

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Parsabiv 2,5 mg oplossing voor injectie
Parsabiv 5 mg oplossing voor injectie
Parsabiv 10 mg oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Parsabiv 2,5 mg oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 2,5 mg etelcalcetide (als hydrochloride) in 0,5 ml oplossing.
Elke ml bevat 5 mg etelcalcetide.

Parsabiv 5 mg oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 5 mg etelcalcetide (als hydrochloride) in 1 ml oplossing.
Elke ml bevat 5 mg etelcalcetide.

Parsabiv 10 mg oplossing voor injectie

Elke injectieflacon bevat 10 mg etelcalcetide (als hydrochloride) in 2 ml oplossing.
Elke ml bevat 5 mg etelcalcetide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.

Heldere kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Parsabiv is geïndiceerd voor de behandeling van secundaire hyperparathyreoïdie (SHPT) bij volwassen patiënten met chronische nierschade (CNS) die met hemodialyse worden behandeld.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosering van etelcalcetide is 5 mg 3 keer per week toegediend via een bolusinjectie. De gecorrigeerde serumcalciumconcentratie moet gelijk aan of hoger zijn dan de ondergrens van het normale bereik vóór toediening van de eerste dosis Parsabiv, verhoging van de dosis of hervatting na stopzetting van de dosis (zie ook dosisaanpassingen op basis van serumcalciumconcentraties). Parsabiv mag niet vaker dan 3 keer per week worden toegediend.

Dosistitratie

Parsabiv moet worden getitreerd om de dosis individueel in te stellen tussen 2,5 mg en 15 mg. De dosis kan in stappen van 2,5 mg of 5 mg worden verhoogd, niet vaker dan elke 4 weken, tot een maximale dosis van 15 mg 3 keer per week om de gewenste streefwaarde van parathyroïdhormoon (PTH) te bereiken.

Dosisaanpassingen op basis van PTH-concentraties

De PTH-concentratie moet 4 weken na aanvang of dosisaanpassing van Parsabiv worden gemeten en in de onderhoudsfase ongeveer elke 1-3 maanden. Dosisaanpassing kan op elk moment tijdens de behandeling noodzakelijk zijn, ook tijdens de onderhoudsfase.

Als de PTH-concentratie lager is dan 100 pg/ml (10,6 pmol/l), moet de dosis worden verlaagd of tijdelijk worden stopgezet. Als de PTH-concentratie na dosisverlaging niet stijgt tot > 100 pg/ml, moet de dosis worden stopgezet. Bij patiënten bij wie de dosis is stopgezet, moet Parsabiv in een lagere dosering worden hervat zodra de PTH-concentratie weer boven de 150 pg/ml (15,9 pmol/l) komt en de predialyse-serumconcentratie van gecorrigeerd calcium (cCa) \geq 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) is. Als de laatste aan de patiënt toegediende dosis 2,5 mg was, mag Parsabiv worden hervat in de dosis van 2,5 mg als de PTH-concentratie > 300 pg/ml (31,8 pmol/l) en de meest recente predialyse-serumconcentratie cCa \geq 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) is.

Aanvullende aanbevelingen met betrekking tot de behandeling van een lage calciumconcentratie staan in onderstaande tabel vermeld.

Parsabiv kan zo nodig worden gebruikt als onderdeel van een behandelingschema met fosfaatbinders en/of vitamine D-sterolen (zie rubriek 5.1).

Gemiste doses

Als een reguliere geplande hemodialysebehandeling wordt overgeslagen, mogen gemiste doses niet worden toegediend. Parsabiv moet bij de volgende hemodialysebehandeling in dezelfde dosis worden toegediend. Als doses langer dan 2 weken zijn overgeslagen, moet Parsabiv worden toegediend in een dosis van 5 mg (of 2,5 mg als dat de laatste aan de patiënt toegediende dosis was) en worden getitreerd om de gewenste PTH-concentratie te bereiken.

Dosisaanpassingen op basis van serumcalciumconcentratie

De serumcalciumconcentratie moet binnen 1 week na aanvang of dosisaanpassing van Parsabiv worden gemeten. Zodra de onderhoudsfase voor een patiënt is bereikt, moet de gecorrigeerde serumcalciumconcentratie ongeveer elke 4 weken worden gemeten. In de onderzoeken werd de totale serumcalciumconcentratie gemeten met behulp van Roche modular-analysatoren. De ondergrens van het normale bereik voor de gecorrigeerde serumcalciumconcentratie was 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Andere laboratoriumtesten hebben mogelijk andere cut-offs voor de ondergrens van het normale bereik.

In het geval dat klinisch betekenisvolle dalingen van de gecorrigeerde serumcalciumconcentratie tot onder de ondergrens van het normale bereik optreden en/of symptomen van hypocalciëmie ontstaan, wordt de volgende behandeling aanbevolen:

Gecorrigeerde serumcalciumwaarde of klinische symptomen van hypocalciëmie*:	Aanbevelingen
< 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) en ≥ 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Indien klinisch geïndiceerd: <ul style="list-style-type: none"> - start of verhoog calciumsupplementen, calciumbevattende fosfaatbinders en/of vitamine D-sterolen. - verhoog de calciumconcentratie van het dialysaat. - overweeg verlaging van de Parsabiv-dosis.
< 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) of symptomen van hypocalciëmie	<ul style="list-style-type: none"> • Stop Parsabiv tot de gecorrigeerde serumcalciumconcentratie ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) is en de symptomen van hypocalciëmie (indien aanwezig) zijn verdwenen. • Indien klinisch geïndiceerd: <ul style="list-style-type: none"> - start of verhoog calciumsupplementen, calciumbevattende fosfaatbinders en/of vitamine D-sterolen. - verhoog de calciumconcentratie van het dialysaat. • Hervat Parsabiv in een dosis die 5 mg lager is dan de laatste toegediende dosis. Als de laatste aan de patiënt toegediende dosis 2,5 mg of 5 mg was, moet Parsabiv worden hervat met 2,5 mg zodra de gecorrigeerde serumcalciumconcentratie ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) is en de symptomen van hypocalciëmie (indien aanwezig) zijn verdwenen.

* De totale calciumconcentratie werd gemeten met een Roche modular-analysator. Voor albumineconcentraties < 4,0 g/dl cCa (mg/dl) = totaal Ca (mg/dl) + (4 – albumine[g/dl])*0,8.

Overschakelen van cinacalcet naar Parsabiv

Parsabiv mag bij patiënten niet eerder worden gestart dan 7 dagen na de laatste dosis cinacalcet en pas wanneer de gecorrigeerde serumcalciumconcentratie gelijk aan of hoger is dan de ondergrens van het normale bereik (zie rubriek 5.1).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van etelcalcetide bij kinderen en jongeren in de leeftijd tot 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen

Voor oudere patiënten gelden dezelfde dosisaanbevelingen als voor volwassenen patiënten.

Wijze van toediening

Parsabiv mag niet worden verdund.

Parenterale geneesmiddelen moeten vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op de aanwezigheid van deeltjes en verkleuring.

Parsabiv wordt toegediend in de veneuze lijn van het dialysecircuit aan het einde van de hemodialysebehandeling tijdens de teruggave of intraveneus na de teruggave. Bij toediening tijdens de teruggave dient ten minste 150 ml van het teruggavevolume na de injectie te worden toegediend. Als de teruggave is voltooid zonder toediening van Parsabiv, kan Parsabiv intraveneus worden toegediend, gevolgd door spoeling met ten minste 10 ml fysiologische zoutoplossing.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Parsabiv mag niet worden gestart als de gecorrigeerde serumcalciumconcentratie lager is dan de ondergrens van het normale bereik (zie rubriek 4.2 en 4.4).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypocalciëmie

Behandeling met Parsabiv mag niet worden gestart bij patiënten als de gecorrigeerde serumcalciumconcentratie lager is dan de ondergrens van het normale bereik (zie rubriek 4.3).

Mogelijke manifestaties van hypocalciëmie zijn onder andere paresthesieën, myalgieën, spierkrampen en insulten.

Omdat etelcalcetide de serumcalciumconcentratie verlaagt, dient aan patiënten te worden geadviseerd om medische hulp in te roepen als ze symptomen van hypocalciëmie krijgen en moeten patiënten worden gecontroleerd op het optreden van hypocalciëmie (zie rubriek 4.2). De serumcalciumconcentratie moet worden gemeten vóór aanvang van de behandeling, binnen 1 week na aanvang of dosisaanpassing van Parsabiv, en elke 4 weken tijdens de behandeling. Als er een klinisch betekenisvolle daling van de gecorrigeerde serumcalciumconcentratie optreedt, moeten maatregelen worden genomen om de serumcalciumconcentratie te verhogen (zie rubriek 4.2).

Ventriculaire aritmieën en QT-verlenging secundair aan hypocalciëmie

Dalingen van de serumcalciumconcentratie kunnen het QT-interval verlengen, wat tot ventriculaire aritmie kan leiden (zie rubriek 4.8). De serumcalciumconcentratie moet tijdens de behandeling met Parsabiv nauwgezet worden gecontroleerd bij patiënten met congenitaal lang-QT-syndroom, voorgeschiedenis van QT-verlenging, familiegeschiedenis van lang-QT-syndroom of acute hartdood en andere aandoeningen die predisponeren voor QT-verlenging en ventriculaire aritmie.

Convulsies

De drempel voor insulten kan verlaagd worden door aanzienlijke daling van de serumcalciumconcentratie. De serumcalciumconcentratie moet tijdens de behandeling met Parsabiv nauwgezet worden gecontroleerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van een met convulsies gepaard gaande aandoening.

Verslechtering van hartfalen

Een slechtere myocardiale werking, hypotensie en congestief hartfalen (CHF) kunnen gerelateerd zijn aan aanzienlijke dalingen van de serumcalciumconcentratie. De serumcalciumconcentratie moet tijdens de behandeling met Parsabiv worden gecontroleerd bij patiënten met een voorgeschiedenis van congestief hartfalen (zie rubriek 4.2), dat gerelateerd kan zijn aan dalingen van de serumcalciumconcentratie.

Gelijktijdige toediening met andere geneesmiddelen

Wees voorzichtig met het gebruik van Parsabiv bij patiënten die andere geneesmiddelen krijgen toegediend waarvan bekend is dat ze de serumcalciumconcentratie verlagen. Controleer de serumcalciumconcentratie nauwgezet (zie rubriek 4.5).

Patiënten die Parsabiv toegediend krijgen, mogen geen cinacalcet krijgen. Gelijktijdige toediening kan ernstige hypocalciëmie veroorzaken.

Adynamisch bot

Adynamisch bot kan ontstaan als de PTH-concentraties chronisch worden onderdrukt tot onder 100 pg/ml. Als de PTH-concentraties onder het aanbevolen streefbereik dalen, moet de dosis vitamine D-sterolen en/of Parsabiv worden verlaagd of de behandeling worden gestaakt. Na stopzetting kan de behandeling worden hervat met een lagere dosis om de PTH-concentratie in het streefbereik te houden (zie rubriek 4.2).

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken testte 7,1% van de patiënten met SHPT die maximaal 6 maanden met Parsabiv werden behandeld, positief op bindende antilichamen. 80,3% van hen had al tevoren aanwezige antilichamen. Er was geen bewijs dat al tevoren aanwezige of zich ontwikkelende antilichamen tegen etelcalcetide gepaard gingen met veranderingen in het farmacokinetische profiel, de klinische respons of het veiligheidsprofiel. Bij verdenking op vorming van antilichamen tegen etelcalcetide met een klinisch significant effect, overlegt u met de houder van de vergunning voor het in de handel brengen over het testen op antilichamen. De contactgegevens staan vermeld in rubriek 6 van de bijsluiters.

Hulpstof met bekend effect

Parsabiv bevat minder dan 1 mmol natrium per injectieflacon en is dus in wezen natriumvrij.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Er is geen risico op farmacokinetische interactie met etelcalcetide bekend.

In vitro was etelcalcetide geen remmer of inductor van CYP450-enzymen en was het zelf geen substraat voor metabolisme door CYP450-enzymen. *In vitro* was etelcalcetide geen substraat voor uitstroom- en opnametransporteiwitten; en etelcalcetide was geen remmer van algemene transporteiwitten.

Gelijktijdige toediening van andere geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze de serumcalciumconcentratie verlagen en Parsabiv kan leiden tot een verhoogd risico op hypocalciëmie (zie rubriek 4.4). Patiënten die Parsabiv toegediend krijgen, mogen geen cinacalcet krijgen (zie rubriek 4.4).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van etelcalcetide bij zwangere vrouwen. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Uit voorzorg heeft het de voorkeur het gebruik van Parsabiv te vermijden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Het is niet bekend of etelcalcetide in de moedermelk wordt uitgescheiden. Uit beschikbare gegevens bij ratten blijkt dat etelcalcetide in melk wordt uitgescheiden (zie rubriek 5.3).

Risico voor met moedermelk gevoede pasgeborenen/zuigelingen kan niet worden uitgesloten. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Parsabiv moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van etelcalcetide op de vruchtbaarheid bij de mens. De resultaten van dieronderzoek duiden niet op directe of indirecte schadelijke effecten wat betreft vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Parsabiv heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde mogelijke manifestaties van hypocalciëmie kunnen echter wel invloed hebben op de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Zeer vaak voorkomende bijwerkingen van Parsabiv zijn verlaagd bloedcalcium, spierkrampen, diarree, misselijkheid en braken. Deze bijwerkingen waren bij het merendeel van de patiënten licht tot matig ernstig en voorbijgaand van aard. Stopzetting van de behandeling vanwege ongewenste effecten was voornamelijk het gevolg van laag bloedcalcium, misselijkheid en braken.

Lijst met de bijwerkingen in tabelvorm

Hieronder worden de bijwerkingen vermeld volgens de onderstaande afspraak: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$).

Tabel 1. Bijwerkingen uit gecontroleerde klinische onderzoeken en postmarketingervaringen

MedDRA-systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Bijwerkingen
Immuunsysteemaandoeningen	Onbekend	Overgevoelighedsreacties (inclusief anafylaxie)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Zeer vaak	Verlaagd bloedcalcium ^{1, 4}
	Vaak	Hypocalciëmie ^{1, 5} Hyperkaliëmie ² Hypofosfatemie
Zenuwstelselaandoeningen	Vaak	Hoofdpijn Paresthesie ³
Hartaandoeningen	Vaak	Verslechtering van hartfalen ¹ QT-verlenging ¹
Bloedvataandoeningen	Vaak	Hypotensie
Maag-darmstelselaandoeningen	Zeer vaak	Misselijkheid Braken Diarree
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Zeer vaak	Spierkrampen
	Vaak	Myalgie

¹ Zie de rubriek: Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen.

² Hyperkaliëmie omvat de voorkeurstermen hyperkaliëmie en verhoogd bloedkalium.

³ Paresthesie omvat de voorkeurstermen paresthesie en hypo-esthesie.

⁴ Asymptomatische dalingen van de calciumconcentratie onder 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) of klinisch significante asymptomatische dalingen van de serumconcentratie cCa tussen 7,5 en < 8,3 mg/dl (1,88 en < 2,08 mmol/l) (waarbij medische behandeling noodzakelijk was).

⁵ Symptomatische dalingen van de serumconcentratie cCa < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hypocalciëmie

De meeste voorvallen van asymptomatisch verlaagd bloedcalcium en symptomatische hypocalciëmie waren licht of matig ernstig. In de gecombineerde placebogecontroleerde onderzoeken had een grotere proportie patiënten in de Parsabivgroep vergeleken met patiënten in de placebogroep ten minste één cCa-waarde in serum < 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) en < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) (78,6% Parsabiv; 19,4% placebo). In deze onderzoeken staakte 1% van de patiënten in de Parsabivgroep en 0% van de patiënten in de placebogroep de behandeling vanwege de bijwerking lage serumcalciumconcentratie. Zie rubriek 4.4 en 4.2 voor respectievelijk meer informatie over mogelijke manifestaties van hypocalciëmie en controle van de serumcalciumconcentratie.

QTc-verlenging secundair aan hypocalciëmie

In de gecombineerde placebogecontroleerde onderzoeken had een hoger percentage patiënten in de Parsabivgroep vergeleken met de placebogroep een maximale verlenging van het QTcF-interval ten opzichte van baseline met > 60 msec (1,2% Parsabiv; 0% placebo). De incidentie van maximale post-baseline predialyse QTcF > 500 msec bedroeg bij patiënten in de Parsabiv- en placebogroepen respectievelijk 4,8% en 1,9%.

Verslechtering van hartfalen

In de gecombineerde placebogecontroleerde onderzoeken bedroeg de incidentie van beoordeelde CHF-voorvallen die ziekenhuisopname vereisten 2,2% in de Parsabivgroep vergeleken met 1,2% in de placebogroep.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Een overdosering van etelcalcetide kan leiden tot hypocalciëmie met of zonder klinische symptomen en moet mogelijk worden behandeld. In het geval van overdosering moet de serumcalciumconcentratie worden bepaald, moet de patiënt worden gecontroleerd op symptomen van hypocalciëmie (zie rubriek 4.4) en dienen passende maatregelen te worden genomen (zie rubriek 4.2). Hoewel Parsabiv door dialyse uit het lichaam wordt geklaard, is hemodialyse niet onderzocht als behandeling voor overdosering. Eénmalige doses van maximaal 60 mg en meerdere doses van maximaal 22,5 mg 3 keer per week aan het eind van dialyse bij patiënten die met hemodialyse werden behandeld, werden in klinische onderzoeken veilig toegediend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: calciumregulerende middelen, antiparathyreoïde middelen, ATC-code: H05BX04

Werkingsmechanisme

De calciumgevoelige receptor op het oppervlak van de hoofdcel van de bijnier is de voornaamste regelaar van de PTH-afgifte. Etelcalcetide is een synthetisch peptide dat als calcimimeticum werkt en de PTH-afgifte verlaagt door binding aan en activering van de calciumgevoelige receptor. De verlaging van de PTH-concentratie gaat gepaard met een gelijktijdige daling van de serumcalcium- en fosfaatconcentraties.

Farmacodynamische effecten

Na één intraveneuze bolustoediening van 5 mg etelcalcetide daalden de PTH-concentraties binnen 30 minuten na de dosis snel en bleven ze gedurende 1 uur maximaal verlaagd voordat ze terugkeerden naar de uitgangswaarden. De mate en duur van de PTH-verlaging namen toe naarmate de dosis hoger was. De verlaging van de PTH-concentraties correleerde met de plasmaconcentraties van etelcalcetide bij hemodialysepatiënten. Het effect van verlaging van de PTH-concentraties handhaafde zich tijdens de gehele toedieningsperiode van 6 maanden, waarin etelcalcetide 3 keer per week als intraveneuze bolus werd toegediend.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Placebogecontroleerde onderzoeken

Er zijn 2 dubbelblinde, placebogecontroleerde klinische onderzoeken met een duur van 6 maanden uitgevoerd onder SHPT-patiënten met CNS die 3 keer per week hemodialyse ondergingen (n = 1.023). De patiënten kregen Parsabiv of placebo toegediend in een aanvangsdosering van 5 mg 3 keer per week aan het einde van de hemodialyse en werden tot en met week 17 elke 4 weken getitreerd tot een maximale dosering van 15 mg 3 keer per week om een beoogde PTH-concentratie van ≤ 300 pg/ml te bereiken. De mediane gemiddelde weekdosis Parsabiv tijdens de werkzaamheidsbeoordelingsperiode (WBP), bedroeg 20,4 mg (6,8 mg per toediening). Patiënten met lagere PTH-concentraties bij de screening hadden doorgaans lagere doses nodig (mediane gemiddelde weekdoses van respectievelijk 15,0 mg, 21,4 mg en 27,1 mg voor patiënten met screening-PTH-concentraties < 600 pg/ml, 600 tot ≤ 1.000 pg/ml en > 1.000 pg/ml). De calciumconcentratie van het dialysaat werd bij de patiënten op $\geq 2,25$ meq/l gehouden.

Het primaire eindpunt in elk onderzoek was de proportie patiënten met $> 30\%$ verlaging van de PTH-concentratie ten opzichte van baseline tijdens de WBP, gedefinieerd als week 20 tot en met 27. De secundaire eindpunten waren de proportie patiënten met een gemiddelde PTH-concentratie ≤ 300 pg/ml tijdens de WBP en de procentuele verandering ten opzichte van baseline tijdens de WBP in de PTH-concentratie, cCa in serum, fosfaat en het calcium-fosfaatproduct (Ca x P).

De demografische en baselinekenmerken van de twee groepen in elk onderzoek waren vergelijkbaar. De gemiddelde leeftijd van de patiënten in de twee onderzoeken was 58,2 (spreiding 21 tot 93) jaar. De gemiddelde (SE) PTH-concentraties bij baseline in de twee onderzoeken waren 846,9 (21,8) pg/ml en 835,9 (21,0) pg/ml voor respectievelijk de Parsabiv- en placebogroepen en ongeveer 21% van de proefpersonen in beide onderzoeken had een baseline-PTH-concentratie > 1.000 pg/ml. De gemiddelde duur van hemodialyse voorafgaand aan inclusie in het onderzoek was 5,4 jaar en op het moment van inclusie kreeg 68% van de patiënten vitamine D-sterolen toegediend en 83% fosfaatbinders.

In beide onderzoeken werd aangetoond dat Parsabiv de PTH-concentratie verlaagde, evenals de concentraties calcium, fosfaat en Ca x P. De resultaten van alle primaire en secundaire eindpunten waren statistisch significant en de resultaten in beide onderzoeken kwamen overeen zoals getoond in tabel 2.

Tabel 2. Effecten van Parsabiv op de PTH-concentratie, de gecorrigeerde serumcalciumconcentratie, de concentratie fosfaat en Ca x P in placebogecontroleerde onderzoeken met een duur van 6 maanden

	Onderzoek 1		Onderzoek 2	
	Parsabiv (n = 254)	Placebo (n = 254)	Parsabiv (n = 255)	Placebo (n = 260)
PTH-concentratie				
Patiënten met > 30% verlaging van de PTH-concentratie tijdens de WBP, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
Patiënten met een PTH-concentratie ≤ 300 pg/ml tijdens de WBP, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
Gemiddelde procentuele verandering tijdens de WBP, % (SE)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)
Gecorrigeerde serumcalciumconcentratie				
Gemiddelde procentuele verandering tijdens de WBP, % (SE)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Fosfaatconcentratie				
Gemiddelde procentuele verandering tijdens de WBP, % (SE)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)
Ca x P				
Gemiddelde procentuele verandering tijdens de WBP, % (SE)	-14,34 (2,06) ^a	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) ^a	-1,06 (1,42)

^a p < 0,001 versus placebo

^b p = 0,003 versus placebo

Parsabiv verlaagde de PTH-concentratie ongeacht de baseline-PTH-concentratie, de duur van de dialyse en of patiënten al dan niet vitamine D-sterolen toegediend kregen. Patiënten met lagere PTH-concentraties bij screening hadden een grotere kans om tijdens de WBP PTH-concentraties ≤ 300 pg/ml te bereiken.

Parsabiv ging gepaard met verlagingen van markers van het botmetabolisme (botspecifieke alkalische fosfatase en C-telopeptide van collageen type I) en fibroblastgroeifactor 23 (exploratieve eindpunten) aan het einde van het onderzoek (week 27), vergeleken met placebo.

Met werkzaam middel gecontroleerd onderzoek

In een 6 maanden durend, dubbelblind, met werkzaam middel gecontroleerd onderzoek werden de werkzaamheid en veiligheid van Parsabiv vergeleken met die van cinacalcet bij 683 SHPT-patiënten met CNS die hemodialyse ondergingen. Het toedieningsschema voor Parsabiv was vergelijkbaar met dat in de placebogecontroleerde onderzoeken (aanvangsdosering van 5 mg elke 4 weken getitreerd in stappen van 2,5 mg tot 5 mg tot een maximum van 15 mg 3 keer per week). De aanvangsdosering van cinacalcet was 30 mg per dag, elke 4 weken getitreerd in stappen van 30 mg of 60 mg voor de laatste dosisverhoging tot een maximale dosis van 180 mg per dag overeenkomstig de voorschrijfinformatie voor cinacalcet. De mediane gemiddelde weekdosis Parsabiv tijdens de WBP was 15,0 mg (5,0 mg per toediening) en voor cinacalcet 360,0 mg (51,4 mg per toediening). Het primaire eindpunt was non-inferioriteit voor de proportie patiënten die > 30% verlaging van de gemiddelde PTH-concentratie ten opzichte van baseline bereikte tijdens de WBP (week 20 tot en met 27). Belangrijke secundaire eindpunten waren de proportie patiënten die > 50% en > 30% verlaging van de gemiddelde PTH-concentratie ten opzichte van baseline bereikte tijdens de WBP en het gemiddelde aantal dagen met braken of misselijkheid per week in de eerste 8 weken, achtereenvolgens getest voor superioriteit. De gemiddelde (SE) PTH-concentraties bij baseline waren 1.092,12 (33,8) en 1.138,71 (38,2) pg/ml voor respectievelijk de Parsabiv- en de cinacalcet-groep. De demografische en andere baselinekenmerken waren vergelijkbaar met die in de placebogecontroleerde onderzoeken.

Parsabiv was niet inferieur aan cinacalcet wat betreft het primaire eindpunt, en was superieur aan cinacalcet wat betreft de secundaire eindpunten voor de proportie patiënten die > 30% verlaging van de gemiddelde PTH-concentratie ten opzichte van baseline bereikte tijdens de WBP (68,2% Parsabiv versus 57,7% cinacalcet; p = 0,004) en voor de proportie patiënten die tijdens de WBP > 50%

verlaging van de gemiddelde PTH-concentratie ten opzichte van baseline bereikte (52,4% Parsabiv versus 40,2% cinacalcet; $p = 0,001$). Er werd geen statistisch significant verschil tussen de twee groepen waargenomen voor het secundaire eindpunt waarin het gemiddelde aantal dagen met braken of misselijkheid per week in de eerste 8 weken werd geëvalueerd.

“Overschakelingsonderzoek”

De resultaten van een onderzoek waarin veranderingen in gecorrigeerde serumcalciumconcentraties werden geëvalueerd wanneer patiënten van cinacalcet werden overgezet op Parsabiv, toonden aan dat behandeling met Parsabiv, met een aanvangsdosis van 5 mg, veilig kon worden gestart nadat cinacalcet 7 dagen was gestaakt, mits de gecorrigeerde serumcalciumconcentratie $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l) was.

Open-label extensieonderzoek

Voor de hierboven beschreven placebogecontroleerde onderzoeken en het ‘overschakelingsonderzoek’ is een 52 weken durend extensieonderzoek met één behandelgroep uitgevoerd om de veiligheid en werkzaamheid van Parsabiv op de lange termijn te karakteriseren onder 891 SHPT-patiënten met CNS die hemodialyse ondergingen. Alle proefpersonen kregen Parsabiv toegediend in een aanvangsdosering van 5 mg 3 keer per week. De dosis Parsabiv kon in week 5, 9, 17, 25, 33, 41 en 49 worden getitreerd tot een maximale dosis van 15 mg om de beoogde PTH-concentraties van ≤ 300 pg/ml te bereiken bij behoud van de cCa-concentraties in serum.

Aan het eind van de 52 weken werd Parsabiv niet in verband gebracht met nieuwe veiligheidsbevindingen en was het behandel-effect behouden, aangetoond door een daling van de predialyse-PTH-concentratie met $> 30\%$ ten opzichte van baseline bij 2/3 van de patiënten. Daarnaast, verlaagde Parsabiv de predialyse-PTH-concentratie tot ≤ 300 pg/ml bij meer dan 50% van de patiënten en verlaagde de gemiddeld PTH-concentratie, cCa, gecorrigeerd cCa x P en de fosfaatconcentratie ten opzichte van baseline.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Parsabiv in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten met hyperparathyreoïdie (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

In het farmacokinetische populatiemodel was het distributievolume bij steady-state ongeveer 796 l. Etelcalcetide wordt hoofdzakelijk aan plasma-albumine gebonden door middel van een reversibele covalente binding. De niet-covalente binding van etelcalcetide aan plasma-eiwitten is laag, met een ongebonden fractie van 0,53. De bloed-plasmaratio van de [^{14}C]-etelcalcetideconcentraties is ongeveer 0,6.

Biotransformatie

Etelcalcetide wordt niet gemetaboliseerd door CYP450-enzymen. Etelcalcetide wordt in het bloed gebiotransformeerd door reversibele disulfide-uitwisseling met endogene thiolen, wat voornamelijk leidt tot de vorming van een conjugaat met serumalbumine. De plasmablootstelling van biotransformatieproducten was ongeveer 5 keer zo hoog als die van etelcalcetide en de concentratie-tijdcurve van deze producten loopt parallel met die van etelcalcetide. Het belangrijkste biotransformatieproduct (albuminegebonden) was minimaal actief *in vitro*.

Eliminatie

Intraveneuze toediening 3 keer per week aan het einde van een hemodialysesessie leidde tot een effectieve halfwaardetijd van 3 tot 5 dagen. Bij proefpersonen met een normale nierfunctie werd etelcalcetide snel geklaard; bij CNS-patiënten die hemodialyse nodig hebben, werd etelcalcetide voornamelijk geklaard door hemodialyse. Etelcalcetide werd efficiënt verwijderd met een hemodialyseklaringswaarde van 7,66 l/uur. Na één radioactief gelabelde dosis etelcalcetide toegediend aan CNS-patiënten met secundaire HPT die hemodialyse ondergingen, werd ongeveer 60% van het toegediende [¹⁴C]-etelcalcetide teruggevonden in het dialysaat en ongeveer 7% in urine en feces samen gedurende een verzamelperiode van 175 dagen. De interindividuele variabiliteit van de systeemklaring in de patiëntenpopulatie bedraagt ongeveer 70%.

Lineariteit/non-lineariteit

De farmacokinetiek van etelcalcetide is lineair en vertoont geen verandering in de tijd na toediening van één (5 tot 60 mg) of meerdere intraveneuze doses (2,5 tot 20 mg) aan CNS-patiënten met secundaire HPT die hemodialyse ondergaan. Na 3 keer per week intraveneuze toediening aan het einde van elke 3 tot 4 uur durende hemodialysesessie aan CNS-patiënten, bereikten de etelcalcetideconcentraties in plasma 4 weken na toediening een bijna-steady-state met een waargenomen accumulatieverhouding van 2 tot 3.

Nierfunctiestoornis

Er zijn geen specifieke farmacokinetische onderzoeken met etelcalcetide uitgevoerd bij patiënten met een lichte tot ernstige nierfunctiestoornis. De farmacokinetiek van etelcalcetide is bepaald bij CNS-patiënten die hemodialyse ondergaan. Etelcalcetide is bedoeld voor CNS-patiënten die hemodialyse ondergaan.

Leverfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek uitgevoerd naar patiënten met een leverfunctiestoornis.

Lichaamsgewicht, geslacht, leeftijd, ras

Er zijn geen farmacokinetische verschillen gerelateerd aan lichaamsgewicht, geslacht, leeftijd of ras waargenomen bij de onderzochte volwassen patiënten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Het verwachte farmacologische effect, verlaging van de PTH- en calciumconcentraties in bloed, werd in dieronderzoek waargenomen bij klinische blootstellingsniveaus. Dalingen van de serumcalciumconcentratie die gepaard gingen met tremor, convulsies en stressgerelateerde bevindingen werden waargenomen bij klinische blootstellingsniveaus. Alle effecten waren reversibel na stopzetting van de behandeling.

Etelcalcetide was mutageen in sommige bacteriestammen (Ames), maar was niet genotoxisch in *in-vitro*- en *in-vivo* genotoxiciteitsassays in zoogdiercellen en wordt daarom beschouwd als niet-genotoxisch voor de mens. In carcinogeniteitsonderzoeken met muizen en ratten was geen sprake van etelcalcetidegerelateerde tumoren tot een blootstelling van 0,4 maal de klinische blootstellingsniveaus.

Er was geen effect op de mannelijke of vrouwelijke vruchtbaarheid wanneer etelcalcetide aan ratten werd toegediend in blootstellingsniveaus die maximaal 1,8 maal zo hoog waren als de klinische blootstellingsniveaus die werden bereikt bij patiënten die drie keer per week 15 mg etelcalcetide toegediend kregen.

Er waren geen effecten op de embryofetale ontwikkeling bij ratten en konijnen bij blootstelling aan maximaal 1,8 tot 4,3 maal de klinische blootstellingsniveaus tijdens de organogenese. In een onderzoek naar pre- en postnatale ontwikkeling bij ratten was sprake van een minimale stijging van de perinatale sterfte onder de jongen, vertraagde baring en tijdelijke afname van de postnatale groei, gerelateerd aan maternale toxiciteiten van hypocalciëmie, tremor en afname van het lichaamsgewicht en de voedselinname bij 1,8 maal de klinische blootstellingsniveaus.

Uit onderzoek bij ratten bleek dat [¹⁴C]-etelcalcetide in de melk wordt uitgescheiden in concentraties vergelijkbaar met de plasmaconcentratie.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Natriumchloride
Barnsteenzuur
Water voor injecties
Zoutzuur (voor pH-aanpassing)
Natriumhydroxide (voor pH-aanpassing)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

Buiten de koelkast:

- Parsabiv is stabiel gedurende maximaal 7 opeenvolgende dagen als het in de oorspronkelijke verpakking wordt bewaard. Er zijn geen speciale vereisten voor de bewaartemperatuur.
- Als Parsabiv uit de oorspronkelijke verpakking is gehaald, is het maximaal 4 uur stabiel als het tegen direct zonlicht wordt beschermd.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Parsabiv 2,5 mg oplossing voor injectie

Injectieflacon (type-I-glas) voor eenmalig gebruik met een stop (met een fluorpolymeer gelamineerd elastomeer) en een aluminium zegel met flip-off-stofdop. Elke injectieflacon bevat 0,5 ml oplossing voor injectie.

Parsabiv 5 mg oplossing voor injectie

Injectieflacon (type-I-glas) voor eenmalig gebruik met een stop (met een fluorpolymeer gelamineerd elastomeer) en een aluminium zegel met flip-off-stofdop. Elke injectieflacon bevat 1 ml oplossing voor injectie.

Parsabiv 10 mg oplossing voor injectie

Injectieflacon (type-I-glas) voor eenmalig gebruik met een stop (met een fluorpolymeer gelamineerd elastomeer) en een aluminium zegel met flip-off-stofdop. Elke injectieflacon bevat 2 ml oplossing voor injectie.

Verpakkingsgrootten van 1, 6, 12 en 42 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Parsabiv 2.5 mg oplossing voor injectie

EU/1/16/1142/001 - 1 injectieflacon

EU/1/16/1142/002 - 6 injectieflacons

EU/1/16/1142/003 - 12 injectieflacons

EU/1/16/1142/004 - 42 injectieflacons

Parsabiv 5 mg oplossing voor injectie

EU/1/16/1142/005 - 1 injectieflacon

EU/1/16/1142/006 - 6 injectieflacons

EU/1/16/1142/007 - 12 injectieflacons

EU/1/16/1142/008 - 42 injectieflacons

Parsabiv 10 mg oplossing voor injectie

EU/1/16/1142/009 - 1 injectieflacon

EU/1/16/1142/010 - 6 injectieflacons

EU/1/16/1142/011 - 12 injectieflacons

EU/1/16/1142/012 - 42 injectieflacons

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 11 november 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANTEN VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten verantwoordelijk voor vrijgifte

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederland

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Parsabiv 2,5 mg oplossing voor injectie
etelcalcetide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 2,5 mg etelcalcetide (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, barnsteenzuur, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.
1 injectieflacon (0,5 ml)
6 injectieflacons (0,5 ml)
12 injectieflacons (0,5 ml)
42 injectieflacons (0,5 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.
Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

LABEL INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Parsabiv 2,5 mg oplossing voor injectie
etelcalcetide
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

0,5 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Parsabiv 5 mg oplossing voor injectie
etelcalcetide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 5 mg etelcalcetide (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, barnsteenzuur, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.
1 injectieflacon (1 ml)
6 injectieflacons (1 ml)
12 injectieflacons (1 ml)
42 injectieflacons (1 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.
Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

LABEL INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Parsabiv 5 mg oplossing voor injectie
etelcalcetide
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

1 ml

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Parsabiv 10 mg oplossing voor injectie
etelcalcetide

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 10 mg etelcalcetide (als hydrochloride).

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Natriumchloride, barnsteenzuur, water voor injecties, zoutzuur, natriumhydroxide.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Oplossing voor injectie.
1 injectieflacon (2 ml)
6 injectieflacons (2 ml)
12 injectieflacons (2 ml)
42 injectieflacons (2 ml)

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Voor intraveneus gebruik.
Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – 2D-MATRIXCODE

2D-matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

LABEL INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGWEG(EN)

Parsabiv 10 mg oplossing voor injectie
etelcalcetide
IV

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 ml

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Parsabiv 2,5 mg oplossing voor injectie Parsabiv 5 mg oplossing voor injectie Parsabiv 10 mg oplossing voor injectie etelcalcetide

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Parsabiv en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe gebruikt u dit middel?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Parsabiv en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Parsabiv bevat de werkzame stof etelcalcetide, die de hoeveelheid bijschildklierhormoon (parathyroïdhormoon, PTH) vermindert.

Parsabiv wordt gebruikt voor de behandeling van overmatige afscheiding van het bijschildklierhormoon (secundaire hyperparathyreoïdie) bij patiënten met een slechte werking van de nieren (ernstige nierschade) die hemodialyse nodig hebben om afvalstoffen uit hun bloed te verwijderen.

Bij secundaire hyperparathyreoïdie produceren de bijschildklieren (vier kleine kliertjes in de hals) te veel PTH. 'Secundair' betekent dat de hyperparathyreoïdie wordt veroorzaakt door een andere aandoening, bijvoorbeeld door onvoldoende werking van de nieren. Secundaire hyperparathyreoïdie kan verlies van calcium uit de botten veroorzaken, wat kan leiden tot botpijn en botbreuken en problemen met bloed- en hartvaten. Door de concentratie van PTH te reguleren helpt Parsabiv de hoeveelheid calcium en fosfaat in uw lichaam te reguleren.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft zeer lage concentraties calcium in uw bloed. Uw arts zal de calciumconcentratie in uw bloed controleren.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Voordat u Parsabiv toegediend krijgt, moet u het uw arts vertellen als u last heeft van of ooit last heeft gehad van:

- hartklachten, zoals hartfalen of aritmie (abnormaal hartritme);
- epileptische aanvallen (insulten of stuip trekkingen).

Parsabiv verlaagt de calciumconcentratie. Vertel het uw arts als u last krijgt van spasmen, trekkingen of krampen in uw spieren, of gevoelloosheid of tintelingen in uw vingers, tenen of rond uw mond, of epileptische aanvallen, verwardheid of bewusteloosheid terwijl u met Parsabiv wordt behandeld.

Lage calciumconcentraties kunnen een hartritmestoornis veroorzaken. Vertel het uw arts als u tijdens de behandeling met Parsabiv merkt dat uw hart ongewoon snel klopt of bonst, als u een hartritmestoornis of hartfalen heeft of als u medicijnen gebruikt die een hartritmestoornis kunnen veroorzaken. Zie rubriek 4 voor aanvullende informatie.

Zeer lage concentraties PTH gedurende lange tijd kunnen leiden tot een bepaalde vorm van afwijkende botstructuur die adynamisch bot wordt genoemd en alleen door middel van een biopsie kan worden vastgesteld. Tijdens de behandeling met Parsabiv zullen uw PTH-concentraties worden gecontroleerd en kan de dosis Parsabiv worden verlaagd als uw PTH-concentratie erg laag wordt.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Het is niet bekend of Parsabiv veilig en effectief is bij kinderen en jongeren tot 18 jaar, omdat het middel bij deze patiënten niet is onderzocht.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen? Gebruikt u naast Parsabiv nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken?

Vertel dat dan uw arts. Dit geldt in het bijzonder voor cinacalcet of andere geneesmiddelen die de calciumconcentratie in serum verlagen.

U mag Parsabiv niet in combinatie met cinacalcet toegediend krijgen.

Zwangerschap en borstvoeding

Parsabiv is niet onderzocht bij zwangere vrouwen. Het is niet bekend of Parsabiv schade toebrengt aan uw ongeboren kind. Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden tijdens het gebruik van Parsabiv? Vertel dat dan uw arts. Samen met uw arts besluit u of u Parsabiv gaat gebruiken.

Het is niet bekend of Parsabiv in de moedermelk wordt uitgescheiden. Vertel het uw arts als u borstvoeding geeft of van plan bent dit te doen. Uw arts zal u helpen bij de beslissing om te stoppen met het geven van borstvoeding of te stoppen met het gebruik van Parsabiv, waarbij rekening wordt gehouden met het belang van borstvoeding voor de baby en het belang van Parsabiv voor de moeder.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Parsabiv heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Bepaalde verschijnselen van lage calciumconcentraties (zoals insulten of stuip trekkingen) kunnen echter wel invloed hebben op uw rijvaardigheid of vermogen om machines te bedienen.

Parsabiv bevat natrium

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per injectieflacon en is dus in wezen 'natriumvrij'.

3. Hoe gebruikt u dit middel?

De aanbevolen aanvangsdosering van Parsabiv is 5 mg. Het middel wordt aan het eind van uw hemodialysebehandeling door een arts of verpleegkundige toegediend via de slang (bloedlijn) die u met de hemodialysemachine verbindt. Parsabiv wordt 3 keer per week toegediend. Afhankelijk van hoe u op het middel reageert, kan de dosis worden verhoogd tot maximaal 15 mg of worden verlaagd tot 2,5 mg.

Mogelijk moet u tijdens de behandeling met Parsabiv ook calcium- en vitamine D-supplementen innemen. Uw arts zal dit met u bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

Als u last krijgt van gevoelloosheid of tintelingen rond uw mond of in uw ledematen, spierpijn of spierkrampen en epileptische aanvallen (insulten), neem dan onmiddellijk contact op met uw arts. Deze verschijnselen kunnen erop wijzen dat uw calciumconcentraties te laag zijn (hypocalciëmie).

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 personen

- Misselijkheid
- Braken
- Diarree
- Spierkrampen
- Lage concentraties calcium in het bloed zonder verschijnselen

Vaak: komen voor bij maximaal 1 op de 10 personen

- Lage concentraties calcium in het bloed met verschijnselen als tintelingen rond de mond of in de ledematen, spierpijn of spierkrampen en epileptische aanvallen (insulten)
- Hoge concentraties kalium in het bloed
- Lage concentraties fosfaat in het bloed
- Hoofdpijn
- Gevoelloosheid of een tintelend gevoel
- Verslechtering van hartfalen
- Afwijkingen in de elektrische activiteit van het hart die op een hartfilmpje als verlenging van het QT-interval te zien zijn
- Lage bloeddruk
- Spierpijn

Er zijn allergische reacties (inclusief anafylactische reacties) gemeld.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C – 8°C).

De injectieflacon in de buitenverpakking bewaren ter bescherming tegen licht.

Buiten de koelkast:

- Parsabiv is stabiel gedurende maximaal 7 opeenvolgende dagen als het in de oorspronkelijke verpakking wordt bewaard. Er zijn geen speciale vereisten voor de bewaartemperatuur.
- Als Parsabiv uit de oorspronkelijke verpakking is gehaald, is het maximaal 4 uur stabiel als het tegen direct zonlicht wordt beschermd.

Gebruik dit geneesmiddel niet als u ziet dat het vaste deeltjes bevat of verkleurd is.

Uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is etelcalcetide.
Parsabiv 2,5 mg oplossing voor injectie: elke injectieflacon bevat 2,5 mg etelcalcetide in 0,5 ml oplossing (5 mg/ml).
Parsabiv 5 mg oplossing voor injectie: elke injectieflacon bevat 5 mg etelcalcetide in 1 ml oplossing (5 mg/ml).
Parsabiv 10 mg oplossing voor injectie: elke injectieflacon bevat 10 mg etelcalcetide in 2 ml oplossing (5 mg/ml).
- De andere stoffen in dit middel zijn natriumchloride, barnsteenzuur, water voor injecties, zoutzuur en natriumhydroxide.

Hoe ziet Parsabiv eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Parsabiv is een heldere en kleurloze vloeistof.

Parsabiv is een oplossing voor injectie in een injectieflacon.

Verpakkingsgrootten van 1, 6, 12 en 42 injectieflacons.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

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

Fabrikant
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
België

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE IV

**WETENSCHAPPELIJKE CONCLUSIES EN REDENEN VOOR
DE WIJZIGING VAN DE VOORWAARDEN
VAN DE VERGUNNING(EN) VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Wetenschappelijke conclusies

Rekening houdend met het beoordelingsrapport van het Risicobeoordelingscomité voor geneesmiddelenbewaking (PRAC) over de periodieke veiligheidsupdate(s) (PSUR('s)) voor etelcalcetide, heeft het Comité voor geneesmiddelen voor menselijk gebruik (CHMP) de volgende wetenschappelijke conclusies getrokken:

Een cumulatieve herziening van data uit post-marketing onderzoek (op 10 november 2017) bracht een totaal aantal van 55 overgevoeligheds- en infusieplekreacties aan het licht. Hiervan waren zeven gevallen ernstig, waaronder een geval met dodelijke afloop. In twee van de ernstige gevallen ontstonden de anafylactische reactie en het opzwellen van het gezicht na toediening van de eerste dosis etelcalcetide. Op basis van de beschikbare data en gezien het feit dat de werkzame stof een peptide is, werd het oorzakelijke verband tussen de overgevoelighedsreacties en etelcalcetide waarschijnlijk geacht.

Het CHMP stemt in met de door het PRAC getrokken wetenschappelijke conclusies.

Redenen voor de wijziging van de voorwaarden verbonden aan de vergunning(en) voor het in de handel brengen

Op basis van de wetenschappelijke conclusies voor etelcalcetide is het CHMP van mening dat de baten-risicoverhouding van het geneesmiddel dat etelcalcetide bevat ongewijzigd blijft op voorwaarde dat de voorgestelde wijzigingen in de productinformatie worden aangebracht.

Het CHMP beveelt aan de voorwaarden van de vergunning(en) voor het in de handel brengen te wijzigen.