused on 1, 6, 12 ja 42 viaali.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Müügiloo hoidja ja tootja

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

Müügiloo hoidja

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

Tootja

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloo hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB,
filiaal 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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

IV LISA

TEADUSLIKUD JÄRELDUSED JA MÜÜGILUBADE TINGIMUSTE MUUTMISE ALUSED

Teaduslikud järeldused

Võttes arvesse ravimiohutuse riskihindamise komitee hindamisaruannet etelkaltsetiidi perioodilise ohutusaruande (perioodiliste ohutusaruannete) kohta, on inimravimite komitee teaduslikud järeldused järgmised:

Turuletulekujärgsete andmete kumulatiivse ülevaatus käigus (seisuga 10. november 2017) tuvastati kokku 55 ülitundlikkus- ja infusioonikohareaktsiooni. Nendest seitse juhtu olid tõsised, sealhulgas üks surmaga lõppenud juht. Kahel tõsisel juhul ilmnnes anafülaktiline reaktsioon ja näoturse pärast esimese etelkaltsetiidiannuse manustamist. Olemasolevate andmete põhjal ja arvestades, et toimeaine on peptiid, peeti tõenäoliseks põhjuslikku seost ülitundlikkusreaktsioonide ja etelkaltsetiidi vahel.

Inimravimite komitee nõustub ravimiohutuse riskihindamise komitee teaduslike järeldustega.

Müügiloa (müügilubade) tingimuste muutmise alused

Etelkaltsetiidi kohta tehtud teaduslike järelduste põhjal on inimravimite komitee arvamusel, et etelkaltsetiidi sisaldava(te) ravimpreparaadi (ravimpreparaatide) kasulikkuse ja riski suhe jääb samaks, kui ravimiteabes tehakse soovitatud muudatused.

Inimravimite komitee soovib muuta müügiloa (müügilubade) tingimusi.