

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Parsabiv 2,5 mg soluție injectabilă
Parsabiv 5 mg soluție injectabilă
Parsabiv 10 mg soluție injectabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Parsabiv 2,5 mg soluție injectabilă

Fiecare flacon conține etelcalcetidă (sub formă de clorhidrat) 2,5 mg în 0,5 ml soluție.
Fiecare ml conține etelcalcetidă 5 mg.

Parsabiv 5 mg soluție injectabilă

Fiecare flacon conține etelcalcetidă (sub formă de clorhidrat) 5 mg în 1 ml soluție.
Fiecare ml conține etelcalcetidă 5 mg.

Parsabiv 10 mg soluție injectabilă

Fiecare flacon conține etelcalcetidă (sub formă de clorhidrat) 10 mg în 2 ml soluție.
Fiecare ml conține etelcalcetidă 5 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluție injectabilă.

Soluție incoloră limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Parsabiv este indicat pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar (HPTS) la pacienții adulți cu boală cronică de rinichi (BCR) tratați prin hemodializă.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza de etelcalcetidă inițială recomandată este de 5 mg administrată prin injectare în bolus de 3 ori pe săptămână. Concentrația calciului seric corectat trebuie să fie la sau peste limita inferioară a intervalului normal înainte de administrarea primei doze de Parsabiv, de creșterea dozei sau de reinițierea tratamentului după o întrerupere (vezi și ajustările dozei pe baza valorilor serice de calciu). Parsabiv nu trebuie administrat mai frecvent de 3 ori pe săptămână.

Titrare dozelor

Parsabiv trebuie titrat astfel încât dozele să fie ajustate în funcție de fiecare pacient, de la 2,5 mg la 15 mg. Doza poate fi crescută în trepte de câte 2,5 mg sau 5 mg, la intervale nu mai frecvente de 4 săptămâni, până la o doză maximă de 15 mg administrată de 3 ori pe săptămână pentru a se obține concentrația țintă de hormon paratiroidian (PTH).

Ajustarea dozelor pe baza valorilor PTH

Valoarea PTH trebuie măsurată după 4 săptămâni de la inițierea sau ajustarea dozei de Parsabiv și la intervale de aproximativ 1-3 luni în timpul fazei de întreținere. Este posibil să fie necesară ajustarea dozei oricând pe parcursul tratamentului, inclusiv în timpul fazei de întreținere.

În cazul în care valoarea PTH este mai mic de 100 pg/ml (10,6 pmol/l), trebuie redusă doza sau întreruptă temporar administrarea. Dacă valoarea PTH nu revine la valori > 100 pg/ml după reducerea dozei, trebuie întreruptă administrarea. La pacienții la care s-a întrerupt administrarea, tratamentul cu Parsabiv trebuie reinițiat cu o doză mai mică după ce PTH reatinge valori > 150 pg/ml (15,9 pmol/l), iar concentrațiile pre-dialitice ale calciului seric corectat (cCa) sunt $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l). Dacă ultima doză care s-a administrat pacientului a fost de 2,5 mg, tratamentul cu Parsabiv poate fi reinițiat la doza de 2,5 mg în cazul în care valoarea PTH este > 300 pg/ml (31,8 pmol/l) și cea mai recentă valoare pre-dialitică a cCa seric $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

În tabelul de mai jos sunt prezentate recomandări suplimentare cu privire la gestionarea hipocalcemiei.

Parsabiv poate fi utilizat în cadrul unei scheme de tratament care include, în funcție de necesitate, chelatori de fosfați și/sau steroli ai vitaminei D (vezi punctul 5.1).

Doze omise

Dacă una dintre ședințele de hemodializă programate periodic nu este efectuată, nu se vor administra eventualele doze omise. Parsabiv se va administra cu ocazia următoarei ședințe de hemodializă în aceeași doză. Dacă dozele sunt omise pe un interval mai mare de 2 săptămâni, Parsabiv trebuie administrat în doză de 5 mg (sau de 2,5 mg, dacă aceasta a fost ultima doză administrată pacientului) și ulterior titrat până la obținerea PTH vizat.

Ajustarea dozelor pe baza valorilor serice de calciu

Concentrația calciului seric trebuie măsurată în interval de o săptămână de la inițierea sau ajustarea dozei de Parsabiv. După stabilirea dozelor de întreținere pentru pacient, valoarea calciului seric corectat trebuie măsurat la fiecare interval de aproximativ 4 săptămâni. În cadrul studiilor, valoarea totală a calciului seric a fost măsurat cu ajutorul analizatorilor modulari Roche. Limita inferioară a intervalului normal pentru calciul seric corectat a fost de 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Alte teste de laborator pot avea valori prag diferite pentru limita inferioară a intervalului normal de referință.

În cazul în care se produce o scădere semnificativă clinic, sub limita inferioară a intervalului normal, a calcemiei corectate și/sau dacă apar simptomele caracteristice hipocalcemiei, este recomandat următorul tratament:

Valoarea calcemiei corectate sau simptome clinice de hipocalcemie*:	Recomandări
< 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) și ≥ 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"> • Dacă este indicat din punct de vedere clinic: <ul style="list-style-type: none"> - se inițiază sau se cresc dozele tratamentului cu suplimente de calciu, chelatori de fosfat pe bază de calciu și/sau steroli ai vitaminei D. - se crește concentrația de calciu din lichidul de dializă. - se ia în considerare scăderea dozei de Parsabiv.
< 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) sau prezența simptomelor de hipocalcemie	<ul style="list-style-type: none"> • Se oprește administrarea de Parsabiv până când valorile calcemiei corectate ajung la valori ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) și până la remiterea simptomelor de hipocalcemie (dacă acestea sunt prezente). • Dacă este indicat din punct de vedere clinic: <ul style="list-style-type: none"> - se inițiază sau se cresc dozele tratamentului cu suplimente de calciu, chelatori de fosfat pe bază de calciu și/sau steroli ai vitaminei D. - se crește concentrația de calciu din lichidul de dializă. • Se reinițiază tratamentul cu Parsabiv la o doză cu 5 mg mai mică decât ultima doză administrată. Dacă ultima doză care s-a administrat pacientului a fost de 2,5 mg sau de 5 mg, reluați administrarea la o doză de 2,5 mg odată ce valorile corectate ale calciului seric au ajuns la valori ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) și simptomele de hipocalcemie (dacă au existat) s-au remis.

* Calcemia totală a fost măsurată cu ajutorul unui analizator modular Roche. Pentru valori ale albuminei < 4,0 g/dl cCa (mg/dl) = Ca total (mg/dl) + (4 - albumină[g/dl])*0,8.

Trecerea de la tratamentul cu cinacalcet la cel cu Parsabiv

Tratamentul cu Parsabiv nu trebuie inițiat la pacienți decât după un interval de 7 zile de la administrarea ultimei doze de cinacalcet și doar dacă valorile calciului seric corectat este la sau peste limita inferioară a intervalului de referință normal (vezi punctul 5.1).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea etelcalcetidei la copii și adolescenți cu vârste sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Recomandările de administrare la pacienții vârstnici sunt aceleași ca la pacienții adulți.

Mod de administrare

Parsabiv nu trebuie diluat.

Medicamentele cu administrare parenterală trebuie verificate vizual înainte de administrare pentru a se detecta prezența eventualelor particule și modificări de culoare.

Parsabiv se administrează în linia de acces venos a circuitului de dializă la finalul ședinței de hemodializă, în timpul etapei de clătire sau intravenos după aceasta. Atunci când se administrează în timpul etapei de clătire, după injectarea tratamentului trebuie administrat un volum de clătire de cel puțin 150 ml. Dacă etapa de clătire s-a încheiat și nu s-a administrat doza de Parsabiv, aceasta poate fi injectată intravenos, urmată de un volum minim de 10 ml de soluție salină izotonă.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la punctul 6.1.

Tratamentul cu Parsabiv nu trebuie inițiat dacă valorile calciului seric corectat se situează sub limita inferioară a intervalului normal (vezi pct. 4.2 și 4.4).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipocalcemie

Tratamentul cu Parsabiv nu trebuie inițiat la pacienții a căror calcemie corectată se situează sub limita inferioară a intervalului normal (vezi pct. 4.3).

Manifestările potențiale ale hipocalcemiei includ parestezie, mialgii, spasme musculare și convulsii.

Întrucât etelcalcetida reduce valorile serice de calciu, pacienții trebuie sfătuiți să solicite asistență medicală dacă prezintă simptome de hipocalcemie și trebuie monitorizați pentru apariția hipocalcemiei (vezi pct. 4.2). Calcemia trebuie măsurată anterior inițierii tratamentului, în interval de o săptămână de la inițierea tratamentului sau ajustarea dozei de Parsabiv și la fiecare interval de 4 săptămâni pe parcursul tratamentului. În cazul în care se produc scăderi semnificative clinic ale valorilor calciului seric corectat, trebuie luate măsuri pentru creșterea calcemiei (vezi pct. 4.2).

Aritmie ventriculară și prelungirea intervalului QT secundare hipocalcemiei

Scăderile calcemiei pot prelungi intervalul QT, ceea ce poate conduce la apariția aritmiei ventriculare (vezi pct. 4.8). Calcemia trebuie atent monitorizată la pacienții cu sindrom congenital de prelungire a intervalului QT, antecedente personale de prelungire a intervalului QT, antecedente heredocolaterale de sindrom QT prelungit sau deces subit de cauză cardiacă și alte afecțiuni care pot determina prelungirea intervalului QT și apariția aritmiei ventriculare în timpul tratamentului cu Parsabiv.

Convulsii

Pragul apariției crizelor convulsive poate fi scăzut prin reducerea semnificativă a calcemiei. Calcemia trebuie atent monitorizată la pacienții cu antecedente de crize convulsive în timpul tratamentului cu Parsabiv.

Agravarea insuficienței cardiace

Scăderea performanței miocardice, hipotensiunea și insuficiența cardiacă congestivă (ICC) pot fi corelate cu reduceri semnificative ale calcemiei. Calcemia trebuie monitorizată la pacienții cu antecedente de insuficiență cardiacă congestivă în timpul tratamentului cu Parsabiv (vezi pct. 4.2), acesta din urmă putând fi asociat cu reduceri ale concentrațiilor serice de calciu.

Administrarea concomitent cu alte medicamente

Parsabiv trebuie administrat cu prudență la pacienții tratați cu alte medicamente despre care se cunoaște că produc scăderea valorilor serice de calciu. Calcemia trebuie monitorizată cu atenție (vezi pct. 4.5).

Pacienții tratați cu Parsabiv nu trebuie să primească și cinacalcet. Administrarea concomitentă ar putea determina apariția hipocalcemiei severe.

Boala osoasă adinamică

Dacă valoarea PTH este redusă cronic sub 100 pg/ml, se poate instala boala osoasă adinamică. În cazul în care valorile PTH scad sub intervalul țintă recomandat, trebuie redusă doza de steroli ai vitaminei D și/sau Parsabiv sau trebuie întreruptă terapia. După perioada de întrerupere, terapia poate fi reluată într-o doză mai mică pentru a se menține valoarea PTH în limitele intervalului țintă (vezi pct. 4.2).

Imunogenicitate

În studiile clinice, 7,1% dintre pacienții cu HPTS tratați cu Parasabiv timp de până la 6 luni au avut rezultate pozitive la testul pentru anticorpi de legare. O proporție de 80,3% dintre aceștia aveau anticorpi preexistenți. Nu există nicio dovadă de afectare a profilului farmacocinetic, a răspunsului clinic sau a profilului de siguranță care să fie corelată cu prezența anticorpilor preexistenți sau cu dezvoltarea anticorpilor anti-etelcalcetidă. Dacă se suspectează formarea de anticorpi anti-etelcalcetidă cu efect semnificativ clinic, contactați deținătorul autorizației de punere pe piață în vederea realizării testului de depistare a anticorpilor. Datele de contact sunt furnizate la punctul 6 din prospect.

Excipient cu efect cunoscut

Parsabiv conține sodiu mai puțin de 1 mmol per flacon, ceea ce înseamnă că practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu s-au efectuat studii privind interacțiunile. Nu există niciun risc cunoscut de interacțiune farmacocinetică cu etelcalcetida.

În cadrul studiilor *in vitro*, etelcalcetida nu a avut efect inhibitor sau inductor asupra enzimelor CYP450 și nu a constituit un substrat pentru metabolizarea prin intermediul enzimelor CYP450. Datele *in vitro* indică faptul că etelcalcetida nu este un substrat al proteinelor transportoare de captare hepatică și de eflux; de asemenea, etelcalcetida nu a avut efect inhibitor asupra proteinelor transportoare obișnuite.

Administrarea altor medicamente despre care se știe că scad valorile calciului seric în același timp cu Parsabiv poate determina creșterea riscului de hipocalcemie (vezi pct. 4.4). Pacienților tratați cu Parsabiv nu trebuie să li se administreze și cinacalcet (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea etelcalcetidei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate. Studiile la animale nu au evidențiat efecte toxice dăunătoare directe sau indirecte asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Parsabiv în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă etelcalcetida se excretă în laptele uman. Datele disponibile din studiile la șobolan indică faptul că etelcalcetida se excretă în lapte (vezi pct. 5.3).

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Parsabiv având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitate

Nu sunt disponibile date clinice referitoare la efectul etelcalcetidei asupra fertilității la om. Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Parsabiv nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuși, anumite manifestări potențiale ale hipocalcemiei pot afecta capacitatea de a conduce vehicule și de a folosi utilaje (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Reacțiile adverse foarte frecvente asociate cu administrarea Parsabiv sunt scăderea valorilor serice de calciu, spasmele musculare, diareea, greața și vărsăturile. La majoritatea pacienților, acestea au fost ușoare până la moderate ca severitate și au avut caracter temporar. Întreruperea terapiei ca rezultat al reacțiilor adverse a fost cauzată în principal de scăderea calcemiei, greață și vărsături.

Lista reacțiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacțiile adverse sunt enumerate în continuare folosindu-se următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10\ 000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10\ 000$).

Tabelul 1. Reacții adverse din studiile clinice controlate și experiența ulterioară punerii pe piață

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență	Reacții adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvență necunoscută	Reacții de hipersensibilitate (inclusiv anafilaxie)
Tulburări metabolice și de nutriție	Foarte frecvente	Scăderea valorilor serice de calciu ^{1, 4}
	Frecvente	Hipocalcemie ^{1, 5} Hiperpotasemie ² Hipofosfatemie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee Parestezie ³
Tulburări cardiace	Frecvente	Agravarea insuficienței cardiace ¹ Prelungirea intervalului QT ¹
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greață Vărsături Diaree
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Spasme musculare
	Frecvente	Mialgie

¹ Vezi punctul referitor la descrierea reacțiilor adverse selectate.

² Hiperpotasemia include termenii preferați de hiperpotasemie și creștere a valorilor serice de potasiu.

³ Parestezia include termenii preferați de parestezie și hipoestezie.

⁴ Scăderi asimptomatice ale valorilor de calciu sub 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) sau scăderi asimptomatice semnificative clinic ale cCa seric, cu valori cuprinse între 7,5 și < 8,3 mg/dl (1,88 și < 2,08 mmol/l) (care au necesitat tratament medical).

⁵ Reduceri simptomatice ale cCa seric < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hipocalcemie

Majoritatea cazurilor de scădere asimptomatică a calcemiei și de hipocalcemie simptomatică au fost ușoare sau moderate ca severitate. Datele combinate din studiile controlate cu placebo indică faptul că o proporție mai mare de pacienți din grupul tratat cu Parsabiv, comparativ cu pacienții din grupul cu placebo, au avut cel puțin o valoare a cCa seric < 7,0 mg/dl (1,75 mmol/l) (7,6% din grupul cu Parsabiv; 3,1% din cel cu placebo), < 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) (27,1% - Parsabiv; 5,5% - placebo) și < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) (78,6% - Parsabiv; 19,4% - placebo). În cadrul acestor studii, o proporție de 1% dintre pacienții grupului tratat cu Parsabiv și 0% dintre pacienții grupului tratat cu placebo au întrerupt tratamentul din cauza evenimentului advers constând în scăderea calcemiei. Pentru informații suplimentare cu privire la manifestările posibile ale hipocalcemiei și monitorizarea calciului seric, vezi pct. 4.4. și, respectiv, 4.2.

Prelungirea intervalului QTc secundară hipocalcemiei

Datele combinate din studiile controlate cu placebo indică faptul că o proporție mai mare de pacienți din grupul tratat cu Parsabiv, comparativ cu grupul tratat cu placebo, a avut o creștere maximă a intervalului QTcF > 60 msec față de inițial (1,2% în grupul cu Parsabiv; 0% în cel cu placebo). Incidența pacienților cu valori predialitice postinițiale maxime ale QTcF > 500 msec în grupurile cu Parsabiv și placebo a fost de 4,8% și, respectiv, 1,9%.

Agravarea insuficienței cardiace

Datele combinate din studiile controlate cu placebo indică faptul că incidența evenimentelor de ICC adjudicate care au necesitat spitalizarea pacientului a fost de 2,2% în grupul de tratament cu Parsabiv, față de 1,2% în grupul cu placebo.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate:

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Supradozajul de etelcalcetidă poate conduce la hipocalcemie asociată sau nu cu simptome clinice și poate necesita tratament. În caz de supradozaj trebuie verificată valoarea calciului seric, pacienții trebuie monitorizați pentru simptome de hipocalcemie (vezi pct. 4.4) și trebuie luate măsuri adecvate (vezi pct. 4.2). Deși Parsabiv se elimină prin dializă, hemodializa nu a fost investigată ca tratament în caz de supradozaj. În cadrul studiilor clinice au fost administrate, fără a periclita siguranța pacienților, doze unice de până la 60 mg și mai multe doze de până la 22,5 mg de 3 ori pe săptămână la sfârșitul ședințelor de dializă la pacienții hemodializați.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Medicamente pentru homeostazia calciului, medicamente antihormoni paratiroidieni. Cod ATC: H05BX04

Mecanism de acțiune

Receptorul sensibil-la calciu de pe suprafața celulei principale a glandei paratiroide este reglatorul principal al secreției de PTH. Etelcalcetida este o peptidă sintetică din clasa agenților calcimimetici, care reduce secreția de PTH prin legarea și activarea receptorului sensibil la calciu. Reducerea valorilor PTH este asociată cu scăderea concomitentă a valorilor serice de calciu și fosfat.

Efecte farmacodinamice

După o singură administrare intravenoasă în bolus a unei doze de 5 mg de etelcalcetidă, valorile PTH au scăzut rapid în interval de 30 de minute de la administrarea dozei și au înregistrat o scădere maximală timp de 1 oră, înainte de a reveni la valorile inițiale. Gradul de reducere a valorilor PTH și intervalul de menținere a reducerii au crescut proporțional cu doza. La pacienții hemodializați, scăderea valorilor PTH s-a corelat cu valorile concentrației plasmatice de etelcalcetidă. Efectul de reducere a valorilor PTH s-a menținut pe parcursul întregii perioade de tratament de 6 luni atunci când etelcalcetida a fost administrată intravenos în bolus de 3 ori pe săptămână.

Eficacitatea și siguranța clinică

Studiile controlate cu placebo

Două studii clinice cu design dublu-orb, controlate cu placebo, cu durata de 6 luni, au fost efectuate la pacienți cu HPTS și BCR tratați prin hemodializă de 3 ori pe săptămână (n = 1023). Pacienților li s-a administrat Parsabiv sau placebo, începându-se cu o doză de 5 mg administrată de 3 ori pe săptămână la finalul ședinței de hemodializă și crescându-se ulterior doza treptat la fiecare 4 săptămâni până în săptămâna 17, până la o doză maximă de 15 mg de 3 ori pe săptămână pentru atingerea valorii PTH țintă ≤ 300 pg/ml. Valoarea mediană a dozei săptămânale medii de Parsabiv pe parcursul perioadei de evaluare a eficacității (PEE) a fost de 20,4 mg (6,8 mg per administrare). Pacienții cu valori PTH mai scăzute la screening au avut nevoie în general de doze mai reduse (valori mediane ale dozelor medii săptămânale de 15,0 mg, 21,4 mg și, respectiv, 27,1 mg pentru pacienții cu valori PTH la screening < 600 pg/ml, de la 600 până la ≤ 1000 pg/ml și > 1000 pg/ml). Pacienții au fost menținuți pe dializant cu o concentrație de calciu $\geq 2,25$ meq/l.

Criteriul final principal în fiecare studiu a fost proporția pacienților cu reduceri $> 30\%$ față de valorile PTH inițial pe durata PEE (PEE fiind definită prin intervalul dintre săptămâna 20 și săptămâna 27, inclusiv). Criteriile secundare principale au fost reprezentate de proporția pacienților cu valori PTH medii ≤ 300 pg/ml pe parcursul PEE și de modificarea procentuală pe parcursul PEE față de valorile inițiale ale PTH, a concentrației de cCa seric, de fosfat și a valorii produsului calciu-fosfat (Ca x P).

Caracteristicile demografice și la momentul inițial ale pacienților din cele două grupuri din fiecare studiu au fost similare. Vârsta medie a pacienților din cele 2 studii a fost de 58,2 (interval 21-93 ani) ani. Concentrațiile inițiale medii (ES) de PTH în cele 2 studii au fost de 846,9 (21,8) pg/ml în grupul tratat cu Parsabiv și de 835,9 (21,0) pg/ml în grupul tratat cu placebo, aproximativ 21% dintre subiecții care s-au înrolat în ambele studii având valori inițiale ale PTH > 1000 pg/ml. Durata medie a tratamentului prin hemodializă înainte de intrarea în studiu a fost de 5,4 ani și 68% dintre pacienți erau tratați cu steroli ai vitaminei D la intrarea în studiu, iar 83% fiind tratați cu chelatori de fosfat.

Ambele studii au demonstrat faptul că Parsabiv a redus valorile PTH, scăzând concomitent valorile serice ale calciului, fosfatului și produsului Ca x P. Rezultatele pentru toate criteriile finale principale și secundare au fost semnificative statistic și concordante între ambele studii, după cum este ilustrat în tabelul 2.

Tabelul 2. Efectele Parsabiv asupra valorilor PTH, calciului seric corectat, fosfatului și Ca x P în cadrul studiilor controlate cu placebo cu durata de 6 luni

	Studiul 1		Studiul 2	
	Parsabiv (N = 254)	Placebo (N = 254)	Parsabiv (N = 255)	Placebo (N = 260)
PTH				
Pacienți cu reducere > 30% a valorii PTH în timpul PEE, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
Pacienți cu valori PTH ≤ 300 pg/ml în timpul PEE, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
Modificare procentuală medie în timpul PEE, % (ES)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)
Calciu seric corectat				
Modificare procentuală medie în timpul PEE, % (ES)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Fosfat				
Modificare procentuală medie în timpul PEE, % (ES)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)
Ca x P				
Modificare procentuală medie în timpul PEE, % (ES)	-14,34 (2,06) ^a	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) ^a	-1,06 (1,42)

^a p < 0,001 versus placebo

^a p = 0,003 versus placebo

Parsabiv a scăzut valorile PTH indiferent de valorile PTH inițiale, de durata tratamentului prin dializă și de prezența sau absența tratamentului cu steroli ai vitaminei D. Pacienții cu valori PTH mai scăzute la screening au avut probabilitate mai mare de a obține valori PTH ≤ 300 pg/ml pe durata PEE.

Parsabiv s-a corelat cu reduceri ale valorilor markerilor metabolismului osos (fosfataza alcalină specific osoasă și C-telopeptida eliberată din colagenul de tip I) și ale factorului 23 de creștere a fibroblaștilor (obiective finale exploratorii) la finalul studiului (săptămâna 27), comparativ cu placebo.

Studiile cu control activ

Un studiu dublu-orb, cu control activ și durata de 6 luni a comparat profilul de eficacitate și siguranța al Parsabiv cu cel al cinacalcetului la 683 de pacienți cu HPTS și BCR tratați prin hemodializă. Regimul de administrare pentru Parsabiv a fost similar celui din studiile controlate cu placebo (doza inițială de 5 mg a fost crescută în trepte la fiecare 4 săptămâni cu 2,5 mg până la 5 mg până la o doză maximă de 15 mg de 3 ori pe săptămână). Doza inițială de cinacalcet a fost de 30 mg zilnic, titrată la intervale de 4 săptămâni în trepte de 30 mg sau 60 mg pentru ultima titrare până la o doză maximă de 180 de mg zilnic conform informațiilor de prescriere pentru cinacalcet. Valoarea mediană a dozei săptămânale medii de Parsabiv pe parcursul PEE a fost de 15,0 mg (5,0 mg per administrare) și cea a dozei de cinacalcet a fost de 360,0 mg (51,4 mg per administrare). Criteriul final principal a fost demonstrarea non-inferiorității pentru proporția pacienților care au obținut reduceri > 30% față de inițial ale valorilor PTH medii pe durata PEE (săptămânile 20-27, inclusiv). Criteriile finale secundare, testate secvențial pentru superioritate, au fost reprezentate de proporția pacienților care au obținut reduceri ale valorilor PTH medii > 50% și > 30% față de valorile inițiale pe durata PEE și numărul mediu de zile cu episoade de greață sau vărsături pe săptămână în primele 8 săptămâni. Valorile inițiale medii (ES) ale concentrațiilor PTH au fost de 1092,12 (33,8) și de 1138,71 (38,2) pg/ml în grupul tratat cu Parsabiv, respectiv în cel tratat cu cinacalcet. Caracteristicile demografice și alte caracteristici inițiale au fost similare cu cele din studiile controlate cu placebo.

Parsabiv a demonstrat non-inferioritate față de cinacalcet în cadrul criteriului final principal și superioritate față de cinacalcet pentru criteriile finale secundare reprezentate de proporția pacienților care au obținut o reducere a valorii PTH medii > 30% față de valorile inițiale pe durata PEE (68,2% pentru Parsabiv versus 57,7% pentru cinacalcet; p = 0,004); și de proporția pacienților cu reducere a valorii PTH medii de > 50% față de valorile inițiale pe parcursul PEE (52,4% pentru Parsabiv versus 40,2% pentru cinacalcet; p = 0,001). Nu a fost observată nicio diferență semnificativă statistic între

cele două grupuri în cadrul criteriului final secundar care evalua numărul mediu de zile cu episoade de vărsături sau greață pe săptămână pe parcursul primelor 8 săptămâni.

Studiu de substituție terapeutică

Rezultatele unui studiu care a evaluat modificările calcemiei corectate atunci când pacienții au fost trecuți de la tratamentul cu cinacalcet la cel cu Parsabiv au evidențiat faptul că tratamentul cu Parsabiv, la o doză inițială de 5 mg, poate fi inițiat în siguranță după o perioadă de întrerupere de 7 zile a tratamentului cu cinacalcet, condiția prealabilă fiind ca nivelurile calciului seric corectat să fie $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

Studiu de extensie în regim deschis

Un studiu cu un singur braț și durata de 52 de săptămâni, de extensie a studiilor controlate cu placebo și de substituție terapeutică, descrise anterior, a fost derulat în scopul caracterizării siguranței și eficacității pe termen lung a Parsabiv la 891 de pacienți cu HPTS și BCR tratați prin hemodializă. Toți subiecții au primit Parsabiv în doză de inițială de 5 mg administrată de 3 ori pe săptămână. Doza de Parsabiv putea fi crescută în săptămânile 5, 9, 17, 25, 33, 41 și 49 până la o doză maximă de 15 mg pentru a se obține nivelurile țintă de PTH ≤ 300 pg/ml concomitent cu menținerea concentrațiilor serice ale cCa.

La finalul celor 52 de săptămâni, Parsabiv nu a fost asociat cu niciun fel de probleme de siguranță noi și a demonstrat persistența efectului tratamentului, fapt indicat de o scădere a valorilor PTH predialitice $> 30\%$ față de valorile inițiale la 2/3 dintre pacienți. În plus, Parsabiv a scăzut valoarea PTH predialitică la ≤ 300 pg/ml la peste 50% dintre pacienți și a redus valoarea medie a PTH, cCa, cCa x P și fosfaților față de inițial.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a amânat obligația de a transmite rezultatele studiilor cu Parsabiv utilizat în tratamentul hiperparatiroidismului la una sau mai multe subcategorii de pacienți copii și adolescenți (vezi pct. 4.2 pentru informații referitoare la utilizarea pediatrică).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Distribuție

În cadrul modelului farmacocinetic populațional, volumul de distribuție la starea de echilibru a fost de aproximativ 796 l. Etelcalcetida se leagă preponderent de albumina plasmatică prin legături covalente reversibile. Legarea non-covalentă a etelcalcetidei la proteinele plasmatică este redusă, raportul fracției libere (nelegate) fiind de 0,53. Raportul dintre concentrația sanguină și concentrația plasmatică de etelcalcetidă marcată [^{14}C] este de aproximativ 0,6.

Metabolizare

Etelcalcetida nu este metabolizată de enzimele CYP450. Etelcalcetida este biotransformată la nivel sanguin prin substituția reversibilă a disulfurii cu tiolii endogeni pentru a forma preponderent conjugați cu albumina serică. Expunerea plasmatică a produșilor rezultați din biotransformare a fost de aproximativ 5 ori mai mare decât a etelcalcetidei, iar evoluția în timp a concentrațiilor plasmatică ale acestora este similară cu cea a etelcalcetidei. Produsul de metabolizare predominant (legat la albumină) a avut activitate minimă *in vitro*.

Eliminare

Administrarea intravenoasă de 3 ori pe săptămână la finalul ședințelor de hemodializă a condus la obținerea unui timp de înjumătățire plasmatică efectiv de 3 până la 5 zile. Etelcalcetida se elimină rapid la pacienții cu funcție renală normală, în timp ce la pacienții cu BCR hemodializați, etelcalcetida

a fost eliminată predominant prin hemodializă. Etelcalcetida a fost eliminată în mod eficient la o valoare a clearance-ului prin hemodializă de 7,66 l/oră. În urma administrării unei singure doze de etelcalcetidă marcate radioactiv la pacienți cu BCR și HPT secundar tratați prin hemodializă, aproximativ 60% din etelcalcetida [¹⁴C] administrată a fost recuperată din dializant și aproximativ 7% din urină și materiile fecale per total pe parcursul celor 175 de zile ale perioadei de colectare. Variabilitatea interindividuală a clearance-ului sistemic la nivelul populației de pacienți este de aproximativ 70%.

Liniaritate/non-liniaritate

Farmacocinetica etelcalcetidei este liniară și nu se modifică în timp după administrarea uneia (5 până la 60 mg) și a mai multor doze (2,5 până la 20 mg) pe cale intravenoasă la pacienții cu BCR și HPT secundar tratați prin hemodializă. În urma administrării intravenoase de 3 ori pe săptămână la finalul fiecărei ședințe de hemodializă cu durata de 3-4 ore la pacienții cu BCR, concentrațiile plasmatiche de etelcalcetidă au atins starea de echilibru aproximativ la 4 săptămâni după administrare, cu o rată a acumulării observate de 2 până la 3 ori.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii specifice asupra farmacocineticii etelcalcetidei la pacienții cu insuficiență renală ușoară până la severă. Farmacocinetica etelcalcetidei a fost caracterizată la pacienții cu BCR tratați prin hemodializă. Etelcalcetida este destinată pacienților cu BCR tratați prin hemodializă.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienți cu insuficiență hepatică.

Greutate corporală, sex, vârstă, rasă

Nu au fost constatate diferențe farmacocinetice în funcție de greutatea corporală, sex, vârstă sau apartenența rasială la pacienții adulți studiați.

5.3 Date preclinice de siguranță

În studiile la animale a fost observat efectul farmacologic anticipat de scădere a valorilor PTH și calciu din sânge la valori clinice de expunere. Au fost constatate scăderi ale concentrației serice de calciu asociate cu tremor, convulsii și rezultate corelate testului de stres la niveluri clinice de expunere. Toate efectele s-au remis după încetarea tratamentului.

Etelcalcetida a avut efect mutagen asupra anumitor tulpini de bacterii (Ames), însă în studiile de genotoxicitate *in vitro* și *in vivo* la mamifere aceasta nu a fost genotoxică și, prin urmare, este considerată negenotoxică pentru om. În cadrul studiilor de carcinogenicitate la șoarece și șobolan nu au fost identificate tumori asociate administrării de etelcalcetidă până la expuneri de 0,4 ori mai mari decât valorile de expunere clinică.

Nu au fost constatate efecte asupra fertilității masculine sau feminine atunci când etelcalcetida a fost administrată la șobolan la valori de expunere de 1,8 ori mai mari decât valorile de expunere clinică ale pacienților tratați cu doze de 15 mg de trei ori pe săptămână.

Nu au fost constatate efecte asupra dezvoltării embrio-fetale la șobolan și iepure atunci când aceștia au fost expuși pe durata organogenezei la concentrații de 1,8 până la 4,3 ori mai mari decât valorile de expunere clinică. În cadrul unui studiu de dezvoltare pre- și post-natală la șobolan, s-a observat o creștere minimă a mortalității perinatale a puilor, întârzieri în parturiție și limitări tranzitorii ale dezvoltării post-natale asociate cu toxicități materne constând din hipocalcemie, tremor și reduceri ale greutății corporale și consumului de alimente la valori de expunere sistemică de 1,8 ori mai mari decât cele ale expunerii clinice.

Studiile la șobolan au indicat faptul că etelcalcetida marcată [¹⁴C] se excretă în laptele matern la concentrații similare cu cele plasmaticice.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Clorură de sodiu
Acid succinic
Apă pentru preparate injectabile
Acid clorhidric (pentru ajustarea pH-ului)
Hidroxid de sodiu (pentru ajustarea pH-ului)

6.2 Incompatibilități

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

După ce a fost scos de la frigider:

- Parsabiv este stabil pe o perioadă de maximum 7 zile consecutive dacă este păstrat în ambalajul original. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
- Dacă este scos din ambalajul original, Parsabiv este stabil timp de maximum 4 ore dacă este protejat de lumina solară directă.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).
A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Parsabiv 2,5 mg soluție injectabilă

Flacon pentru utilizare unică (sticlă tip I) prevăzut cu dop (elastomeric laminat cu fluoropolimeri) și sigiliu de aluminiu cu un capac „flip-off” de protecție împotriva prafului. Fiecare flacon conține 0,5 ml de soluție injectabilă.

Parsabiv 5 mg soluție injectabilă

Flacon pentru utilizare unică (sticlă tip I) prevăzut cu dop (elastomeric laminat cu fluoropolimeri) și sigiliu de aluminiu cu un capac „flip-off” de protecție împotriva prafului. Fiecare flacon conține 1 ml de soluție injectabilă.

Parsabiv 10 mg soluție injectabilă

Flacon pentru utilizare unică (sticlă tip I) prevăzut cu dop (elastomeric laminat cu fluoropolimeri) și sigiliu de aluminiu cu un capac „flip-off” de protecție împotriva prafului. Fiecare flacon conține 2 ml de soluție injectabilă.

Cutii cu 1, 6, 12 și 42 de flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminare și alte instrucțiuni de manipulare

Exclusiv de unică folosință.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Parsabiv 2,5 mg soluție injectabilă

EU/1/16/1142/001 - 1 flacon

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

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

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

Parsabiv 5 mg soluție injectabilă

EU/1/16/1142/005 - 1 flacon

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

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

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

Parsabiv 10 mg soluție injectabilă

EU/1/16/1142/009 - 1 flacon

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

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 11 noiembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

ANEXA II

- A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanțelor biologice active

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Olanda

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETARE

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Parsabiv 2,5 mg soluție injectabilă
etelcalcetidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține etelcalcetidă (sub formă de clorhidrat) 2,5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, acid succinic, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.
1 flacon (0,5 ml)
6 flacoane (0,5 ml)
12 flacoane (0,5 ml)
42 flacoane (0,5 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă.
Pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA/CĂILE DE ADMINISTRARE

Parsabiv 2,5 mg soluție injectabilă
etelcalcetidă
IV

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZARE

0,5 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Parsabiv 5 mg soluție injectabilă
etelcalcetidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține etelcalcetidă (sub formă de clorhidrat) 5 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, acid succinic, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.
1 flacon (1 ml)
6 flacoane (1 ml)
12 flacoane (1 ml)
42 flacoane (1 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă.
Pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA/CĂILE DE ADMINISTRARE

Parsabiv 5 mg soluție injectabilă
etelcalcetidă
IV

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZARE

1 ml

6. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Parsabiv 10 mg soluție injectabilă
etelcalcetidă

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține etelcalcetidă (sub formă de clorhidrat) 10 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Clorură de sodiu, acid succinic, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric, hidroxid de sodiu.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Soluție injectabilă.
1 flacon (2 ml)
6 flacoane (2 ml)
12 flacoane (2 ml)
42 flacoane (2 ml)

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Pentru administrare intravenoasă.
Pentru utilizare unică.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA EXPIRĂRII**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.
A se păstra în ambalajul original pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neinclusiunea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA/CĂILE DE ADMINISTRARE

Parsabiv 10 mg soluție injectabilă
etelcalcetidă
IV

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZARE

2 ml

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECT

Prospect: Instrucțiuni pentru pacient

Parsabiv 2,5 mg soluție injectabilă
Parsabiv 5 mg soluție injectabilă
Parsabiv 10 mg soluție injectabilă
etelcalcetidă

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Parsabiv și pentru ce se utilizează.
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Parsabiv
3. Cum să utilizați Parsabiv
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Parsabiv
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Parsabiv și pentru ce se utilizează

Parsabiv conține substanța activă etelcalcetidă, care scade valorile hormonului paratiroidian denumit pe scurt PTH.

Parsabiv este utilizat în tratarea hiperparatiroidismului secundar la pacienți cu boală renală gravă care necesită hemodializă pentru purificarea sângelui de produșii reziduali.

În hiperparatiroidismul secundar este produs prea mult PTH de către glandele paratiroide (patru glande de dimensiuni mici situate la nivelul gâtului). „Secundar” înseamnă că hiperparatiroidismul este cauzat de o altă boală, cum este, de exemplu, boala renală. Hiperparatiroidismul secundar poate determina o pierdere a calciului din oase, care poate cauza dureri osoase și fracturi, precum și probleme la nivelul vaselor de sânge și ale vaselor inimii. Prin controlarea valorilor de PTH, Parsabiv ajută la reglarea concentrației de calciu și fosfat din organismul dumneavoastră.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați Parsabiv

Nu utilizați Parsabiv dacă sunteți alergic la etelcalcetidă sau la oricare din celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la pct. 6).

Nu utilizați Parsabiv dacă valorile de calciu din sângele dumneavoastră sunt foarte scăzute. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza calcemia.

Atenționări și precauții

Înainte de a vi se administra Parsabiv, spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți sau ați avut vreodată:

- probleme cu inima, cum este insuficiență cardiacă sau aritmii (ritm neobișnuit al bătăilor inimii);
- crize epileptice (convulsii).

Parsabiv scade concentrația de calciu. Adresați-vă medicului dacă aveți spasme, contracții sau crampe musculare, senzație de amorțeală sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini sau picioare sau în jurul gurii, dacă aveți convulsii, stare de confuzie sau pierderi de conștiență în timpul tratamentului cu Parsabiv.

Scăderea concentrației de calciu poate determina un ritm neobișnuit al bătăilor inimii. Adresați-vă medicului dumneavoastră dacă, în timp ce vi se administrează Parsabiv, simțiți bătăi neobișnuit de rapide sau puternice ale inimii, dacă aveți probleme legate de ritmul bătăilor inimii sau insuficiență cardiacă, sau dacă luați alte medicamente despre care se știe că pot produce probleme de ritm cardiac. Pentru informații suplimentare, consultați pct. 4.

Menținerea pe intervale lungi de timp a unor valori foarte scăzute de PTH poate determina apariția unui tip de structură osoasă anormală, denumită os adinamic, care poate fi diagnosticată numai prin biopsie. Valorile PTH din organismul dumneavoastră vor fi monitorizate în timpul tratamentului cu Parsabiv și doza de Parsabiv care vi se administrează poate fi redusă dacă valorile PTH din organismul dumneavoastră devin foarte scăzute.

Copii și adolescenți

Nu se cunoaște dacă Parsabiv prezintă siguranță și eficacitate la copiii cu vârste sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această categorie de pacienți.

Parsabiv împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau este posibil să luați alte medicamente, în special cinacalcet sau alte medicamente care scad concentrația de calciu din sânge.

Nu trebuie să vi se administreze Parsabiv împreună cu cinacalcet.

Sarcina și alăptarea

Parsabiv nu a fost testat la femeile gravide. Nu se cunoaște dacă Parsabiv are efecte dăunătoare asupra fătului. Informați-l pe medicul dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că sunteți gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă în timp ce utilizați Parsabiv. Trebuie să decideți împreună cu medicul dumneavoastră dacă trebuie să utilizați Parsabiv.

Nu se cunoaște dacă Parsabiv se excretă în laptele matern. Spuneți-i medicului dumneavoastră dacă alăptați sau intenționați să alăptați. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideți dacă este bine să întrerupeți alăptarea sau să încetați administrarea de Parsabiv, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului cu Parsabiv pentru mamă.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Parsabiv nu are nicio influență sau are influență neglijabilă asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, anumite simptome ale scăderii calciului în organism (precum crizele epileptice sau convulsiile) pot afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule și folosi utilaje.

Informații importante despre anumite substanțe din compoziția Parsabiv

Acest medicament conține mai puțin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per flacon, ceea ce înseamnă că practic „nu conține sodiu”.

3. Cum să utilizați Parsabiv

Doza inițială recomandată pentru Parsabiv este de 5 mg. Aceasta vi se va administra de către un medic sau o asistentă la sfârșitul ședinței de hemodializă prin intermediul tubului (liniei de acces vascular) care vă conectează la aparatul de hemodializă. Parsabiv vi se va administra de 3 ori pe săptămână. Doza poate fi crescută până la 15 mg sau scăzută până la 2,5 mg în funcție de răspunsul dumneavoastră la tratament.

Este posibil să fie necesar să luați suplimente din calciu și vitamina D pe durata tratamentului cu Parsabiv. Medicul va discuta despre aceste aspecte cu dumneavoastră.

Dacă aveți întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Dacă începeți să aveți amorțeli sau furnicături în jurul gurii sau la nivelul extremităților, dureri sau crampe musculare și convulsii (crize), trebuie să îl anunțați imediat pe medicul dumneavoastră. Acestea pot fi semne care indică faptul că valorile calciului din organismul dumneavoastră sunt prea scăzute (hipocalcemie).

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Greață
- Vărsături
- Diaree
- Spasme musculare
- Scăderea concentrației sanguine de calciu, neînsoțită de simptome

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Scăderea concentrației sanguine de calciu însoțită de simptome precum furnicături în jurul gurii sau la nivelul extremităților, dureri sau crampe musculare și convulsii (crize)
- Creșterea concentrației de potasiu din sânge
- Scăderea concentrației de fosfat din sânge
- Dureri de cap
- Senzație de amorțeală sau furnicături
- Înrautățirea insuficienței cardiace
- Tulburări ale activității electrice a inimii observabilă pe electrocardiogramă ca prelungire a intervalului QT
- Scăderea tensiunii arteriale
- Dureri musculare

Au fost raportate reacții alergice (inclusiv reacții anafilactice).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Parsabiv

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie sau plic după literele EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C – 8°C).

A se păstra flaconul în cutie pentru a fi protejat de lumină.

După ce a fost scos de la frigider:

- Parsabiv este stabil pe o perioadă de maximum 7 zile consecutive dacă este păstrat în ambalajul original. Acest medicament nu necesită condiții de temperatură speciale de păstrare.
- Dacă este scos din ambalajul original, Parsabiv este stabil timp de maximum 4 ore dacă este protejat de lumina solară directă.

Nu utilizați acest medicament în cazul în care conține particule vizibile sau i s-a modificat culoarea.

Exclusiv de unică folosință.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Parsabiv

- Substanța activă este etelcalcetida.
Parsabiv 2,5 mg soluție injectabilă: Fiecare flacon conține etelcalcetidă 2,5 mg în 0,5 ml soluție (5 mg/ml).
Parsabiv 5 mg soluție injectabilă: Fiecare flacon conține etelcalcetidă 5 mg în 1 ml soluție (5 mg/ml).
Parsabiv 10 mg soluție injectabilă: Fiecare flacon conține etelcalcetidă 10 mg în 2 ml soluție (5 mg/ml).
- Celelalte componente sunt: clorură de sodiu, acid succinic, apă pentru preparate injectabile, acid clorhidric și hidroxid de sodiu.

Cum arată Parsabiv și conținutul ambalajului

Parsabiv este un lichid limpede și incolor.

Parsabiv este o soluție injectabilă disponibilă în flacon.

Cutii cu 1, 6, 12 și 42 de flacoane.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

Fabricantul și deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

AMGEN GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

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

España

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

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Amgen AB
Tel: +47 23308000

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 4220550

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la RPAS(-uri) pentru etelcalcetidă, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

O analiză cumulativă a datelor furnizate de surse ulterioare punerii pe piață (conform informațiilor deținute la data de 10 noiembrie 2017) a identificat în total 55 de cazuri de hipersensibilitate și reacție la locul de injectare. Din acestea, șapte cazuri au fost severe, inclusiv un caz soldat cu deces. În două dintre cazurile grave, reacția anafilactică și tumefierea feței au survenit după administrarea primei doze de etelcalcetidă. Pe baza datelor disponibile și având în vedere faptul că substanța activă este o peptidă, s-a considerat că relația de cauzalitate dintre reacțiile de hipersensibilitate și etelcalcetidă este probabilă.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru etelcalcetidă, CHMP consideră că raportul beneficiu-risc pentru medicamentul/medicamentele care conțin etelcalcetidă este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP recomandă modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață.