

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Parsabiv 2,5 mg otopina za injekciju
Parsabiv 5 mg otopina za injekciju
Parsabiv 10 mg otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Parsabiv 2,5 mg otopina za injekciju

Svaka bočica sadrži 2,5 mg etelkalcetida (u obliku etelkalcetidklorida) u 0,5 ml otopine.
Svaki ml sadrži 5 mg etelkalcetida.

Parsabiv 5 mg otopina za injekciju

Svaka bočica sadrži 5 mg etelkalcetida (u obliku etelkalcetidklorida) u 1 ml otopine.
Svaki ml sadrži 5 mg etelkalcetida.

Parsabiv 10 mg otopina za injekciju

Svaka bočica sadrži 10 mg etelkalcetida (u obliku etelkalcetidklorida) u 2 ml otopine.
Svaki ml sadrži 5 mg etelkalcetida.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra bezbojna otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Parsabiv je indiciran za liječenje sekundarnog hiperparatireoidizma (SHPT) u odraslih bolesnika s kroničnom bolesti bubrega (KBB) na terapiji hemodijalizom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza etelkalcetida je 5 mg primijenjeno bolus injekcijom 3 puta tjedno. Prije primjene prve doze lijeka Parsabiv, povećanja doze ili ponovnog uvođenja liječenja nakon privremenog prekida primjene, korigirani kalcij u serumu treba biti na ili iznad donje granice normalnog raspona (vidjeti i prilagodbu doze na temelju razine kalcija u serumu). Parsabiv se ne smije primjenjivati češće od 3 puta tjedno.

Titracija doze

Parsabiv treba titrirati tako da su doze prilagođene pojedinom bolesniku između 2,5 mg i 15 mg. Doza se može povećavati postepeno po 2,5 mg ili 5 mg, ne češće od jedanput svaka 4 tjedna, do maksimalne doze od 15 mg 3 puta tjedno, kako bi se postigla željena ciljna vrijednost paratireoidnog hormona (PTH).

Prilagodbe doze na temelju razina PTH

PTH treba izmjeriti 4 tjedna nakon početka primjene ili prilagodbe doze lijeka Parsabiv, te otprilike svakih 1 – 3 mjeseca tijekom faze održavanja. Prilagodba doze može biti potrebna u bilo kojem trenutku liječenja, uključujući i fazu održavanja.

Ako je razina PTH niža od 100 pg/ml (10,6 pmol/l), treba smanjiti dozu ili privremeno prekinuti liječenje. Ako se PTH ne vrati na razinu > 100 pg/ml nakon smanjenja doze, doziranje treba prekinuti. Za bolesnike u kojih je primjena privremeno prekinuta, treba ponovno započeti primjenu lijeka Parsabiv pri nižoj dozi, kada se razina PTH vrati na vrijednost > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) i vrijednost korigiranog kalcija u serumu (cCa) prije dijalize iznosi $\geq 8,3$ mg /dl (2,08 mmol/l). Ako je posljednja primijenjena doza u bolesnika iznosila 2,5 mg, može se ponovno započeti primjena lijeka Parsabiv pri dozi od 2,5 mg nakon što se razina PTH vrati na > 300 pg /ml (31,8 pmol/l) i najnovija vrijednost cCa u serumu prije dijalize iznosi $\geq 8,3$ mg /dl (2,08 mmol/l).

Dodatne preporuke povezane sa zbrinjavanjem niske razine kalcija nalaze se u tablici niže.

Parsabiv se može primjenjivati kao dio terapijskog režima koji uključuje vezače fosfata i/ili sterole vitamina D, kako je primjenjivo (vidjeti dio 5.1).

Propuštene doze

Ako se propusti predviđena redovita hemodijaliza, nemojte primjenjivati nijednu propuštenu dozu. Parsabiv treba primijeniti prilikom sljedeće hemodijalize pri istoj dozi. Ako se doze propuste tijekom više od dva tjedna, onda Parsabiv treba primijeniti pri dozi od 5 mg, (ili 2,5 mg ako je to bila zadnja primijenjena doza u bolesnika), i titrirati kako bi se postigla željena razina PTH.

Prilagodbe doze na temelju razine kalcija u serumu

Razina kalcija u serumu treba se mjeriti unutar jednog tjedna od početka liječenja ili od prilagodbe doze lijeka Parsabiv. Jednom kada se uspostavi faza održavanja za bolesnika, korigirani kalcij u serumu treba mjeriti približno svaka 4 tjedna. U ispitivanjima, ukupni kalcij u serumu bio je mjereno pomoću Roche modularnog analizatora. Donja granica normalnog raspona za korigirani kalcij u serumu bila je 8,3 mg /dl (2,08 mmol/l). Drugi laboratorijski testovi mogu imati druge granične vrijednosti za donju granicu normalnog raspona.

U slučaju da dođe do klinički značajnih smanjenja razine korigiranog kalcija u serumu ispod donje granice normalnog raspona i/ili da se pojave simptomi hipokalcijemije, preporučuje se sljedeće zbrinjavanje:

Vrijednost korigiranog kalcija u serumu ili klinički simptomi hipokalcijemije*:	Preporuke
< 8,3 mg /dl (2,08 mmol/l) i $\geq 7,5$ mg /dl (1,88 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none">• Ako je klinički indicirano:<ul style="list-style-type: none">- započeti ili povećati primjenu nadomjestaka kalcija, vezača fosfata koji sadrže kalcij i/ili sterola vitamina D.- povećati koncentraciju kalcija u dijalizatu.- razmotriti sniženje doze lijeka Parsabiv.

Vrijednost korigiranog kalcija u serumu ili klinički simptomi hipokalcijemije*:	Preporuke
< 7,5 mg /dl (1,88 mmol/l) ili simptomi hipokalcijemije	<ul style="list-style-type: none"> • Prekinuti primjenu lijeka Parsabiv dok razine korigiranog kalcija u serumu ne budu $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l) i dok se ne povuku simptomi hipokalcijemije (ako su prisutni). • Ako je klinički indicirano: <ul style="list-style-type: none"> - započeti ili povećati primjenu nadomjestaka kalcija, vezača fosfata koji sadrže kalcij i/ili sterola vitamina D. - povećati koncentraciju kalcija u dijalizatu. • Ponovno uvesti lijek Parsabiv u dozi 5 mg nižoj od zadnje primijenjene doze. Ako je zadnja primijenjena doza u bolesnika bila 2,5 mg ili 5 mg, ponovno započeti primjenu u dozi od 2,5 mg, kada razine korigiranog kalcija u serumu budu $\geq 8,3$ mg /dl (2,08 mmol/l) i kada se povuku simptomi hipokalcijemije (ako su prisutni).

* Ukupni kalcij izmjeren je koristeći Roche modularni analizator. Za razine albumina $< 4,0$ g/dl cCa (mg/dl) = ukupni Ca (mg/dl) + (4 - albumin[g/dl])*0,8.

Prebacivanje sa cinakalceta na Parsabiv

Parsabiv se ne smije započeti primjenjivati u bolesnika do 7. dana od zadnje doze cinakalceta i dok razina korigiranog kalcija u serumu ne bude na ili iznad donje granice normalnog raspona (vidjeti dio 5.1).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost etelkalcetida u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Starije osobe

Preporuke za doziranje u starijih bolesnika iste su kao i u odraslih bolesnika.

Način primjene

Parsabiv se ne smije razrjeđivati.

Parenteralne lijekove treba prije primjene vizualno pregledati zbog prisutnosti čestica i promjene boje.

Parsabiv se primjenjuje u vensku liniju dijaliznog sustava na kraju dijaliznog liječenja, tijekom faze ispiranja ili intravenski nakon ispiranja. Kada se primjenjuje tijekom ispiranja, nakon injiciranja treba primijeniti najmanje 150 ml volumena za ispiranje. Ako se ispiranje dovrši bez primjene lijeka Parsabiv, tada se može primijeniti intravenski, nakon čega se primjenjuje najmanje 10 ml fiziološke otopine za ispiranje.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Primjena lijeka Parsabiv ne smije se započeti ako je vrijednost korigiranog kalcija u serumu niža od donje granice normalnog raspona (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipokalcijemija

Primjena lijeka Parsabiv u bolesnika ne smije se započeti ako je vrijednost korigiranog kalcija u serumu niža od donje granice normalnog raspona (vidjeti dio 4.3).

Moguće manifestacije hipokalcijemije uključuju paresteziju, mijalgiju, mišićni spazam i napadaje.

S obzirom da etelkalcetid snižava razinu kalcija u serumu, bolesnike treba savjetovati da potraže liječničku pomoć ako im se jave simptomi hipokalcijemije i treba ih pratiti zbog pojave hipokalcijemije (vidjeti dio 4.2). Razine kalcija u serumu treba izmjeriti prije početka liječenja, unutar 1 tjedna od početka liječenja ili prilagodbe doze lijeka Parsabiv i svaka 4 tjedna tijekom liječenja. U slučaju pojave klinički značajnih sniženja razina korigiranog kalcija u serumu, treba poduzeti mjere za povećanje razina kalcija u serumu (vidjeti dio 4.2).

Ventrikularna aritmija i produljenje QT intervala kao posljedica hipokalcijemije

Smanjenja razine kalcija u serumu mogu produljiti QT interval, što može rezultirati ventrikularnom aritmijom (vidjeti dio 4.8). Razine kalcija u serumu treba pomno pratiti u bolesnika s urođenim sindromom dugog QT intervala, s produljenjem QT intervala u anamnezi, sa sindromom dugog QT intervala ili iznenadnom srčanom smrću u obiteljskoj anamnezi i drugim predisponirajućim stanjima za produljenje QT intervala i ventrikularnu aritmiju tijekom liječenja lijekom Parsabiv.

Konvulzije

Prag za pojavu napadaja može biti snižen značajnim sniženjima razina kalcija u serumu. Razine kalcija u serumu treba pomno pratiti tijekom liječenja lijekom Parsabiv u bolesnika s konvulzivnim poremećajem u anamnezi.

Pogoršanje zatajenja srca

Smanjena funkcionalnost miokarda, hipotenzija i kongestivno zatajenje srca mogu biti povezani sa značajnim sniženjima razina kalcija u serumu. Razine kalcija u serumu treba pratiti tijekom liječenja lijekom Parsabiv u bolesnika s kongestivnim zatajenjem srca u anamnezi (vidjeti dio 4.2), koje može biti povezano sa sniženjima razina kalcija u serumu.

Istodobna primjena s drugim lijekovima

Potrebno je uz oprez primjenjivati Parsabiv u bolesnika koji primaju bilo koje druge lijekove za koje je poznato da snižavaju razinu kalcija u serumu. Potrebno je pomno pratiti razinu kalcija u serumu (vidjeti dio 4.5).

Bolesnicima koji primaju Parsabiv ne smije se dati cinakalcet. Istodobna primjena može dovesti do teške hipokalcijemije.

Adinamična koštana bolest

Ako su razine PTH kronično snižene ispod 100 pg/ml može se razviti adinamična koštana bolest. Ako se razine PTH snize ispod preporučenog ciljnog raspona, treba smanjiti dozu sterola vitamina D i/ili lijeka Parsabiv ili privremeno prekinuti terapiju. Nakon privremenog prekida liječenja, terapija se može ponovno započeti pri nižoj dozi kako bi se razina PTH održala unutar ciljnog raspona (vidjeti dio 4.2).

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima, 7,1% bolesnika sa SHPT-om liječenih lijekom Parsabiv do 6 mjeseci bilo je pozitivno na vezujuća antitijela. 80,3% njih imalo je prethodno postojeća antitijela. Nije bilo dokaza o promijenjenom farmakokinetičkom profilu, kliničkom odgovoru ili sigurnosnom profilu povezanima s prethodno postojećim ili novonastalim antitijelima na etelkalcetid. Ako se sumnja na stvaranje antitijela na etelkalcetid s klinički značajnim učinkom, potrebno je obratiti se nositelju odobrenja za stavljanje lijeka u promet radi dogovora za testiranje na antitijela. Kontakt podaci nalaze se u dijelu 6 upute o lijeku.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Parsabiv sadrži manje od 1 mmol natrija po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Nisu provedena ispitivanja interakcija. Nema poznatog rizika od farmakokinetičkih interakcija s etelkalcetidom.

In vitro, etelkalcetid nije inhibirao ili inducirao CYP450 enzime i nije bio supstrat za metabolizam putem CYP450 enzima. *In vitro*, etelkalcetid nije bio supstrat proteinskih prijenosnika za unos i izbacivanje iz stanice; te etelkalcetid nije bio inhibitor uobičajenih proteinskih prijenosnika.

Istodobna primjena lijeka Parsabiv i drugih lijekova za koje je poznato da snižavaju razinu kalcija u serumu može rezultirati povećanim rizikom od hipokalcijemije (vidjeti dio 4.4). Bolesnicima koji primaju Parsabiv ne smije se davati cinakalcet (vidjeti dio 4.4).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Podaci o primjeni etelkalcetida u trudnica su ograničeni ili ne postoje. Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, preporučuje se izbjegavati primjenu lijeka Parsabiv tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato je li etelkalcetid prisutan u majčinom mlijeku. Dostupni podaci na štakorima pokazali su da se etelkalcetid izlučuje u mlijeko (vidjeti dio 5.3).

Ne može se isključiti rizik za novorođenčće/dojenčće. Mora se odlučiti o prekidu dojenja ili prekidu/privremenom prekidu terapije lijekom Parsabiv, uzevši u obzir koristi dojenja za dijete i koristi terapije za majku.

Plodnost

Nema dostupnih podataka o učinku etelkalcetida na plodnost u ljudi. Ispitivanja na životinjama nisu ukazala na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Parsabiv ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, određene moguće manifestacije hipokalcijemije mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Vrlo česte nuspojave lijeka Parsabiv su snižena razina kalcija u krvi, mišićni spazam, proljev, mučnina i povraćanje. U većine bolesnika bile su blage do umjerene težine i prolazne prirode. Prekid terapije kao rezultat nuspojava uglavnom je bio posljedica niske razine kalcija u krvi, mučnine i povraćanja.

Tablični prikaz nuspojava

Niže su navedene nuspojave prema sljedećoj konvenciji učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$).

Tablica 1. Nuspojave iz kontroliranih kliničkih ispitivanja i razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Kategorija učestalosti	Nuspojave
Poremećaji imunološkog sustava	Nepoznato	reakcije preosjetljivosti (uključujući anafilaksiju)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Vrlo često	snižena razina kalcija u krvi ^{1, 4}
	Često	hipokalcijemija ^{1, 5} hiperkalijemija ² hipofosfatemija
Poremećaji živčanog sustava	Često	glavobolja parestezija ³
Srčani poremećaji	Često	pogoršanje zatajenja srca ¹ produljenje QT intervala ¹
Krvožilni poremećaji	Često	hipotenzija
Poremećaji probavnog sustava	Vrlo često	mučnina povraćanje proljev
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Vrlo često	mišićni spazam
	Često	mijalgija

¹ Vidjeti dio Opis odabranih nuspojava.

² Hiperkalijemija uključuje preporučene pojmove: hiperkalijemija i povišena razina kalija u krvi.

³ Parestezija uključuje preporučene pojmove: parestezija i hipoestezija.

⁴ Asimptomatska sniženja razine kalcija ispod 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) ili klinički značajna asimptomatska sniženja razine korigiranog kalcija u serumu između 7,5 i < 8,3 mg/dl (1,88 mmol/l i < 2,08 mmol/l) (koja su zahtijevala liječničko zbrinjavanje).

⁵ Simptomatska sniženja razine korigiranog kalcija u serumu < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

Opis odabranih nuspojava

Hipokalcijemija

Većina događaja asimptomatskog sniženja kalcija u krvi i simptomatske hipokalcijemije bili su blage do umjerene težine. U kombiniranim placebo kontroliranim ispitivanjima, u usporedbi sa skupinom na placebo, u skupini koja je primala Parsabiv bio je viši udio bolesnika u kojih je razina cCa najmanje jedanput bila < 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), te < 8,3 mg /dl (2,08 mmol/l) (78,6% Parsabiv ; 19,4% placebo). U ovim ispitivanjima, 1% bolesnika u skupini koja je primala Parsabiv te 0% bolesnika u skupini na placebo prekinuli su liječenje zbog nuspojave niske razine kalcija u serumu. Za daljnje informacije o mogućim manifestacijama hipokalcijemije i praćenju razine kalcija u serumu vidjeti dio 4.4, odnosno 4.2.

Produljenje QTc intervala kao posljedica hipokalcijemije

U kombiniranim placebom kontroliranim ispitivanjima, udio bolesnika u kojih je maksimalno produljenje QTcF intervala u odnosu na početnu vrijednost bilo > 60 msec bio je viši u skupini koja je primala Parsabiv, u usporedbi sa skupinom na placebo (1,2% Parsabiv ; 0% placebo). Incidencija bolesnika u kojih je maksimalna vrijednost QTcF intervala nakon početka liječenja i prije dijalize iznosila > 500 msec bila je 4,8% u skupini koja je primala Parsabiv i 1,9% u skupini na placebo.

Pogoršanje zatajenja srca

U kombiniranim placebom kontroliranim ispitivanjima, incidencija ispitanika s procijenjenim događajima kongestivnog zatajenja srca koji su zahtijevali hospitalizaciju bila je 2,2% u skupini koja je primala Parsabiv, u usporedbi s 1,2% u skupini na placebo.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Predoziranje etelkalcetidom može dovesti do hipokalcijemije s ili bez kliničkih simptoma i može zahtijevati liječenje. U slučaju predoziranja treba provjeriti razinu kalcija u serumu i pratiti bolesnike zbog moguće pojave simptoma hipokalcijemije (vidjeti dio 4.4) te je potrebno poduzeti odgovarajuće mjere (vidjeti dio 4.2). Iako se Parsabiv eliminira dijalizom, hemodijaliza nije ispitivana kao metoda liječenja predoziranja. U kliničkim ispitivanjima, u bolesnika koji su na hemodijalizi, sigurno su primjenjivane jednokratne doze od najviše 60 mg i višekratne doze od najviše 22,5 mg 3 puta tjedno na kraju dijalize.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: pripravci s utjecajem na mijenu kalcija, antiparatiroidne tvari.
ATK oznaka: H05BX04

Mehanizam djelovanja

Receptori osjetljivi na kalcij na površini glavnih stanica paratiroidne žlijezde glavni su regulatori sekrecije PTH. Etelkalcetid je sintetski kalcimimetički peptid koji snižava sekreciju PTH putem vezanja i aktivacije receptora osjetljivih na kalcij. Sniženje razine PTH povezano je s istodobnim sniženjem razina kalcija i fosfata u serumu.

Farmakodinamički učinci

Nakon jednokratne intravenske bolus primjene etelkalcetida u dozi od 5 mg, razine PTH brzo su se smanjile unutar 30 minuta nakon primjene i bile najniže tijekom 1 sata, prije nego su se vratile na početnu vrijednost. Stupanj i trajanje sniženja razine PTH povećavali su se s povećanjem doze. Sniženje razine PTH u korelaciji je s koncentracijom etelkalcetida u plazmi u bolesnika na hemodijalizi. Učinak sniženja razina PTH bio je održan tijekom razdoblja doziranja od 6 mjeseci, kada je etelkalcetid primjenjivan intravenski kao bolus injekcija 3 puta tjedno.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Placebom kontrolirana ispitivanja

Dva dvostruko-slijepa, placebom kontrolirana ispitivanja u trajanju od 6 mjeseci provedena su u bolesnika sa SHPT-om i KBB-om koji su primali hemodijalizu 3 puta tjedno (n = 1023). Bolesnicima je primijenjen Parsabiv ili placebo u početnoj dozi od 5 mg 3 puta tjedno na kraju hemodijalize, a doza je titrirana svaka 4 tjedna tijekom 17 tjedana do maksimalne doze od 15 mg 3 puta tjedno, kako bi se postigla ciljna razina PTH od ≤ 300 pg/ml. Medijan prosječne tjedne doze lijeka Parsabiv tijekom razdoblja procjene djelotvornosti iznosio je 20,4 mg (6,8 mg po primjeni). Bolesnicima s nižim razinama PTH prilikom probira obično su bile potrebne niže doze (medijan prosječne tjedne doze bio je 15,0 mg za bolesnike s razinama PTH prilikom probira < 600 pg/ml, 21,4 mg za bolesnike s razinama PTH prilikom probira od 600 do ≤ 1000 pg/ml i 27,1 mg za bolesnike s razinama PTH prilikom probira > 1000 pg/ml). Bolesnici su održavani na koncentraciji kalcija u dijalizatu $\geq 2,25$ meq/l.

Mjera primarnog ishoda oba ispitivanja bila je udio bolesnika sa sniženjem razine PTH u odnosu na početnu vrijednost od $> 30\%$ tijekom razdoblja procjene djelotvornosti (definirano kao razdoblje od 20. do 27. tjedna, uključujući i njih). Mjere sekundarnih ishoda bile su udio bolesnika čija je srednja razina PTH tijekom razdoblja procjene djelotvornosti bila ≤ 300 pg/ml, te postotak promjene razine PTH, cCa u serumu, fosfata i produkta koncentracije kalcija i fosfata (Ca x P) u odnosu na početnu vrijednost tijekom razdoblja procjene djelotvornosti.

Demografske i početne karakteristike između dvije skupine bile su slične u oba ispitivanja. Srednja dob bolesnika u 2 ispitivanja bila je 58,2 (u rasponu od 21 do 93) godine. Srednja vrijednost (standardna pogreška, SE) početne koncentracije PTH u 2 ispitivanja bila je 846,9 (21,8) pg/ml za skupinu koja je primala Parsabiv, te 835,9 (21,0) pg/ml za skupinu na placebo, uz približno 21% ispitanika uključenih u oba ispitivanja s početnom razinom PTH > 1000 pg/ml. Prosječno trajanje hemodijalize prije uključivanja u ispitivanje bilo je 5,4 godina, a 68% bolesnika uzimalo je sterole vitamina D prilikom uključivanja, dok je njih 83% uzimalo tvari koje vežu fosfate.

Oba ispitivanja pokazala su da Parsabiv snižava razinu PTH, uz sniženje razine kalcija, fosfata i Ca x P. Rezultati svih primarnih i sekundarnih mjera ishoda bili su statistički značajni i dosljedni u oba ispitivanja, kako je prikazano u Tablici 2.

Tablica 2. Učinci lijeka Parsabiv na PTH, korigirani kalcij u serumu, fosfate i Ca x P tijekom 6-mjesečnih, placebom kontroliranih ispitivanja

	Ispitivanje 1		Ispitivanje 2	
	Parsabiv (N = 254)	Placebo (N = 254)	Parsabiv (N = 255)	Placebo (N = 260)
PTH				
Bolesnici sa sniženjem PTH $> 30\%$ tijekom razdoblja procjene djelotvornosti, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
Bolesnici s PTH ≤ 300 pg/ml tijekom razdoblja procjene djelotvornosti, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
Srednja postotna promjena tijekom razdoblja procjene djelotvornosti, % (SE)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)
Korigirani kalcij u serumu				
Srednja postotna promjena tijekom razdoblja procjene djelotvornosti, % (SE)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Fosfat				
Srednja postotna promjena tijekom razdoblja procjene djelotvornosti, % (SE)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)
Ca x P				
Srednja postotna promjena tijekom razdoblja procjene djelotvornosti, % (SE)	-14,34 (2,06) ^a	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) ^a	-1,06 (1,42)

^a p < 0,001 naspram placeba

^b p = 0,003 naspram placeba

Parsabiv je smanjio razinu PTH neovisno o početnoj razini PTH, trajanju dijalize i o tome jesu li, ili nisu bolesnici primali sterole vitamina D. Vjerojatnost postizanja razine PTH ≤ 300 pg/ml tijekom razdoblja procjene djelotvornosti bila je veća u bolesnika s nižim razinama PTH prilikom probira.

U usporedbi s placebom, Parsabiv je bio povezan sa smanjenjem markera koštanog metabolizma (alkalna fosfataza specifična za kosti i c-telopeptid kolagena tipa 1) i faktora rasta fibroblasta 23 (eksploratorne mjere ishoda) na kraju ispitivanja (27. tjedan).

Aktivno kontrolirano ispitivanje

Dvostruko-slijepo, aktivno kontrolirano ispitivanje u trajanju od 6 mjeseci usporedilo je djelotvornost i sigurnost lijeka Parsabiv sa cinakalcetom u 683 bolesnika sa SHPT-om i KBB-om na hemodijalizi. Režim doziranja lijeka Parsabiv bio je sličan onom u placebom kontroliranim ispitivanjima (početna doza od 5 mg titrirana je svaka 4 tjedna u povećanjima od 2,5 mg do 5 mg, do maksimalne doze od 15 mg 3 puta tjedno). Početna doza cinakalceta bila je 30 mg dnevno, titrirano svaka 4 tjedna u povećanjima od 30 mg ili povećanju od 60 mg za zadnju titraciju, do maksimalne doze od 180 mg dnevno, u skladu s uputama za propisivanje cinakalceta. Medijan prosječne tjedne doze lijeka Parsabiv tijekom razdoblja procjene djelotvornosti iznosio je 15,0 mg (5,0 mg po primjeni), a cinakalceta 360,0 mg (51,4 mg po primjeni). Mjera primarnog ishoda bila je neinferiornost za udio bolesnika koji su postigli sniženje srednje razine PTH od $> 30\%$ u odnosu na početnu vrijednost tijekom razdoblja procjene djelotvornosti (20. do 27. tjedan). Ključne sekundarne mjere ishoda bile su udio bolesnika koji su postigli sniženja srednje vrijednosti PTH od $> 50\%$ i $> 30\%$ u odnosu na početnu vrijednost tijekom razdoblja procjene djelotvornosti i srednja vrijednost broja dana povraćanja ili mučnine u tjednu tijekom prvih 8 tjedana, sekvencionalno testirani za superiornost. Srednje vrijednosti (standardna pogreška, SE) početnih koncentracija PTH bile su 1092,12 (33,8) pg/ml za skupinu koja je primala Parsabiv i 1138,71 (38,2) pg/ml za skupinu koja je primala cinakalcet. Demografske i druge početne karakteristike bile su slične onima u placebom kontroliranim ispitivanjima.

Parsabiv je bio neinferioran u odnosu na cinakalcet s obzirom na primarnu mjeru ishoda, te je bio superioran u odnosu na cinakalcet s obzirom na sekundarne mjere ishoda udjela bolesnika koji su postigli sniženje srednje razine PTH $> 30\%$ u odnosu na početnu vrijednost tijekom razdoblja procjene djelotvornosti (68,2% Parsabiv naspram 57,7% cinakalcet; $p = 0,004$); i udjela bolesnika koji su postigli sniženje srednje razine PTH $> 50\%$ u odnosu na početnu vrijednost tijekom razdoblja procjene djelotvornosti (52,4% Parsabiv naspram 40,2% cinakalcet; $p = 0,001$). Nije opažena statistički značajna razlika između dvije skupine za sekundarnu mjeru ishoda procjene srednje vrijednosti broja dana povraćanja ili mučnine u tjednu tijekom prvih 8 tjedana.

“Ispitivanje prebacivanja”

Rezultati ispitivanja koje je procijenilo promjene razina korigiranog kalcija u serumu prilikom prebacivanja bolesnika sa cinakalceta na Parsabiv pokazalo je da se liječenje lijekom Parsabiv pri početnoj dozi od 5 mg može sigurno započeti nakon 7-dnevnog razdoblja prekida liječenja cinakalcetom, uz uvjet da je razina korigiranog kalcija u serumu bila $\geq 8,3$ mg /dl (2,08 mmol/l).

Otvoreni nastavak ispitivanja

Nastavci ispitivanja s jednom skupinom, u trajanju od 52 tjedna provedeni su za gore opisano placebom kontrolirano ispitivanje i ispitivanje prebacivanja, kako bi se okarakterizirale dugotrajna sigurnost i djelotvornost lijeka Parsabiv u 891 bolesnika sa SHPT-om i KBB-om na hemodijalizi. Svi ispitanici primali su Parsabiv u početnoj dozi od 5 mg 3 puta tjedno. Doza lijeka Parsabiv mogla se titrirati u 5., 9., 17., 25., 33., 41. i 49. tjednu, do maksimalne doze od 15 mg, kako bi se postigle ciljane razine PTH od ≤ 300 pg/ml uz održavanje koncentracija cCa u serumu.

Na kraju razdoblja od 52 tjedna, Parsabiv nije bio povezan s nikakvim novim sigurnosnim nalazima i pokazao je održivost učinka liječenja, dokazano sniženjem razine PTH prije dijalize za $> 30\%$ u odnosu na početnu vrijednost u dvije trećine bolesnika. Dodatno, Parsabiv je smanjio razinu PTH prije

dijalize na ≤ 300 pg/ml u više od 50% bolesnika te je smanjio srednje razine PTH, cCa, cCa x P i fosfata u odnosu na početnu vrijednost.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Parsabiv u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju hiperparatiroidizma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Distribucija

U populacijskom farmakokinetičkom modelu, volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je približno 796 l. Etelkalcedid je pretežno vezan na albumin u plazmi reverzibilnom kovalentnom vezom. Nekovalentno vezanje etelkalcedida na proteine u plazmi je nisko, s omjerom nevezane frakcije od 0,53. Omjer koncentracija [^{14}C]-etelkalcedida u krvi i plazmi je približno 0,6.

Biotransformacija

Etelkalcedid se ne metabolizira preko CYP450 enzima. Biotransformacija etelkalcedida odvija se u krv putem reverzibilne izmjene disulfida s endogenim tiolima pri čemu pretežno nastaje konjugat sa serumskim albuminom. Izloženost u plazmi za produkte biotransformacije bila je približno 5 puta veća od izloženosti etelkalcedidu, a njihov tijek koncentracije-vremena odgovara onom etelkalcedida. Prevladavajući produkt biotransformacije (vezan na albumin) bio je minimalno aktivan *in vitro*.

Eliminacija

Intravenska primjena 3 puta tjedno na kraju hemodijalize rezultirala je efektivnim poluvijekom od 3 do 5 dana. Etelkalcedid se brzo eliminira u ispitanika s normalnom funkcijom bubrega, dok se u bolesnika s KBB-om kojima je potrebna hemodijaliza najveći dio etelkalcedida eliminira hemodijalizom. Etelkalcedid se učinkovito eliminirao s vrijednosti hemodijaliznog klirensa od 7,66 l/sat. Nakon primjene jednokratne doze radioaktivno obilježenog etelkalcedida u bolesnika s KBB-om i sekundarnim HPT-om koji su na hemodijalizi, približno je 60% primijenjenog [^{14}C]-etelkalcedida nađeno u dijalizatu i približno 7% u urinu i fecesu zajedno tijekom 175 dana razdoblja prikupljanja. Varijabilnost sistemskog klirensa između ispitanika u populaciji bolesnika bila je približno 70%.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika etelkalcedida je linearna i ne mijenja se tijekom vremena nakon intravenske primjene jednokratne doze (5 do 60 mg) i višekratnih doza (2,5 do 20 mg) u bolesnika s KBB-om i sekundarnim HPT-om koji su na hemodijalizi. Nakon intravenske primjene 3 puta tjedno, na kraju svake 3- do 4-satne hemodijalize u bolesnika s KBB-om, razine etelkalcedida u plazmi približno su dostigle stanje dinamičke ravnoteže 4 tjedna nakon doziranja, uz opaženi omjer akumulacije od 2 do 3 puta.

Oštećenje funkcije bubrega

Nisu provedena specifična ispitivanja farmakokinetike etelkalcedida u bolesnika s blagim do umjerenim oštećenjem funkcije bubrega. Farmakokinetika etelkalcedida određena je u bolesnika s KBB-om koji su na hemodijalizi. Etelkalcedid je namijenjen liječenju bolesnika s KBB-om koji su na hemodijalizi.

Oštećenje funkcije jetre

Nisu provedena specifična ispitivanja u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre.

Tjelesna težina, spol, dob, rasa

Nisu opažene razlike u farmakokinetici s obzirom na tjelesnu težinu, spol, dob ili rasu u ispitivanih odraslih bolesnika.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Očekivani farmakološki učinak snižene razine PTH i kalcija u krvi opažen je u ispitivanjima na životinjama pri razinama kliničke izloženosti. Pri razinama kliničke izloženosti opažena su sniženja razine kalcija u serumu povezana s tremorom, konvulzijama i nalazima povezanima sa stresom. Svi učinci bili su reverzibilni nakon prekida liječenja.

Etelkalcetid je bio mutagen u nekim bakterijskim sojevima (Ames), međutim nije bio genotoksičan u *in vitro* i *in vivo* ispitivanjima genotoksičnosti u sisavaca i stoga se ne smatra genotoksičnim u ljudi. U ispitivanjima kancerogenosti u miševa i štakora, nije bilo tumora povezanih s etelkalcetidom do izloženosti koje su iznosile 0,4 puta od razina kliničke izloženosti.

Nije bilo učinka na mušku ili žensku plodnost kada je etelkalcetid primjenjivan u štakora pri razinama izloženosti do 1,8 puta većima od razina kliničke izloženosti postignutih u bolesnika koji su primali etelkalcetid pri dozi od 15 mg tri puta tjedno.

Nije bilo učinaka na embrio-fetalni razvoj u štakora i kunića koji su bili izloženi dozama od 1,8 do 4,3 puta većima od razina kliničke izloženosti tijekom organogeneze. U ispitivanju pre- i postnatalnog razvoja u štakora postojalo je minimalno povećanje perinatalne smrtnosti mladunčadi, odgođenog okota i prolazne redukcije postnatalnog rasta povezanog s majčinskom toksičnošću hipokalcijemije, tremora te smanjenja tjelesne težine i unosa hrane pri razinama izloženosti 1,8 puta većima od razina kliničke izloženosti.

Ispitivanja na štakorima pokazala su da se [¹⁴C]-etelkalcetid izlučuje u mlijeko u koncentracijama sličnima onoj u plazmi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Natrijev klorid
Sukcinatna kiselina
Voda za injekcije
Kloridna kiselina (za prilagođavanje pH)
Natrijev hidroksid (za prilagođavanje pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon što se izvadi iz hladnjaka:

- Parsabiv je stabilan najdulje 7 uzastopnih dana ako se čuva u originalnoj kutiji. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
- Ako se izvadi iz originalne kutije, Parsabiv je stabilan najdulje 4 sata, ako je zaštićen od izravne sunčeve svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Bočicu čuvati u vanjskoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Parsabiv 2,5 mg otopina za injekciju

Bočica (staklo tipa I) za jednokratnu primjenu s čepom (elastomer, s laminiranim fluoropolimerom) i aluminijskim zatvaračem s *flip-off* poklopcem. Svaka bočica sadrži 0,5 ml otopine za injekciju.

Parsabiv 5 mg otopina za injekciju

Bočica (staklo tipa I) za jednokratnu primjenu s čepom (elastomer, s laminiranim fluoropolimerom) i aluminijskim zatvaračem s *flip-off* poklopcem. Svaka bočica sadrži 1 ml otopine za injekciju.

Parsabiv 10 mg otopina za injekciju

Bočica (staklo tipa I) za jednokratnu primjenu s čepom (elastomer, s laminiranim fluoropolimerom) i aluminijskim zatvaračem s *flip-off* poklopcem. Svaka bočica sadrži 2 ml otopine za injekciju.

Veličine pakiranja od 1, 6, 12 i 42 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Parsabiv 2,5 mg otopina za injekciju

EU/1/16/1142/001 - 1 bočica

EU/1/16/1142/002 - 6 bočica

EU/1/16/1142/003 - 12 bočica

EU/1/16/1142/004 - 42 bočice

Parsabiv 5 mg otopina za injekciju

EU/1/16/1142/005 - 1 bočica

EU/1/16/1142/006 - 6 bočica

EU/1/16/1142/007 - 12 bočica

EU/1/16/1142/008 - 42 bočice

Parsabiv 10 mg otopina za injekciju

EU/1/16/1142/009 - 1 bočica

EU/1/16/1142/010 - 6 bočica

EU/1/16/1142/011 - 12 bočica

EU/1/16/1142/012 - 42 bočice

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 11. studenoga 2016.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORANI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORANI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgija

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti

Zahtjevi za podnošenje periodičkih izvješća o neškodljivosti za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Parsabiv 2,5 mg otopina za injekciju
etelkalcetid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka bočica sadrži 2,5 mg etelkalcetida (u obliku etelkalcetidklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, sukcinatna kiselina, voda za injekcije, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

1 bočica (0,5 ml)

6 bočica (0,5 ml)

12 bočica (0,5 ml)

42 bočice (0,5 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu u venu.

Samo za jednokratnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Parsabiv 2,5 mg otopina za injekciju
etelkalcetid
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

0,5 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Parsabiv 5 mg otopina za injekciju
etelkalcetid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka bočica sadrži 5 mg etelkalcetida (u obliku etelkalcetidklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, sukcinatna kiselina, voda za injekcije, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

1 bočica (1 ml)

6 bočica (1 ml)

12 bočica (1 ml)

42 bočice (1 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu u venu.

Samo za jednokratnu primjenu

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/16/1142/005

EU/1/16/1142/006

EU/1/16/1142/007

EU/1/16/1142/008

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavodenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Parsabiv 5 mg otopina za injekciju
etelkalcetid
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

1 ml

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

Parsabiv 10 mg otopina za injekciju
etelkalcetid

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka bočica sadrži 10 mg etelkalcetida (u obliku etelkalcetidklorida).

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Natrijev klorid, sukcinatna kiselina, voda za injekcije, kloridna kiselina, natrijev hidroksid.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Otopina za injekciju.

1 bočica (2 ml)

6 bočica (2 ml)

12 bočica (2 ml)

42 bočice (2 ml)

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Za primjenu u venu.

Samo za jednokratnu primjenu

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA NA BOČICI**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Parsabiv 10 mg otopina za injekciju
etelkalcetid
i.v.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 ml

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Parsabiv 2,5 mg otopina za injekciju Parsabiv 5 mg otopina za injekciju Parsabiv 10 mg otopina za injekciju etelkalcetid

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Parsabiv i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Parsabiv
3. Kako primjenjivati Parsabiv
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Parsabiv
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Parsabiv i za što se koristi

Parsabiv sadrži aktivnu tvar etelkalcetid, koji snižava razinu paratireoidnog hormona poznatog kao PTH.

Parsabiv se koristi u liječenju sekundarnog hiperparatireoidizma u bolesnika s ozbiljnom bolesti bubrega koji trebaju hemodijalizu da bi pročistili krv od otpadnih produkata.

Kod sekundarnog hiperparatireoidizma paratireoidne žlijezde (četiri male žlijezde u vratu) stvaraju previše PTH. „Sekundarni“ znači da je hiperparatireoidizam prouzročen drugim stanjem, npr. bolešću bubrega. Sekundarni hiperparatireoidizam može uzrokovati gubitak kalcija iz kostiju, što može dovesti do bolova u kostima i prijeloma te probleme s krvnim i srčanim žilama. Kontroliranjem razine PTH, Parsabiv pomaže kontrolirati razinu kalcija i fosfata u Vašem tijelu.

2. Što morate znati prije nego počnete primjenjivati Parsabiv

Nemojte primjenjivati Parsabiv ako ste alergični na etelkalcetid ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Nemojte primjenjivati Parsabiv ako imate vrlo nisku razinu kalcija u krvi. Vaš liječnik će pratiti Vašu razinu kalcija u krvi.

Upozorenja i mjere opreza

Prije nego dobijete Parsabiv, obavijestite svog liječnika ako imate ili ste ikada imali:

- probleme sa srcem, poput zatajenja srca ili aritmija (poremećen srčani ritam);
- napadaje (konvulzije).

Parsabiv snižava razine kalcija. Molimo, obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Parsabiv imate grčeve ili trzaje mišića, utrnulost ili trnce u prstima ruku i nogu ili oko usta, ili napadaje, smetenost ili gubitak svijesti.

Niska razina kalcija može uzrokovati poremećaj srčanog ritma. Obavijestite svog liječnika ako tijekom liječenja lijekom Parsabiv osjetite neuobičajeno brze otkucaje ili lupanje srca, ako imate probleme sa srčanim ritmom ili zatajenje srca ili ako uzimate lijekove koji mogu uzrokovati probleme srčanog ritma. Za dodatne informacije, pogledajte dio 4.

Vrlo niska razina PTH tijekom dugih razdoblja može rezultirati vrstom abnormalne strukture kostiju poznate kao adinamična koštana bolest koja se može dijagnosticirati samo biopsijom. Vaša razina PTH pratit će se tijekom liječenja lijekom Parsabiv, a Vaša doza lijeka Parsabiv može biti smanjena ako razina PTH postane vrlo niska.

Djeca i adolescenti

Nije poznato je li Parsabiv siguran i djelotvoran u djece mlađe od 18 godina jer nije ispitivan u tih bolesnika.

Drugi lijekovi i Parsabiv

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, osobito cinakalcet i bilo koje druge lijekove koji snižavaju razinu kalcija u serumu.

Ne smijete primati Parsabiv istodobno sa cinakalcetom.

Trudnoća i dojenje

Parsabiv nije ispitan u trudnica. Nije poznato može li Parsabiv naškoditi Vašem nerođenom djetetu. Obavijestite svog liječnika ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete tijekom liječenja lijekom Parsabiv. Vi i Vaš liječnik trebate odlučiti smijete li primjenjivati Parsabiv.

Nije poznato prelazi li Parsabiv u majčino mlijeko. Obavijestite svog liječnika ako dojite ili planirate dojiti. Vaš liječnik će Vam pomoći odlučiti hoćete li prekinuti dojenje ili liječenje lijekom Parsabiv, uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja lijekom Parsabiv za majku.

Upravljanje vozilima i strojevima

Parsabiv ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i strojevima. Međutim, određeni simptomi niske razine kalcija (poput napadaja ili konvulzija) mogu utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Parsabiv

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol natrija (23 mg) po bočici, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako primjenjivati Parsabiv

Preporučena početna doza lijeka Parsabiv je 5 mg. Primijenit će je liječnik ili medicinska sestra na kraju Vaše hemodijalize kroz cjevčicu (krvnu liniju) koja Vas povezuje s aparatom za hemodijalizu. Parsabiv će se primjenjivati 3 puta tjedno. Doza se može povećati do 15 mg ili smanjiti do 2,5 mg, ovisno o Vašem odgovoru.

Možda ćete morati uzimati nadomjestke kalcija i vitamina D tijekom liječenja lijekom Parsabiv. Vaš liječnik će o tome s Vama porazgovarati.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Odmah obavijestite svog liječnika ako počnete osjećati utrnulost ili trnce oko usta ili u udovima, bolove u mišićima ili grčeve i napadaje. Ovo mogu biti znakovi da je Vaša razina kalcija preniska (hipokalcijemija).

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- Mučnina
- Povraćanje
- Proljev
- Grčevi mišića
- Niska razina kalcija u krvi bez simptoma

Često: mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba

- Niska razina kalcija u krvi sa simptomima poput utrnulosti oko usta ili u udovima, bolova u mišićima ili grčeva i napadaja
- Visoka razina kalija u krvi
- Niska razina fosfata u krvi
- Glavobolja
- Osjećaj utrnulosti ili tnaca
- Pogoršanje zatajenja srca
- Poremećaj električne aktivnosti srca, što je vidljivo kao produljenje QT intervala na elektrokardiogramu
- Nizak krvni tlak
- Bolovi u mišićima

Prijavljene su alergijske reakcije (uključujući anafilaktičke reakcije).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. **Kako čuvati Parsabiv**

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji iza oznake 'Rok valjanosti'. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Bočicu čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Nakon što se izvadi iz hladnjaka:

- Parsabiv je stabilan najdulje 7 uzastopnih dana ako se čuva u originalnoj kutiji. Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
- Ako se izvadi iz originalne kutije, Parsabiv je stabilan najdulje 4 sata, pod uvjetom da je zaštićen od izravne sunčeve svjetlosti.

Nemojte primjenjivati ovaj lijek ako primijetite da sadrži čestice ili da je promijenio boju.

Samo za jednokratnu primjenu.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Parsabiv sadrži

- Djelatna tvar je etelkalcetid.
Parsabiv 2,5 mg otopina za injekciju: Svaka bočica sadrži 2,5 mg etelkalcetida u 0,5 ml otopine (5 mg/ml).
Parsabiv 5 mg otopina za injekciju: Svaka bočica sadrži 5 mg etelkalcetida u 1 ml otopine (5 mg/ml).
Parsabiv 10 mg otopina za injekciju: Svaka bočica sadrži 10 mg etelkalcetida u 2 ml otopine (5 mg/ml).
- Drugi sastojci su: natrijev klorid, sukcinatna kiselina, voda za injekcije, kloridna kiselina i natrijev hidroksid.

Kako Parsabiv izgleda i sadržaj pakiranja

Parsabiv je bistra i bezbojna tekućina.

Parsabiv je otopina za injekciju u bočici.

Veličine pakiranja od 1, 6, 12 i 42 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

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

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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/FinlandAmgen 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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za etelkalcedid, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

Kumulativni pregled podataka iz razdoblja nakon stavljanja lijeka u promet (stanje od 10. studenoga 2017.) otkrio je ukupno 55 reakcija preosjetljivosti i reakcija na mjestu injiciranja. Od toga, sedam slučajeva bilo je ozbiljno, uključujući jedan slučaj sa smrtnim ishodom. U dva ozbiljna slučaja došlo je do anafilaktičke reakcije i oticanja lica nakon primjene prve doze etelkalcedida. Na temelju dostupnih podataka, te uzimajući u obzir činjenicu da je djelatna tvar peptid, uzročno-posljedična veza između reakcija preosjetljivosti i etelkalcedida smatra se vjerojatnom.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za etelkalcedid, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) etelkalcedid nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.