

**VEDLEGG I**  
**PREPARATOMTALE**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

## **1. LEGEMIDLETS NAVN**

Parsabiv 2,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning  
Parsabiv 5 mg injeksjonsvæske, oppløsning  
Parsabiv 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING**

### Parsabiv 2,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 2,5 mg etelkalsetid (som hydroklorid) i 0,5 ml oppløsning.  
Hver ml inneholder 5 mg etelkalsetid.

### Parsabiv 5 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 5 mg etelkalsetid (som hydroklorid) i 1 ml oppløsning.  
Hver ml inneholder 5 mg etelkalsetid.

### Parsabiv 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Hvert hetteglass inneholder 10 mg etelkalsetid (som hydroklorid) i 2 ml oppløsning.  
Hver ml inneholder 5 mg etelkalsetid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

## **3. LEGEMIDDELFORM**

Injeksjonsvæske, oppløsning.

Klar, fargeløs oppløsning.

## **4. KLINISKE OPPLYSNINGER**

### **4.1 Indikasjoner**

Parsabiv er indisert til behandling av sekundær hyperparatyreose (SHPT) hos voksne pasienter med kronisk nyresykdom (KNS) som står på hemodialyse.

### **4.2 Dosering og administrasjonsmåte**

#### Dosering

Anbefalt startdose av etelkalsetid er 5 mg administrert som bolusinjeksjon 3 ganger ukentlig. Korrigert serumkalsium bør være lik eller over nedre grense for normalområdet før administrasjon av første Parsabiv-dose, doseøkning eller igangsetting etter behandlingsstopp (se også dosejusteringer basert på serumkalsiumnivå). Parsabiv skal ikke gis oftere enn 3 ganger ukentlig.

### Dosetitrering

Parsabiv skal titreres til individuelle doser mellom 2,5 mg og 15 mg. Dosen kan økes i trinn på 2,5 mg eller 5 mg ikke hyppigere enn hver 4. uke, til en maksimal dose på 15 mg 3 ganger ukentlig for å nå ønsket nivå av paratyreoideahormon (PTH).

### Dosejusteringer basert på PTH-nivå

PTH skal måles 4 uker etter oppstart eller dosejustering av Parsabiv, og ca. hver 1.–3. måned i vedlikeholdsfasen. Dosejustering kan være nødvendig når som helst under behandlingen, også i vedlikeholdsfasen.

Dersom PTH er under 100 pg/ml (10,6 pmol/l), skal dosen reduseres eller behandlingen midlertidig stanses. Dersom PTH ikke returnerer til > 100 pg/ml etter reduksjon av dosen, skal behandlingen stanses. Behandlingen med Parsabiv skal igangsettes med en lavere dose så snart PTH returnerer til > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) og korrigert serumkalsium (cCa) før dialyse er  $\geq 8,3$  mg/dl (2,08 mmol/l) hos pasienter som har hatt stopp i behandlingen. Dersom pasientens siste administrerte dose var 2,5 mg, kan Parsabiv igangsettes på dosenivået 2,5 mg dersom PTH er > 300 pg/ml (31,8 pmol/l), og siste serum cCa før dialyse er  $\geq 8,3$  mg/dl (2,08 mmol/l).

Ytterligere anbefalinger i forbindelse med behandling av lavt kalsium er gitt i tabellen under.

Parsabiv kan ved behov brukes som del av et behandlingsregime som inneholder fosfatbindere og/eller vitamin D-steroler (se pkt. 5.1).

### Uteblitte doser

Dersom en regelmessig planlagt hemodialysebehandling uteblir, skal uteblitte doser ikke administreres. Parsabiv skal gis ved neste hemodialysebehandling med samme dose. Dersom behandlingen uteblir i mer enn 2 uker, skal 5 mg Parsabiv administreres (eller 2,5 mg hvis det var denne dosen pasienten fikk sist gang) og titreres for å oppnå ønsket PTH.

### Dosejusteringer basert på serumkalsiumnivå

Serumkalsium skal måles senest 1 uke etter oppstart med eller dosejustering av Parsabiv. Når pasienten har nådd vedlikeholdsfasen, skal korrigert serumkalsium måles ca. hver 4. uke. I studiene ble totalt serumkalsium målt ved hjelp av et Roche Modular-analyseapparat. Nedre grense for normalområdet for korrigert serumkalsium var 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Andre laboratoriemålinger kan ha andre avskjæringsverdier for nedre grense for normalområdet.

Dersom det forekommer klinisk signifikante reduksjoner i korrigert serumkalsiumnivå som er under nedre grense for normalområdet og/eller det forekommer symptomer på hypokalsemi, anbefales følgende behandling:

Korrigert serumkalsiumverdi eller kliniske symptomer på hypokalsemi*:	Anbefalinger
< 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) og $\geq 7,5$ mg/dl (1,88 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Dersom det er klinisk indisert:<ul style="list-style-type: none"><li>- Start eller øk kalsiumtilskudd, kalsiumholdige fosfatbindere og/eller vitamin D-steroler.</li><li>- Øk kalsiumkonsentrasjonen i dialysevæsken.</li><li>- Vurder reduksjon av Parsabiv-dosen.</li></ul></li></ul>

Korrigert serumkalsiumverdi eller kliniske symptomer på hypokalsemi*:	Anbefalinger
< 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) eller symptomer på hypokalsemi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avslutt behandlingen med Parsabiv til korrigert serumkalsiumnivå er <math>\geq 8,3</math> mg/dl (2,08 mmol/l) og symptomene på hypokalsemi (hvis de er til stede) har opphørt.</li> <li>• Dersom det er klinisk indisert: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Start eller øk kalsiumtilskudd, kalsiumholdige fosfatbindere og/eller vitamin D-steroler.</li> <li>- Øk kalsiumkonsentrasjonen i dialysevæsken.</li> </ul> </li> <li>• Igangsett behandlingen med Parsabiv med en dose 5 mg lavere enn sist administrerte dose. Dersom pasientens sist administrerte dose var 2,5 mg eller 5 mg, skal behandling med Parsabiv startes opp igjen med 2,5 mg så snart korrigert serumkalsiumnivå er <math>\geq 8,3</math> mg/dl (2,08 mmol/l) og symptomene på hypokalsemi (hvis de er til stede) har opphørt.</li> </ul>

\* Totalt kalsium ble målt ved bruk av et Roche Modular-analyseapparat. For albuminnivå < 4,0 g/dl cCa (mg/dl) = Total Ca (mg/dl) + (4 - albumin[g/dl]) \*0,8.

#### Bytte fra cinacalcet til Parsabiv

Parsabivbehandling skal ikke initieres hos pasienter før det har gått 7 dager etter siste cinacalcetdose og korrigert serumkalsium er lik eller høyere enn nedre grense for normalområdet (se pkt. 5.1).

#### *Pediatrik populasjon*

Sikkerhet og effekt av etelkalsetid hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

#### *Eldre*

Doseringsanbefalingene for eldre pasienter er de samme som for voksne pasienter.

#### Administrasjonsmåte

Parsabiv skal ikke fortynnes.

Parenterale legemidler skal inspiseres visuelt med hensyn til partikler og fargeforandringer før de administreres.

Parsabiv administreres mot slutten av hemodialysebehandlingen i den venøse tilgangen til dialyseapparatet under skylling, eller intravenøst etter avsluttet skylling. Ved administrasjon under skyllefasen skal minst 150 ml av skyllevolumet administreres etter injeksjonen. Dersom skyllingen er avsluttet og Parsabiv ikke ble gitt, kan Parsabiv administreres intravenøst. Etter intravenøs administrering må tilgangen skylles med minst 10 ml saltløsning.

### **4.3 Kontraindikasjoner**

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Parsabivbehandling skal ikke initieres dersom korrigert serumkalsium ligger under nedre grense for normalområdet (se pkt. 4.2 og 4.4).

#### 4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

##### Hypokalsemi

Parsabivbehandling skal ikke igangsettes hos pasienter dersom korrigert serumkalsium ligger under nedre grense for normalområdet (se pkt. 4.3).

Potensielle tegn på hypokalsemi omfatter parestesi, myalgi, muskelspasmer og krampeanfall.

Ettersom etelkalsetid senker serumkalsium, skal pasientene informeres om å oppsøke legehjelp dersom de opplever symptomer på hypokalsemi, og de bør overvåkes med henblikk på hypokalsemi (se pkt. 4.2). Serumkalsium skal måles før behandlingen starter, senest 1 uke etter oppstart eller dosejustering av Parsabiv, og hver fjerde uke under behandlingen. Dersom det oppstår klinisk signifikante reduksjoner i korrigert serumkalsiumnivå, bør det iverksettes tiltak for å øke serumkalsiumnivået (se pkt. 4.2).

##### *Ventrikkelarytmi og QT-forlengelse sekundært til hypokalsemi*

Redusert serumkalsium kan forlenge QT-intervallet, noe som potensielt kan føre til ventrikkelarytmi (se pkt. 4.8). Serumkalsiumnivået bør overvåkes nøye hos pasienter med kongenitalt langt QT-syndrom, tidligere QT-forlengelse, en familiehistorie med langt QT-syndrom eller plutselig hjertedød og andre tilstander som predisponerer for QT-forlengelse og ventrikkelarytmi, mens de behandles med Parsabiv.

##### *Kramper*

Terskelen for krampeanfall kan bli lavere ved signifikante reduksjoner i serumkalsiumnivå. Serumkalsiumnivået bør overvåkes nøye hos pasienter med tidligere krampelidelser mens de behandles med Parsabiv.

##### Forverring av hjertesvikt

Nedsatt myokardytelse, hypotensjon og kongestiv hjertesvikt (congestive heart failure, CHF) kan være forbundet med signifikante reduksjoner i serumkalsiumnivå. Hos pasienter med tidligere kongestiv hjertesvikt bør serumkalsiumnivået overvåkes mens de behandles med Parsabiv (se pkt. 4.2), noe som kan være forbundet med reduksjon i serumkalsiumnivået.

##### Samtidig bruk av andre legemidler

Forsiktighet bør utvises ved bruk av Parsabiv hos pasienter som får andre legemidler som er kjent for å senke serumkalsium. Overvåk serumkalsium nøye (se pkt. 4.5).

Pasienter som får Parsabiv, skal ikke få cinacalcet. Samtidig administrasjon kan føre til alvorlig hypokalsemi.

##### Adynamisk bensykdrom

Adynamisk bensykdrom kan utvikles dersom PTH-nivået er kronisk supprimert under 100 pg/ml. Dersom PTH-nivåene synker under det anbefalte målområdet, skal dosen av vitamin D-steroler og/eller Parsabiv reduseres eller behandlingen seponeres. Etter seponering kan behandlingen startes opp igjen med en lavere dose for å opprettholde PTH innenfor målområdet (se pkt. 4.2).

##### Immunogenisitet

I kliniske studier testet 7,1 % av pasientene med SHPT, som ble behandlet med Parsabiv i opptil 6 måneder, positivt for bindende antistoffer. 80,3 % av disse hadde pre-eksisterende antistoffer. Ingen vitenskapelige bevis for endret farmakokinetisk profil, klinisk respons eller sikkerhetsprofil

var forbundet med pre-eksisterende eller utviklede antistoffer mot etelkalsetid. Ved mistanke om at det dannes antistoffer mot etelkalsetid med klinisk signifikant effekt, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen kontaktes for å diskutere testing av antistoffet. Kontaktinformasjon står i pkt. 6 i pakningsvedlegget.

#### Hjelpestoff med kjent effekt

Parsabiv inneholder mindre enn 1 mmol natrium per hetteglass, dvs. at det i praksis er natriumfritt.

### **4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon**

Ingen interaksjonsstudier er blitt utført. Det er ingen kjent risiko for farmakokinetisk interaksjon med etelkalsetid.

*In vitro* hemmet eller induserte ikke etelkalsetid CYP450-enzymene og var i seg selv ikke noe substrat for metabolisering via CYP450-enzymene. *In vitro* var ikke etelkalsetid noe substrat av transportproteiner for effluks og opptak, og etelkalsetid var ingen hemmer av vanlige transportproteiner.

Samtidig administrering av Parsabiv med andre legemidler som er kjent for å senke serumkalsium kan medføre forhøyet risiko for hypokalsemi (se pkt. 4.4). Pasienter som får Parsabiv, skal ikke få cinacalcet (se pkt. 4.4).

### **4.6 Fertilitet, graviditet og amming**

#### Graviditet

Det er ingen eller begrenset mengde data på bruk av etelkalsetid hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3). Som et forsiktighetsiltak er det anbefalt å unngå bruk av Parsabiv under graviditet.

#### Amming

Det er ukjent om etelkalsetid finnes i morsmelk hos mennesker. Tilgjengelige data fra rotter har vist at etelkalsetid utskilles i melk (se pkt. 5.3).

En risiko for nyfødte/spedbarn som ammes kan ikke utelukkes. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen med Parsabiv skal avsluttes/avstås fra.

#### Fertilitet

Det finnes ingen data tilgjengelig om effekten av etelkalsetid på human fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med tanke på fertilitet (se pkt. 5.3).

### **4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner**

Parsabiv har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Enkelte potensielle tegn på hypokalsemi kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner (se pkt. 4.4).

### **4.8 Bivirkninger**

#### Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Svært vanlige bivirkninger av Parsabiv er redusert blodkalsium, muskelspasmer, diaré, kvalme og oppkast. De var milde til moderate og forbigående hos de fleste pasienter. Seponering av behandlingen

som følge av bivirkninger skjedde hovedsakelig på grunn av lavt kalsiumnivå i blodet, kvalme og oppkast.

### Bivirkningstabell

Bivirkningene er oppført under med bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ( $\geq 1/10$ ), vanlige ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), mindre vanlige ( $\geq 1/1000$  til  $< 1/100$ ), sjeldne ( $\geq 1/10\ 000$  til  $< 1/1000$ ), svært sjeldne ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 1. Bivirkninger i kontrollerte kliniske studier og erfaring etter markedsføring**

MedDRA organklasser	Frekvens	Bivirkninger
Forstyrrelser i immunsystemet	Ikke kjent	Overfølsomhetsreaksjoner (inkludert anafylaksi)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Svært vanlige	Redusert blodkalsium <sup>1,4</sup>
	Vanlige	Hypokalsemi <sup>1,5</sup> Hyperkalemi <sup>2</sup> Hypofosfatemi
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	Hodepine Parestesi <sup>3</sup>
Hjertesykdommer	Vanlige	Forverring av hjertesvikt <sup>1</sup> QT-forlengelse <sup>1</sup>
Karsykdommer	Vanlige	Hypotensjon
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	Kvalme Oppkast Diaré
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Svært vanlige	Muskelspasmer
	Vanlige	Myalgi

<sup>1</sup> Se avsnittet med beskrivelse av utvalgte bivirkninger.

<sup>2</sup> Hyperkalemi inkluderer de foretrukne termer hyperkalemi og forhøyet nivå av kalium i blodet.

<sup>3</sup> Parestesi inkluderer de foretrukne termer parestesi og hypoestesi.

<sup>4</sup> Asymptomatiske reduksjoner i kalsium under 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) eller klinisk signifikante asymptomatiske reduksjoner i serum cCa mellom 7,5 og  $< 8,3$  mg/dl (1,88 og  $< 2,08$  mmol/l) (som krevde medisinsk behandling).

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

### Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

#### *Hypokalsemi*

De fleste tilfellene av asymptomatiske reduksjoner i blodkalsium og symptomatisk hypokalsemi var milde eller moderate. I de kombinerte placebokontrollerte studiene utviklet en høyere andel av pasientene i Parsabiv-gruppen sammenlignet med placebogrupperen minst én serum cCa-verdi  $< 7,0$  mg/dl (1,75 mmol/l) (7,6 % Parsabiv; 3,1 % placebo),  $< 7,5$  mg/dl (1,88 mmol/l) (27,1 % Parsabiv; 5,5 % placebo) og  $< 8,3$  mg/dl (2,08 mmol/l) (78,6 % Parsabiv; 19,4 % placebo). I disse studiene avbrøt 1 % av pasientene i Parsabiv-gruppen og 0 % av pasientene i placebogrupperen behandlingen på grunn av bivirkningen lavt serumkalsium. Se pkt. 4.4 og 4.2 angående mer informasjon om potensielle tegn på hypokalsemi og overvåking av serumkalsium.

#### *QTc-forlengelse sekundært til hypokalsemi*

I de kombinerte placebokontrollerte studiene hadde en høyere andel av pasientene i Parsabiv-gruppen sammenlignet med placebogrupperen en maksimal økning i forhold til baseline på  $> 60$  msec i QTcF-intervallet (1,2 % Parsabiv; 0 % placebo). Forekomsten av maksimal QTcF  $> 500$  msec før dialyse og etter baseline i Parsabiv- og placebogrupperen var henholdsvis 4,8 % og 1,9 %.

## *Forverring av hjertesvikt*

I de kombinerte placebokontrollerte studiene var forekomsten hos forsøkspersonene med erklærte CHF-hendelser som krevde sykehusinnleggelse, 2,2 % i Parsabiv-behandlingsgruppen sammenlignet med 1,2 % i placebogruppen.

### Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

## **4.9 Overdosering**

Overdosering av etelkalsetid kan føre til hypokalsemi med eller uten kliniske symptomer og kan kreve behandling. I tilfelle overdose skal serumkalsium måles og pasientene overvåkes for symptomer på hypokalsemi (se pkt. 4.4), og egnede tiltak skal iverksettes (se pkt. 4.2). Selv om Parsabiv renses ut ved dialyse, har ikke hemodialyse blitt studert som behandling mot overdose. I kliniske studier ble det trygt administrert enkeltdoser på opptil 60 mg og flergangsdoser på opptil 22,5 mg 3 ganger ukentlig på slutten av dialysebehandlingen til pasienter som fikk hemodialyse.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaper**

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsium homøostase, andre antiparathyreoidea midler. ATC-kode: H05B X04

#### Virkningsmekanisme

Kalsiumreseptoren på overflaten av hovedcellen i paratyreoideakjertelen er den primære regulatoren av PTH-sekresjonen. Etelkalsetid er et kalsimimetikum i form av syntetisk peptid som senker PTH-sekresjonen ved å binde og aktivere kalsiumreseptoren. Reduksjonen av PTH er forbundet med en samtidig reduksjon av serumkalsium- og serumfosfatnivåer.

#### Farmakodynamiske effekter

Etter én enkelt intravenøs bolusadministrasjon av 5 mg etelkalsetid, sank PTH-nivået raskt i løpet av 30 minutter etter dosering og hadde maksimal reduksjon i 1 time før det gikk tilbake til baseline. Omfanget og varigheten av PTH-reduksjonen økte ved økt dose. Reduksjonen i PTH-nivå korrelerte med etelkalsetid-konsentrasjonen i plasma hos hemodialysepasienter. Effekten av redusert PTH-nivå ble opprettholdt gjennom den 6-måneders doseringsperioden når etelkalsetid ble administrert ved intravenøs bolus 3 ganger ukentlig.

#### Klinisk effekt og sikkerhet

##### *Placebokontrollerte studier*

To 6-måneders, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier ble gjennomført hos SHPT-pasienter med KNS som fikk hemodialyse 3 ganger ukentlig (n = 1023). Pasientene fikk Parsabiv eller placebo ved slutten av hemodialysen med en startdose på 5 mg 3 ganger ukentlig og ble titrert hver fjerde uke til uke 17 til en maksimal dose på 15 mg 3 ganger i uken, for å nå et målnivå for PTH på  $\leq 300$  pg/ml. Median ukentlig gjennomsnittsdose av Parsabiv under effektvurderingsperioden (EAP) var 20,4 mg (6,8 mg per administrasjon). Pasienter med lavere PTH-nivå ved screening trengte lavere dose (median ukentlig gjennomsnittsdose på henholdsvis 15,0 mg, 21,4 mg, 27,1 mg for



pasienter med PTH-nivå < 600 pg/ml, 600 til ≤ 1000 pg/ml og > 1000 pg/ml ved screening). Pasientene ble opprettholdt på en kalsiumkonsentrasjon i dialysevæsken på ≥ 2,25 meq/l.

Det primære endepunktet i hver studie var andelen av pasienter med > 30 % PTH-reduksjon i forhold til baseline under EAP (EAP, definert som fra og med uke 20 til og med uke 27). De sekundære endepunktene var andelen pasienter med en gjennomsnittlig PTH ≤ 300 pg/ml under EAP, og prosentvis endring i forhold til baseline under EAP for PTH, serum cCa, fosfat og produktet av kalsiumfosfat (Ca x P).

Karakteristika for demografi og baseline var like hos de to gruppene i hver av studiene. Gjennomsnittsalderen til pasientene i de to studiene var 58,2 (område 21 til 93) år. Gjennomsnittlig (SE) PTH-konsentrasjon ved baseline i de to studiene var 846,9 (21,8) pg/ml, og 835,9 (21,0) pg/ml for henholdsvis Parsabiv- og placebogruppen, og ca. 21 % av forsøkspersonene som ble innlemmet i begge studiene, hadde PTH > 1000 pg/ml ved baseline. Gjennomsnittlig hemodialysevarighet før innlemming i studien var 5,4 år, og 68 % av pasientene fikk vitamin D-steroler ved studiestart, mens 83 % fikk fosfatbindere.

Begge studiene viste at Parsabiv reduserte PTH og senket kalsium, fosfat og Ca x P. Resultatene av alle de primære og sekundære endepunktene var statistisk signifikante, og resultatene var konsistente i begge studiene, som vist i tabell 2.

**Tabell 2: Effekter av Parsabiv på PTH, korrigert serumkalsium, fosfat og Ca x P i 6-måneders placebokontrollerte studier**

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

<sup>a</sup> p < 0,001 versus placebo

<sup>b</sup> p = 0,003 versus placebo

Parsabiv reduserte PTH uavhengig av PTH ved baseline, dialysens varighet og hvorvidt pasientene fikk vitamin D-steroler eller ikke. Pasienter med lavere PTH-nivå ved screening hadde økt sannsynlighet for å nå PTH ≤ 300 pg/ml under EAP.

Parsabiv var forbundet med reduksjoner av benmetabolismemarkører (benspesifikk alkalisk fosfatase og type I kollagen c-telopeptid) og fibroblast vekstfaktor 23 (eksploratoriske endepunkter) ved avslutningen av studien (uke 27) sammenlignet med placebo.

#### *Aktiv kontrollert studie*

En 6 måneders, dobbeltblindet, aktiv-kontrollert studie sammenlignet effekt og sikkerhet for Parsabiv med cinacalcet hos 683 SHPT-pasienter med KNS på hemodialyse. Doseringsregimet for Parsabiv var det samme som i de placebokontrollerte studiene (startdose 5 mg titrert hver fjerde uke i trinn på

2,5 mg til 5 mg, til maksimalt 15 mg 3 ganger ukentlig). Startdosen for cinacalcet var 30 mg daglig, titrert hver fjerde uke i trinn på 30 mg eller 60 mg for siste opptitrering til en maksimal dose på 180 mg daglig i henhold til forskrivningsinformasjon for cinacalcet. Median ukentlig gjennomsnittsdose for Parsabiv under EAP var 15,0 mg (5,0 mg per administrasjon), og for cinacalcet var den 360,0 mg (51,4 mg per administrasjon). Det primære endepunktet var ikke-inferioritet for andelen av pasienter som oppnådde > 30 % reduksjon i forhold til baseline i gjennomsnittlig PTH under EAP (uke 20–27). Viktige sekundære endepunkter var andelen av pasienter som oppnådde > 50 % og > 30 % reduksjon i forhold til baseline i gjennomsnittlig PTH under EAP, og gjennomsnittlig antall dager med oppkast eller kvalme per uke i de første 8 ukene, med sekvensiell testing av superioritet. Gjennomsnittlige (SE) PTH-konsentrasjoner ved baseline var 1092,12 (33,8) og 1138,71 (38,2) pg/ml for henholdsvis Parsabiv- og cinacalcetgruppen. Demografi og andre karakteristika ved baseline var sammenfallende med de placebokontrollerte studiene.

Parsabiv var ikke-inferior sammenlignet med cinacalcet når det gjaldt det primære endepunktet, og var signifikant bedre enn cinacalcet når det gjaldt de sekundære endepunktene, som var pasientandelen som oppnådde > 30 % reduksjon i forhold til baseline i gjennomsnittlig PTH under EAP (68,2 % Parsabiv mot 57,7 % cinacalcet;  $p = 0,004$ ); og andelen av pasienter som oppnådde > 50 % reduksjon i forhold til baseline i gjennomsnittlig PTH under EAP (52,4 % Parsabiv mot 40,2 % cinacalcet;  $p = 0,001$ ). Det ble ikke observert noen statistisk signifikant forskjell mellom de to gruppene når det gjelder det sekundære endepunktet, som evaluerte gjennomsnittlig antall dager med oppkast eller kvalme per uke i de første 8 ukene.

#### *“Switch-studien”*

Resultatene fra en studie som evaluerte endringer i korrigerte serumkalsiumnivåer når pasientene ble byttet over fra cinacalcet til Parsabiv, viste at behandling med Parsabiv, med en startdose på 5 mg, trygt kunne initieres etter 7 dagers seponering av cinacalcet, forutsatt at korrigert serumkalsium var  $\geq 8,3$  mg/dl (2,08 mmol/l).

#### *Åpen forlengelsesstudie*

En 52-ukers, enarmet forlengelse av den placebokontrollerte studien og "switch"-studien som er beskrevet over, ble gjennomført for å karakterisere den langsiktige sikkerheten og effekten av Parsabiv hos 891 SHPT-pasienter med KNS på hemodialyse. Alle forsøkspersonene fikk Parsabiv med en startdose på 5 mg 3 ganger ukentlig. Parsabivdosen kunne titreres i uke 5, 9, 17, 25, 33, 41 og 49 til en maksimal dose på 15 mg for å oppnå målnivåene for  $PTH \leq 300$  pg/ml og samtidig opprettholde serum cCa-konsentrasjonen.

Ved utgangen av de 52 ukene var ikke Parsabiv forbundet med noen nye sikkerhetsfunn og viste at behandlingseffekten ble opprettholdt, dokumentert ved en reduksjon i PTH før dialyse på > 30 % i forhold til baseline hos 2/3 av pasientene. I tillegg reduserte Parsabiv PTH før dialyse til  $\leq 300$  pg/ml hos mer enn 50 % av pasientene og reduserte gjennomsnittlig PTH, cCa, cCa x P og fosfat i forhold til baseline.

#### Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Parsabiv i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen ved behandling av hyperparatyreose (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaper**

### Distribusjon

I den farmakokinetiske populasjonsmodellen var distribusjonsvolumet ved steady-state ca. 796 l. Etelkalsetid er hovedsakelig bundet til albumin i plasma ved reversibel kovalent binding. Den

ikke-kovalente bindingen av etelkalsetid til plasmaproteiner er lav, med en ubundet fraksjon på 0,53. Forholdet for blod-til-plasma [<sup>14</sup>C]-etelkalsetidkonsentrasjon er ca. 0,6.

### Biotransformasjon

Etelkalsetid metaboliseres ikke via CYP450-enzymene. Etelkalsetid biotransformerer i blod ved reversibel disulfidutveksling med endogene tioler og danner hovedsakelig konjugat med serumalbumin. Plasmaeksponeringen for biotransformasjonsstoffer var ca. 5 ganger høyere enn for etelkalsetid, og konsentrasjonstiden forløp parallelt med tiden for etelkalsetid. Det dominerende biotransformasjonsstoffet (bundet til albumin) var minimalt aktivt *in vitro*.

### Eliminasjon

Intravenøs administrasjon 3 ganger ukentlig på slutten av hemodialysebehandlingen gav en effektiv halveringstid på 3–5 dager. Etelkalsetid utskilles raskt hos personer med normal nyrefunksjon, mens etelkalsetid hovedsakelig ble utskilt ved hemodialyse hos KNS-pasienter som trengte hemodialyse. Etelkalsetid ble effektivt fjernet, med en clearance-verdi under hemodialyse på 7,66 l/time. Etter én enkelt radiomerket dose etelkalsetid hos KNS-pasienter med sekundær HPT som fikk hemodialyse, ble ca. 60 % av [<sup>14</sup>C]-etelkalsetiddosen gjenfunnet i dialysevæsken, og omkring 7 % ble gjenfunnet i urin og fæces kombinert over en innsamlingsperiode på 175 dager. Variabiliteten i system-clearance mellom forsøkspersonene i pasientpopulasjonen er omkring 70 %.

### Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til etelkalsetid er lineær og endres ikke over tid etter intravenøse engangsdoser (5 til 60 mg) og flergangsdoser (2,5 til 20 mg) hos KNS-pasienter med sekundær HPT som får hemodialyse. Etter intravenøs dosering til KNS-pasienter 3 ganger ukentlig på slutten av hver 3 til 4 timers hemodialysesesjon, nådde plasmanivåene for etelkalsetid nær steady-state 4 uker etter dosering, med en observert to- til tredoblet akkumulasjonsrate.

### Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke gjennomført noen spesifikke farmakokinetiske studier av etelkalsetid hos pasienter med lett til alvorlig nedsatt nyrefunksjon. De farmakokinetiske egenskapene til etelkalsetid ble karakterisert hos KNS-pasienter som fikk hemodialyse. Etelkalsetid er beregnet for KNS-pasienter som får hemodialyse.

### Nedsatt leverfunksjon

Det ble ikke utført noen spesifikk studie på pasienter med nedsatt leverfunksjon.

### Kroppsvekt, kjønn, alder, rase

Det er ikke observert noen farmakokinetiske ulikheter når det gjelder kroppsvekt, kjønn, alder eller rase hos voksne pasienter som har blitt studert.

## **5.3 Prekliniske sikkerhetsdata**

Den forventede farmakologiske effekten av redusert PTH og kalsium i blodet ble observert ved kliniske eksponeringsnivåer i dyrestudier. Ved kliniske eksponeringsnivåer ble det observert reduksjoner i serumkalsium forbundet med skjelvinger, kramper og stressrelaterte funn. Alle effektene var reversible når behandlingen ble avsluttet.

Etelkalsetid var mutagen i noen bakteriestammer (Ames), men var ikke gentoksisk i målinger av mammalsk gentoksisitet *in vitro* og *in vivo*, og anses derfor som ikke-gentoksisk hos mennesker. I karsinogenitetsstudier på mus og rotter var det ingen etelkalsetid-relaterte tumorer ved eksponering for opptil 0,4 ganger kliniske eksponeringsnivåer.

Det var ingen effekt på mannlig eller kvinnelig fertilitet når etelkalsetid ble administrert til rotter ved eksponeringsnivåer opptil 1,8 ganger høyere enn kliniske eksponeringsnivåer som var oppnådd hos pasienter som fikk 15 mg etelkalsetid tre ganger ukentlig.

Det var ingen effekt på embryoføtal utvikling hos rotter og kaniner ved eksponering for opptil 1,8 til 4,3 ganger de kliniske eksponeringsnivåene under organogenesen. I en studie av pre- og post-natal utvikling hos rotter var det en minimal økning i perinatal dødelighet hos avkommet, forsinket fødsel og forbigående reduksjoner i post-natal vekst forbundet med maternal toksisitet av hypokalsemi, skjjelving samt reduksjoner i kroppsvekt og matinntak ved 1,8 ganger klinisk eksponeringsnivå.

Studier hos rotter viste at [<sup>14</sup>C]-etelkalsetid ble utskilt i melken i konsentrasjoner tilsvarende i plasma.

## **6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER**

### **6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer**

Natriumklorid  
Ravsyre  
Vann til injeksjonsvæsker  
Saltsyre (for pH-justering)  
Natriumhydroksid (til pH-justering)

### **6.2 Uforlikeligheter**

Dette legemidlet må ikke blandes med andre legemidler.

### **6.3 Holdbarhet**

4 år.

Etter at legemidlet er tatt ut av kjøleskapet:

- Parsabiv er stabilt i maksimalt 7 sammenhengende dager hvis det oppbevares i originalemballasjen. Ingen spesiell oppbevaringstemperatur er nødvendig.
- Hvis Parsabiv tas ut av originalemballasjen, er det stabilt i maksimalt 4 timer hvis det beskyttes mot direkte sollys.

### **6.4 Oppbevaringsbetingelser**

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).  
Oppbevar hetteglasset i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

### **6.5 Emballasje (type og innhold)**

#### Parsabiv 2,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Hetteglass til engangsbruk (glass type I) med propp (fluorpolymerlaminert elastomer) og aluminiumsforsegling med flip-off støvdeksel. Hvert hetteglass inneholder 0,5 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

#### Parsabiv 5 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Hetteglass til engangsbruk (glass type I) med propp (fluorpolymerlaminert elastomer) og aluminiumsforsegling med flip-off støvdeksel. Hvert hetteglass inneholder 1 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

### Parsabiv 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning

Hetteglass til engangsbruk (glass type I) med propp (fluorpolymerlaminert elastomer) og aluminiumsforsegling med flip-off støvdeksel. Hvert hetteglass inneholder 2 ml injeksjonsvæske, oppløsning.

Pakningsstørrelser med 1, 6, 12 og 42 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### **6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering**

Kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

### **7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

### **8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

#### Parsabiv 2,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning

EU/1/16/1142/001 – 1 hetteglass

EU/1/16/1142/002 – 6 hetteglass

EU/1/16/1142/003 – 12 hetteglass

EU/1/16/1142/004 – 42 hetteglass

#### Parsabiv 5 mg injeksjonsvæske, oppløsning

EU/1/16/1142/005 – 1 hetteglass

EU/1/16/1142/006 – 6 hetteglass

EU/1/16/1142/007 – 12 hetteglass

EU/1/16/1142/008 – 42 hetteglass

#### Parsabiv 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning

EU/1/16/1142/009 – 1 hetteglass

EU/1/16/1142/010 – 6 hetteglass

EU/1/16/1142/011 – 12 hetteglass

EU/1/16/1142/012 – 42 hetteglass

### **9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE**

Dato for første markedsføringstillatelse: 11. november 2016

### **10. OPPDATERINGSDATO**

## **VEDLEGG II**

- A. TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

## **A. TILVIKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**

### Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nederland

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgia

## **B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**

Legemiddel underlagt reseptplikt.

## **C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

### **• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

## **D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

### **• Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**VEDLEGG III**  
**MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG**



## **A. MERKING**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Parsabiv 2,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning  
etelkalsetid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 2,5 mg etelkalsetid (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumklorid, ravsyre, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass (0,5 ml)

6 hetteglass (0,5 ml)

12 hetteglass (0,5 ml)

42 hetteglass (0,5 ml)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk.

Kun til engangsbruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLIVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Parsabiv 2,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning  
etelkalsetid  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

0,5 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Parsabiv 5 mg injeksjonsvæske, oppløsning  
etelkalsetid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 5 mg etelkalsetid (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumklorid, ravsyre, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass (1 ml)

6 hetteglass (1 ml)

12 hetteglass (1 ml)

42 hetteglass (1 ml)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk.

Kun til engangsbruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.  
Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLIVERING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Parsabiv 5 mg injeksjonsvæske, oppløsning  
etelkalsetid  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

1 ml

**6. ANNET**

**OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE****ESKE****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Parsabiv 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning  
etelkalsetid

**2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)**

Hvert hetteglass inneholder 10 mg etelkalsetid (som hydroklorid).

**3. LISTE OVER HJELPESTOFFER**

Natriumklorid, ravsyre, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre, natriumhydroksid.

**4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

Injeksjonsvæske, oppløsning.

1 hetteglass (2 ml)

6 hetteglass (2 ml)

12 hetteglass (2 ml)

42 hetteglass (2 ml)

**5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)**

Les pakningsvedlegget før bruk.

Til intravenøs bruk.

Kun til engangsbruk

**6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN**

Oppbevares utilgjengelig for barn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER****8. UTLØPSDATO**

EXP

**9. OPPBEVARINGSBETINGELSER**

Oppbevares i kjøleskap.

Oppbevares i originalemballasjen for å beskytte mot lys.



**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV  
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

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

**12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)**

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

**13. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR  
MENNESKER**

PC  
SN  
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE  
EMBALLASJER**

**ETIKETT PÅ HETTEGLASS**

**1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI**

Parsabiv 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning  
etelkalsetid  
i.v.

**2. ADMINISTRASJONSMÅTE**

**3. UTLØPSDATO**

EXP

**4. PRODUKSJONSNUMMER**

Lot

**5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER**

2 ml

**6. ANNET**

## **B. PAKNINGSVEDLEGG**

## **Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten**

**Parsabiv 2,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning**  
**Parsabiv 5 mg injeksjonsvæske, oppløsning**  
**Parsabiv 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning**  
**etelkalsetid**

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

**Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.**

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller sykepleier.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

**I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:**

1. Hva Parsabiv er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Parsabiv
3. Hvordan du bruker Parsabiv
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Parsabiv
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### **1. Hva Parsabiv er og hva det brukes mot**

Parsabiv inneholder virkestoffet etelkalsetid, som senker nivået av paratyreoideahormon (PTH) i blodet.

Parsabiv brukes til behandling av sekundær hyperparatyreose hos pasienter med alvorlig nyresykdom som trenger hemodialyse for å rense blodet for avfallsstoffer.

Ved sekundær hyperparatyreose produseres det for mye PTH i biskjoldkjertlene (fire små kjertler i halsen). "Sekundær" betyr at hyperparatyreosen skyldes en annen tilstand, f.eks. nyresykdom. Sekundær hyperparatyreose kan føre til kalsiumtap fra skjelettet, noe som kan medføre skjelettsmerter og brudd samt problemer med blod- og hjertekar. Ved å kontrollere PTH-nivået bidrar Parsabiv til å kontrollere kalsium og fosfat i kroppen.

### **2. Hva du må vite før du bruker Parsabiv**

**Bruk ikke Parsabiv** dersom du er allergisk overfor etelkalsetid eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

**Bruk ikke Parsabiv** dersom du har svært lavt kalsiumnivå i blodet. Legen vil følge med på kalsiumnivået i blodet.

### **Advarsler og forsiktighetsregler**

Si fra til legen før du får Parsabiv, hvis du noen gang har hatt:

- hjerteproblemer, slik som hjertesvikt eller arytmier (unormal hjerterytme)
- kramper (anfall eller krampetrekninger)

Parsabiv reduserer kalsiumnivået. Informer legen din dersom du har spasmer, rykninger eller kramper i musklene, eller en følelse av nummenhet eller prikking i fingrene, tærne eller rundt munnen, eller krampeanfoll, forvirring eller bevissthetstap mens du behandles med Parsabiv.

Lavt kalsiumnivå kan føre til unormal hjerterytm. Si fra til legen dersom du merker uvanlig raske eller kraftige hjerteslag, dersom du har hjerterytmeproblemer eller hjertesvikt, eller dersom du tar medisiner som kan forårsake hjerterytmeproblemer, mens du får Parsabiv. Mer informasjon finnes i avsnitt 4.

Svært lave PTH-nivåer over lange perioder kan føre til en type unormal skjelettstruktur som kalles adynamisk bensykd, som bare kan påvises ved biopsi. PTH-nivået ditt vil bli overvåket mens du behandles med Parsabiv, og Parsabiv-dosen kan bli redusert hvis PTH-nivået blir svært lavt.

### **Barn og ungdom**

Det er ikke kjent om Parsabiv er sikker og effektiv hos barn under 18 år, da legemidlet ikke har blitt studert hos disse pasientene.

### **Andre legemidler og Parsabiv**

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, særlig cinacalcet eller andre legemidler som senker serumkalsium.

Du skal ikke ta Parsabiv sammen med cinacalcet.

### **Graviditet og amming**

Parsabiv har ikke blitt testet på gravide kvinner. Det er ikke kjent om Parsabiv kan skade det ufødte barnet. Rådfør deg med lege dersom du er gravid, tror du kan være gravid eller planlegger å bli gravid mens du tar Parsabiv. Du og legen må avgjøre om du skal bruke Parsabiv.

Det er ikke kjent om Parsabiv går over i morsmelk. Si fra til legen dersom du ammer eller planlegger å amme. Legen vil hjelpe deg å avgjøre om du skal slutte å amme eller slutte å ta Parsabiv, ut fra en vurdering av fordelene av amming for barnet og fordelene av Parsabiv for moren.

### **Kjøring og bruk av maskiner**

Parsabiv har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Visse symptomer på lavt kalsiumnivå (f.eks. anfall eller krampetrekninger) kan imidlertid påvirke evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

### **Viktig informasjon om noen av innholdstoffene i Parsabiv**

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) per hetteglass, dvs. så godt som "natriumfritt".

## **3. Hvordan du bruker Parsabiv**

Anbefalt startdose av Parsabiv er 5 mg. Det vil bli gitt av en lege eller sykepleier mot slutten av hemodialysebehandlingen gjennom slangen som forbinder deg med hemodialysemaskinen. Parsabiv vil bli gitt 3 ganger i uken. Dosen kan økes til 15 mg eller reduseres til 2,5 mg avhengig av hvordan du reagerer.

Det kan hende at du må ta tilskudd av kalsium og vitamin D mens du behandles med Parsabiv. Legen din vil diskutere dette med deg.

Spør lege eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

#### 4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Si fra til legen umiddelbart dersom du begynner å føle nummenhet eller prikking rundt munnen eller i armene eller bena, verking eller kramper i musklene og anfall (krampeanfall). Dette kan være tegn på at kalsiumnivået er for lavt (hypokalsemi).

##### **Svært vanlige: kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer**

- Kvalme
- Oppkast
- Diaré
- Muskelspasmer
- Lavt kalsiumnivå i blodet uten symptomer

##### **Vanlige: kan forekomme hos opptil 1 av 10 personer**

- Lavt kalsiumnivå i blodet med symptomer som prikking rundt munnen eller i armene/bena, muskelverk eller kramper og anfall (krampeanfall)
- Høyt kaliumnivå i blodet
- Lavt fosfatnivå i blodet
- Hodepine
- Nummenhet eller prikking
- Forverring av hjertesvikt
- Forstyrrelser i den elektriske aktiviteten i hjertet sett som QT-forlengelse på elektrokardiogram
- Lavt blodtrykk
- Muskelsmerter

Allergiske reaksjoner (inkludert anafylaktiske reaksjoner) har blitt rapportert.

##### **Melding av bivirkninger**

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

#### 5. Hvordan du oppbevarer Parsabiv

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Oppbevar hetteglasset i originalemballasjen for å beskytte mot lys.

Etter at legemidlet er tatt ut av kjøleskapet:

- Parsabiv er stabilt i maksimalt 7 sammenhengende dager hvis det oppbevares i originalemballasjen. Ingen spesiell oppbevaringstemperatur er nødvendig.
- Hvis Parsabiv tas ut av originalemballasjen, er det stabilt i maksimalt 4 timer hvis det beskyttes mot direkte sollys.

Bruk ikke dette legemidlet dersom du ser at det inneholder partikler eller er misfarget.

Kun til engangsbruk.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

## 6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

### Sammensetning av Parsabiv

- Virkestoff er etelkalsetid.  
Parsabiv 2,5 mg injeksjonsvæske, oppløsning: Hvert hetteglass inneholder 2,5 mg etelkalsetid i 0,5 ml oppløsning (5 mg/ml).  
Parsabiv 5 mg injeksjonsvæske, oppløsning: Hvert hetteglass inneholder 5 mg etelkalsetid i 1 ml oppløsning (5 mg/ml).  
Parsabiv 10 mg injeksjonsvæske, oppløsning: Hvert hetteglass inneholder 10 mg etelkalsetid i 2 ml oppløsning (5 mg/ml).
- Andre innholdsstoffer er natriumklorid, ravsyre, vann til injeksjonsvæsker, saltsyre og natriumhydroksid.

### Hvordan Parsabiv ser ut og innholdet i pakningen

Parsabiv er en klar og fargeløs væske.

Parsabiv er en injeksjonsvæske, oppløsning i et hetteglass.

Pakningsstørrelser med 1, 6, 12 og 42 hetteglass.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

### Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

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

### Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

### Tilvirker

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgia

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

#### 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.  
Tlf: +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



**Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert**

**Andre informasjonskilder**

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>

#### **VEDLEGG IV**

### **VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)**

## **Vitenskapelige konklusjoner**

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for etelkalsetid har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

En kumulativ gjennomgang av data fra kilder etter markedsføring (fra 10. november 2017) identifiserte totalt 55 overfølsomhetsreaksjoner og reaksjoner ved infusjonsstedet. Av disse var sju tilfeller alvorlige, inkludert ett tilfelle med dødelig utfall. I to av de alvorlige tilfellene oppsto den anafylaktiske reaksjonen og hevelse i ansiktet etter administrasjon av den første dosen med etelkalsetid. Basert på tilgjengelige data og med tanke på at virkestoffet er et peptid, anses årsaksforholdet mellom overfølsomhetsreaksjonene og etelkalsetid som sannsynlig.

CHMP støtter PRACs vitenskapelige konklusjoner.

## **Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)**

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for etelkalsetid mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder etelkalsetid er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).