

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Parsabiv 2,5 mg injekčný roztok
Parsabiv 5 mg injekčný roztok
Parsabiv 10 mg injekčný roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Parsabiv 2,5 mg injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 2,5 mg etelkalcetidu (vo forme hydrochloridu) v 0,5 ml roztoku. Každý ml obsahuje 5 mg etelkalcetidu.

Parsabiv 5 mg injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 5 mg etelkalcetidu (vo forme hydrochloridu) v 1 ml roztoku. Každý ml obsahuje 5 mg etelkalcetidu.

Parsabiv 10 mg injekčný roztok

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg etelkalcetidu (vo forme hydrochloridu) v 2 ml roztoku. Každý ml obsahuje 5 mg etelkalcetidu.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Injekčný roztok.

Číry bezfarebný roztok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Parsabiv je indikovaný na liečbu sekundárnej hyperparatyreózy (SHPT) dospelých pacientov s chronickým ochorením obličiek (chronic kidney disease, CKD) na hemodialyzačnej liečbe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná začiatková dávka etelkalcetidu je 5 mg podaná vo forme bolusovej injekcie 3-krát týždenne. Pred podaním prvej dávky Parsabivu, zvýšením dávky alebo obnovením liečby po ukončení podávania dávok má byť hodnota korigovaného sérového vápnika na dolnej hranici normálnych hodnôt alebo nad ňou (pozri aj úpravy dávky na základe hladín sérového vápnika). Parsabiv sa nemá podávať častejšie ako 3-krát týždenne.

Titrácia dávky

Parsabiv sa má titrovať, aby boli dávky stanovené individuálne v rozpätí 2,5 mg až 15 mg. Dávku možno zvyšovať v krokoch po 2,5 mg alebo 5 mg nie častejšie ako každé 4 týždne na maximálnu dávku 15 mg 3-krát týždenne, aby sa dosiahla cieľová hladina parathormónu (PTH).

Úpravy dávky na základe hladín PTH

Hodnota PTH sa má merať po 4 týždňoch od začatia liečby alebo úpravy dávky Parsabivu a približne každé 1 – 3 mesiace počas udržiavacej liečby. Úprava dávky môže byť potrebná kedykoľvek počas liečby vrátane udržiavacej fázy.

Ak je hodnota PTH nižšia ako 100 pg/ml (10,6 pmol/l), dávku treba znížiť alebo liečbu dočasne prerušiť. Ak sa hodnota PTH po znížení dávky nevráti na úroveň > 100 pg/ml, liečbu treba prerušiť. V prípade pacientov, u ktorých je liečba prerušená, sa má podávanie Parsabivu obnoviť s nižšou dávkou, keď sa hodnota PTH vráti na > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) a korigovaný vápnik v sére (Ca kor) pred dialýzou \geq 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Ak posledná dávka podaná pacientovi bola 2,5 mg, podávanie Parsabivu možno obnoviť v dávke 2,5 mg, pokiaľ hodnota PTH je > 300 pg/ml (31,8 pmol/l) a najnovšia hodnota Ca kor v sére pre dialýzou \geq 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

Ďalšie odporúčania týkajúce sa manažmentu nízkych hladín vápnika sú uvedené v tabuľke nižšie.

Parsabiv sa môže používať ako súčasť terapeutických režimov, ktoré zahŕňajú príslušnú liečbu viazačmi fosfátov a/alebo sterolmi vitamínu D (pozri časť 5.1).

Vynechané dávky

Ak sa vynechá pravidelne plánovaná hemodialyzačná liečba, vynechané dávky nepodajte. Parsabiv sa má podať pri ďalšej hemodialyzačnej liečbe v rovnakej dávke. Ak sú dávky vynechané po dobu viac ako 2 týždne, potom sa má Parsabiv podať v dávke 5 mg (alebo 2,5 mg, ak bola taká posledná dávka pacienta) a titrovať, aby sa dosiahla požadovaná hodnota PTH.

Úpravy dávky na základe hladín sérového vápnika

Sérový vápnik sa má merať počas 1 týždňa po zahájení liečby alebo úprave dávky Parsabivu. Po stanovení udržiavacej fázy pacienta sa má hladina korigovaného sérového vápnika merať každé 4 týždne. V štúdiách sa celkový sérový vápnik meral s použitím modulárnych analyzátorov Roche. Dolná hranica normálnych hodnôt pre korigovaný sérový vápnik bola 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Iné laboratórne testy môžu mať pre dolnú hranicu normálnych hodnôt odlišné hraničné hodnoty.

V prípade, že sa vyskytnú klinicky významné poklesy hladín korigovaného sérového vápnika pod dolnú hranicu normálnych hodnôt a/alebo príznaky hypokalciémie, odporúča sa nasledujúci manažment:

Hodnota korigovaného sérového vápnika alebo klinické príznaky hypokalciémie*:	Odporúčania
< 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) a \geq 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none">• Ak je to klinicky indikované:<ul style="list-style-type: none">- začnite podávať doplnky vápnika, viazače fosfátov obsahujúce vápnik a/alebo steroly vitamínu D alebo zvýšte ich dávky.- zvýšte koncentráciu vápnika v dialyzáte.- zvážte zníženie dávky Parsabivu.

Hodnota korigovaného sérového vápnika alebo klinické príznaky hypokalcémie*:	Odporúčania
< 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) alebo príznaky hypokalcémie	<ul style="list-style-type: none"> • Prerušte liečbu Parsabivom, kým hodnoty hladiny korigovaného sérového vápnika nie sú $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l) a kým neustúpia príznaky hypokalcémie (ak sú prítomné). • Ak je to klinicky indikované: <ul style="list-style-type: none"> - začnite podávať doplnky vápnika, viazače fosfátov obsahujúce vápnik a/alebo steroly vitamínu D alebo zvýšte ich dávky. - zvýšte koncentráciu vápnika v dialyzáte. • Obnovte liečbu Parsabivom v dávke o 5 mg nižšej ako posledná podaná dávka. Ak posledná dávka podaná pacientovi bola 2,5 mg alebo 5 mg, obnovte podávanie s dávkou 2,5 mg potom, keď už hladiny korigovaného sérového vápnika sú $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l) a príznaky hypokalcémie (ak sú prítomné) ustúpili.

* Celkový vápnik bol meraný modulárnym analyzátorom Roche. Pri hladinách albumínu < 4,0 g/dl Ca kor (mg/dl) = celkový Ca (mg/dl) + (4 - albumín[g/dl])*0,8.

Prechod z cinakalcetu na Parsabiv

Parsabiv sa nemá začať podávať pacientom v priebehu 7 dní po podaní poslednej dávky cinakalcetu a kým hodnoty korigovaného sérového vápnika nie sú na dolnej hranici normálnych hodnôt alebo nad ňou (pozri časť 5.1).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť etelkalcetidu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Starší pacienti

Odporúčané dávkovanie pre starších pacientov je rovnaké ako dávkovanie pre dospelých pacientov.

Spôsob podávania

Parsabiv sa nemá riediť.

Parenterálne lieky sa pred podávaním musia vizuálne skontrolovať, či neobsahujú častice alebo či nedošlo k zmene sfarbenia.

Parsabiv je podávaný do venózneho ramena dialyzačného okruhu na konci hemodialyzačnej liečby počas spätného preplachovania alebo intravenózne po spätnom preplachovaní. Keď sa podáva počas spätného preplachovania, najmenej 150 ml objemu spätného preplachovania sa má podať po injekcii. Keď je spätné preplachovanie dokončené a Parsabiv nebol podaný, môže sa podať intravenózne s nasledujúcou rýchlou aplikáciou fyziologického roztoku s objemom najmenej 10 ml.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Parsabiv sa nemá začať podávať, ak je korigovaný sérový vápnik nižší ako dolná hranica normálnych hodnôt (pozri časti 4.2 a 4.4).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Hypokalciémia

Liečba Parsabivom sa nemá začať podávať pacientom, ak je korigovaný sérový vápnik nižší ako dolná hranica normálnych hodnôt (pozri časť 4.3).

Medzi možné prejavy hypokalciémie patria parestézie, myalgie, svalové spazmy a záchvaty.

Keďže etelkalcetid znižuje sérový vápnik, pacientov treba poučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak sa u nich vyskytnú príznaky hypokalciémie, a majú sa sledovať, či sa u nich nevyskytne hypokalciémia (pozri časť 4.2). Hladiny sérového vápnika sa majú merať pred začatím liečby, počas 1 týždňa od začatia liečby alebo úpravy dávky Parsabivu a každé 4 týždne počas liečby. Ak nastanú klinicky významné poklesy hladín korigovaného sérového vápnika, majú sa prijať opatrenia na zvýšenie hladín sérového vápnika (pozri časť 4.2).

Komorová arytmia a predĺženie intervalu QT sekundárne pri hypokalciémii

Pokles sérového vápnika môže predĺžiť interval QT, čo môže viesť ku komorovej arytmii (pozri časť 4.8). Hladiny sérového vápnika sa majú pozorne sledovať u pacientov s vrodeným syndrómom dlhého intervalu QT, s predchádzajúcim predĺžením intervalu QT v anamnéze, so syndrómom dlhého intervalu QT alebo náhlejšou srdcovej smrťou v rodinnej anamnéze a s inými ochoreniami, ktoré počas liečby Parsabivom predisponujú na predĺženie intervalu QT a komorovú arytmiu.

Krče

Prah pre vznik záchvatových kŕčov možno znížiť významnou redukciou hladín sérového vápnika. Hladiny sérového vápnika sa počas liečby Parsabivom majú pozorne sledovať u pacientov so záchvatovým ochorením v anamnéze.

Zhoršenie srdcového zlyhania

Zhoršená funkcia myokardu, hypotenzia a kongestívne srdcové zlyhanie (congestive heart failure, CHF) môžu súvisieť s významným znížením hladín sérového vápnika. Hladiny sérového vápnika sa počas liečby Parsabivom majú sledovať u pacientov s kongestívnym zlyhaním srdca v anamnéze (pozri časť 4.2), ktoré môže súvisieť so znížením hladín sérového vápnika.

Súbežné podávanie s inými liekmi

Parsabiv podávajú s opatrnosťou pacientom užívajúcim iné lieky, o ktorých je známe, že znižujú sérový vápnik. Pozorne sledujte sérový vápnik (pozri časť 4.5).

Pacientom liečeným Parsabivom sa nemá podávať cinakalcet. Súbežné podávanie môže viesť k závažnej hypokalciémii.

Adynamické ochorenie kostí

Adynamické ochorenie kostí sa môže rozvinúť vtedy, ak hladiny PTH sú dlhodobo nižšie ako 100 pg/ml. Ak sa hodnoty PTH znížia pod odporúčaný cieľový interval, dávka sterolov vitamínu D a/alebo Parsabivu sa má znížiť alebo sa má liečba prerušiť. Po prerušení sa liečba môže obnoviť s nižšou dávkou, aby sa PTH udržal v cieľovom intervale (pozri časť 4.2).

Imunogenicitá

V klinických štúdiách bol u 7,1 % pacientov s SHPT liečených Parsabivom po dobu až 6 mesiacov výsledok testu pozitívny na viažuce protilátky. Z nich 80,3 % malo protilátky existujúce už pred podaním lieku. S preexistujúcimi alebo vyvíjajúcimi sa protilátkami proti etelkalcetidu sa nespájal

žiadny dôkaz o zmenenom farmakokinetickom profile, zmenenej klinickej odpovedi alebo zmenenom profile bezpečnosti. Ak je podozrenie na tvorbu protilátok proti etelkalcetidu s klinicky významným účinkom, obráťte sa na držiteľa rozhodnutia o registrácii ohľadne vyšetrenia protilátok. Kontaktné údaje sú uvedené v časti 6 písomnej informácie pre používateľa.

Pomocná látka so známym účinkom

Parsabiv obsahuje menej ako 1 mmol sodíka v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie. Riziko farmakokinetickej interakcie s etelkalcetidom nie je známe.

Etelkalcetid *in vitro* neinhibuje ani neindukuje enzýmy CYP450 a sám nebol substrátom pre metabolizmus sprostredkovaný enzýmami CYP450. Etelkalcetid *in vitro* nebol substrátom efluxných a vychytávacích transportných proteínov; a etelkalcetid nebol inhibítorom bežných transportných proteínov.

Súbežné podávanie iných liekov znižujúcich sérový vápnik a Parsabivu môže viesť k zvýšenému riziku hypokalcémie (pozri časť 4.4). Pacientom liečeným Parsabivom sa cinakalcet nemá podávať (pozri časť 4.4).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje alebo je iba obmedzené množstvo údajov o používaní etelkalcetidu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky z hľadiska reprodukčnej toxicity (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa počas gravidity používaniu Parsabivu.

Dojčenie

Nie je známe, či je etelkalcetid prítomný v materskom mlieku. Dostupné údaje s potkanmi preukázali, že etelkalcetid sa vylučuje do mlieka (pozri časť 5.3).

Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Rozhodnutie o tom, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu/zdržať sa liečby Parsabivom, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre matku.

Fertilita

Nie sú dostupné žiadne údaje o vplyve etelkalcetidu na fertilitu u ľudí. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame ani nepriame škodlivé účinky na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Parsabiv nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektoré potenciálne prejavy hypokalcémie však môžu ovplyvniť schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (pozri časť 4.4).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Veľmi časté vedľajšie účinky v súvislosti s Parsabivom sú znížená hladina vápnika v krvi, svalové kŕče, diarea, nauzea a vracanie. U väčšiny pacientov boli mierne až stredne závažné a prechodné. Prerušenie liečby v dôsledku nežiaducich účinkov bolo predovšetkým pre nízku hladinu vápnika v krvi, nauzeu a vracanie.

Súhrn nežiaducich reakcií zoradených do tabuľky

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie s použitím nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$).

Tabuľka 1. Nežiaduce reakcie z kontrolovaných klinických štúdií a skúseností po uvedení lieku na trh

Trieda orgánových systémov (TOS) MedDRA	Trieda frekvencie	Nežiaduce reakcie
Poruchy imunitného systému	Neznáme	Hypersenzitívne reakcie (vrátane anafylaxie)
Poruchy metabolizmu a výživy	Veľmi časté	Znížená hladina vápnika v krvi ^{1, 4}
	Časté	Hypokalciémia ^{1, 5} Hyperkaliémia ² Hypofosfatémia
Poruchy nervového systému	Časté	Bolesť hlavy Parestézia ³
Poruchy srdca a srdcovej činnosti	Časté	Zhoršenie srdcového zlyhania ¹ Predĺženie intervalu QT ¹
Poruchy ciev	Časté	Hypotenzia
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Veľmi časté	Nauzea Vracanie Diarea
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Veľmi časté	Svalové spazmy
	Časté	Myalgia

¹ Pozri časť Opis vybraných nežiaducich reakcií.

² Hyperkaliémia zahŕňa uprednostňované termíny hyperkaliémia a zvýšená hladina draslíka v krvi.

³ Parestézia zahŕňa uprednostňované termíny parestézia a hypestézia.

⁴ Asymptomatické zníženie vápnika pod 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) alebo klinicky signifikantné asymptomatické zníženie sérového Ca kor v rozpätí 7,5 a < 8,3 mg/dl (1,88 a < 2,08 mmol/l) (ktoré vyžadovalo lekársku starostlivosť).

⁵ Symptomatické zníženie sérového Ca kor < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Hypokalcémia

Väčšina udalostí asymptomatického zníženia hladiny vápnika v krvi a symptomatickej hypokalcémie bola mierna alebo stredne závažná. V štúdiách s kombinovanou liečbou kontrolovaných placebom sa vo vyššom podiele pacientov v skupine s Parsabivom dosiahla najmenej jedna hodnota Ca kor v sére < 7,0 mg/dl (1,75 mmol/l) v porovnaní s pacientmi v skupine s placebom (7,6 % Parsabiv; 3,1 % placebo), < 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) (27,1 % Parsabiv; 5,5 % placebo) a < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) (78,6 % Parsabiv; 19,4 % placebo). V týchto štúdiách 1 % pacientov v skupine s Parsabivom a 0 % pacientov v skupine s placebom prerušilo liečbu v dôsledku nežiaducej udalosti nízkeho sérového vápnika. Ďalšie informácie o potenciálnych prejavoch hypokalcémie nájdete v časti 4.4 a o monitorovaní sérového vápnika v časti 4.2.

Predĺženie intervalu QTc sekundárne pri hypokalcémii

V štúdiách s kombinovanou liečbou kontrolovaných placebom mal vyšší percentuálny podiel pacientov v skupine s Parsabivom maximálny nárast intervalu QTcF > 60 ms oproti východiskovej hodnote v porovnaní so skupinou s placebom (1,2 % Parsabiv; 0 % placebo). Výskyt maximálneho QTcF u pacientov po začatí liečby pred dialýzou > 500 ms bol v skupine s Parsabivom 4,8 % a v skupine s placebom 1,9 %.

Zhoršenie srdcového zlyhania

V štúdiách s kombinovanou liečbou kontrolovaných placebom bol výskyt potvrdených udalostí CHF vyžadujúcich hospitalizáciu 2,2 % v liečebnej skupine s Parsabivom v porovnaní s 1,2 % v skupine s placebom.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Predávkovanie etelkalcetidom môže viesť k hypokalcémii s klinickými príznakmi alebo bez nich a môže vyžadovať liečbu. V prípade predávkovania sa má skontrolovať sérový vápnik, pacienti majú byť monitorovaní na symptómy hypokalcémie (pozri časť 4.4) a treba prijať príslušné opatrenia (pozri časť 4.2). Hoci sa Parsabiv odstraňuje dialýzou, hemodialýza ako liečba na predávkovanie sa neskúmala. Jednorazové dávky do 60 mg a viacnásobné dávky do 22,5 mg 3-krát týždenne na konci dialýzy u pacientov liečených hemodialýzou boli v klinických skúšaních bezpečne podávané.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Homeostatiká vápnika, antiparatyreoidné liečivá. ATC kód: H05BX04

Mechanizmus účinku

Receptor citlivý na vápnik na povrchu hlavnej bunky prištítnej žľazy je hlavným regulátorom sekrécie PTH. Etelkalcetid je syntetická peptidová kalcimimetická látka, ktorá znižuje sekréciu PTH prostredníctvom viazania a aktivácie receptora citlivého na vápnik. Zníženie hladiny PTH je spojené so súčasným znížením hladín vápnika a fosfátov v sére.

Farmakodynamické účinky

Po podaní jednej intravenózne bolusovej dávky 5 mg etelkalcetidu sa hladiny PTH rýchlo znížili do 30 minút po podaní dávky, ostali maximálne znížené po dobu 1 hodiny a potom sa vrátili na východiskové hodnoty. Rozsah a trvanie zníženia hladín PTH sa zvyšovali so zvyšujúcou sa dávkou. Zníženie hladín PTH korelovalo s koncentraciami etelkalcetidu v plazme u hemodialyzovaných pacientov. Účinok zníženia hladín PTH sa udržal po celé 6-mesačné obdobie aplikácie lieku, keď bol etelkalcetid podávaný intravenóznym bolusom 3-krát týždenne.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Placebom kontrolované štúdie

Uskutočnili sa dve 6-mesačné, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické štúdie s pacientmi s SHPT a s CKD, ktorí dostávali hemodialýzu 3-krát týždenne (n = 1 023). Pacientom bol podávaný Parsabiv alebo placebo v začiatkovej dávke 5 mg 3-krát týždenne na konci hemodialýzy a s cieľom dosiahnuť cieľovú hladinu PTH ≤ 300 pg/ml bol titrovaný každé 4 týždne až do 17. týždňa na maximálnu dávku 15 mg 3-krát týždenne. Medián priemernej týždennej dávky Parsabivu počas obdobia hodnotenia účinnosti (OHÚ) bol 20,4 mg (6,8 mg na jedno podanie). Pacienti s nižšími hladinami PTH pri skríningu zvyčajne vyžadovali nižšie dávky (medián priemernej týždennej dávky 15,0 mg pre pacientov s hladinami PTH pri skríningu < 600 pg/ml, 21,4 mg s hladinami PTH pri skríningu 600 až $\leq 1\ 000$ pg/ml a 27,1 mg s hladinami PTH pri skríningu $> 1\ 000$ pg/ml). Pacienti boli udržiavaní na koncentrácii vápnika v dialyzáte $\geq 2,25$ mEq/l.

Primárnym koncovým ukazovateľom v každej štúdii bol podiel pacientov s > 30 % znížením hladín PTH v porovnaní s východiskovými hodnotami počas OHÚ (OHÚ definované ako 20. až 27. týždeň vrátane). Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli podiel pacientov s priemernou hladinou PTH ≤ 300 pg/ml počas OHÚ, a percentuálna zmena pri PTH, Ca kor a fosfátoch v sére a pri súčine vápnika a fosforu (Ca x P) počas OHÚ oproti východiskovej hodnote.

Demografické a základné charakteristiky v oboch skupinách v každej štúdii boli podobné. Priemerný vek pacientov v 2 štúdiách bol 58,2 (rozpätie 21 až 93) rokov. Priemerné (SE, štandardná odchýlka) východiskové koncentrácie PTH v 2 štúdiách boli 846,9 (21,8) pg/ml pre skupinu s Parsabivom a 835,9 (21,0) pg/ml pre skupinu s placebom, pričom približne 21 % účastníkov zaradených v oboch štúdiách malo východiskové hladiny PTH $> 1\ 000$ pg/ml. Priemerné trvanie hemodialýzy pred vstupom do štúdie bolo 5,4 roka a 68 % pacientov užívalo pri vstupe do štúdie steroly vitamínu D, pričom 83 % užívalo viazače fosfátu.

Obe štúdie preukázali, že Parsabiv znížil hladiny PTH a súčasne znížil aj hladiny vápnika, fosfátu a súčin Ca x P. Výsledky všetkých primárnych a sekundárnych koncových ukazovateľov boli štatisticky významné a výsledky boli v oboch štúdiách zhodné, ako sa uvádza v tabuľke 2.

Tabuľka 2. Účinky Parsabivu na PTH, korigovaný sérový vápnik, fosfát a Ca x P v 6-mesačných placebom kontrolovaných štúdiách

	Štúdia 1		Štúdia 2	
	Parsabiv (N = 254)	Placebo (N = 254)	Parsabiv (N = 255)	Placebo (N = 260)
PTH				
Pacienti s > 30 % znížením PTH počas OHÚ, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
Pacienti s ≤ 300 pg/ml PTH počas OHÚ, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
Priemerná percentuálna zmena počas OHÚ, % (SE)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)

	Štúdia 1		Štúdia 2	
	Parsabiv (N = 254)	Placebo (N = 254)	Parsabiv (N = 255)	Placebo (N = 260)
Korigovaný sérový vápnik Priemerná percentuálna zmena počas OHÚ, % (SE)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Fosfát Priemerná percentuálna zmena počas OHÚ, % (SE)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)
Ca x P Priemerná percentuálna zmena počas OHÚ, % (SE)	-14,34 (2,06) ^a	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) ^a	-1,06 (1,42)

^a p < 0,001 verus placebo

^b p = 0,003 verus placebo

Parsabiv znížil hladiny PTH bez ohľadu na východiskový PTH, trvanie dialýzy a to, či pacienti užívali steroly vitamínu D, alebo nie. Bolo pravdepodobnejšie, že pacienti s nižšími hladinami PTH pri skríningu dosiahnu počas OHÚ PTH ≤ 300 pg/ml.

Parsabiv sa spájal so znížením markerov kostného metabolizmu (kostná špecifická alkalická fosfatáza a c-telopeptid kolagénu typu I) a fibroblastového rastového faktora 23 (výskumné koncové ukazovatele) na konci štúdie (27. týždeň) v porovnaní s placebom.

Aktívnym liekom kontrolovaná štúdia

6-mesačná, dvojito zaslepená, aktívnym liekom kontrolovaná štúdia porovnávala účinnosť a bezpečnosť Parsabivu s cinakalcetom u 683 pacientov s SHPT a s CKD na hemodialýze. Režim dávkovania Parsabivu bol podobný režimu dávkovania v štúdiách kontrolovaných placebom (začiatková dávka 5 mg titrovaná každé 4 týždne s 2,5 mg až 5 mg prírastkami na maximálnu dávku 15 mg 3-krát týždenne). Začiatková dávka cinakalcetu bola 30 mg denne, titrovaná každé 4 týždne s 30 mg prírastkami alebo 60 mg pri poslednej titracii smerom nahor na maximálnu dávku 180 mg denne podľa súhrnu charakteristických vlastností pre cinakalcet. Medián priemernej týždennej dávky Parsabivu počas OHÚ bol 15,0 mg (5,0 mg na jedno podanie) a cinakalcetu 360,0 mg (51,4 mg na jedno podanie). Primárnym koncovým ukazovateľom bola noninferiorita pri podiele pacientov, ktorí dosiahli > 30 % zníženie priemernej hodnoty PTH počas OHÚ oproti východiskovej hodnote (20. až 27. týždeň). Hlavné sekundárne koncové ukazovatele boli podiel pacientov, ktorí dosiahli > 50 % a > 30 % zníženie priemerného PTH oproti východiskovej hodnote počas OHÚ, a priemerný počet dní s vracaním alebo nauzeou za týždeň v prvých 8 týždňoch, následne overované na superioritu. Priemerné (SE) východiskové koncentrácie PTH boli 1 092,12 (33,8) v skupine s Parsabivom a 1 138,71 (38,2) pg/ml v skupine s cinakalcetom. Demografické a iné základné charakteristiky boli podobné ako v placebom kontrolovaných štúdiách.

Parsabiv bol noninferiorný oproti cinakalcetu pri primárnom koncovom ukazovateli a bol superiorný oproti cinakalcetu pri sekundárnych koncových ukazovateľoch podiel pacientov dosahujúcich > 30 % zníženie priemerného PTH počas OHÚ v porovnaní s východiskovými hodnotami (68,2 % Parsabiv verus 57,7 % cinakalcet; p = 0,004) a podiel pacientov dosahujúcich > 50 % zníženie priemerného PTH počas OHÚ v porovnaní s východiskovými hodnotami (52,4 % Parsabiv verus 40,2 % cinakalcet; p = 0,001). V týchto dvoch skupinách nebol pri sekundárnom koncovom ukazovateli hodnotiacom priemerný počet dní s vracaním alebo nauzeou za týždeň v prvých 8 týždňoch pozorovaný žiadny štatisticky významný rozdiel.

„Switch“ štúdia

Výsledky zo štúdie, ktorá vyhodnocovala zmeny v hladinách korigovaného sérového vápnika pri prechode pacientov z cinakalcetu na Parsabiv, preukázali, že liečba Parsabivom v začiatkovej dávke 5 mg by sa po 7-dňovom prerušení podávania cinakalcetu mohla bezpečne začať za predpokladu, že korigovaný sérový vápnik je ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

Otvorené predĺženie štúdie

K placebom kontrolovaným štúdiám a „switch“ štúdiu uvedeným vyššie sa uskutočnila 52-týždňová predĺžená štúdia s jedným ramenom s cieľom charakterizovať dlhodobú bezpečnosť a účinnosť Parsabivu u 891 pacientov s SHPT a s CKD na hemodialýze. Všetci účastníci dostávali Parsabiv v začiatkovej dávke 5 mg 3-krát týždenne. Dávka Parsabivu mohla byť titrovaná 5., 9., 17., 25., 33., 41. a 49. týždeň na maximálnu dávku 15 mg, aby sa dosiahli cieľové hladiny PTH ≤ 300 pg/ml pri zachovaní sérových koncentrácií Ca kor.

Na konci 52. týždňa sa Parsabiv nespájal so žiadnymi novými zisteniami z hľadiska bezpečnosti a preukázal udržanie liečebného účinku, o čom svedčí zníženie hodnôt PTH pred dialýzou o > 30 % v porovnaní s východiskovými hodnotami u 2/3 pacientov. Okrem toho Parsabiv znížil hodnoty PTH pred dialýzou na ≤ 300 pg/ml u viac ako 50 % pacientov a znížil priemerné hodnoty PTH, Ca kor, Ca kor x P a fosfátu v porovnaní s východiskovými hodnotami.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s Parsabivom v jednej alebo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe hyperparatyreózy (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Distribúcia

V populačnom farmakokinetickom modeli bol distribučný objem v rovnovážnom stave približne 796 l. Etelkalcetid sa prevažne viaže na plazmatický albumín reverzibilnou kovalentnou väzbou. Nekovalentné viazanie etelkalcetidu na plazmatické proteíny je nízke, s podielom voľnej frakcie 0,53. Pomer koncentrácií [^{14}C]-etelkalcetidu v krvi a plazme je približne 0,6.

Biotransformácia

Etelkalcetid sa nemetabolizuje prostredníctvom enzýmov CYP450. Etelkalcetid sa biotransformuje v krvi prostredníctvom reverzibilnej výmeny disulfidov s endogénnymi tiolmi, aby prevažne vytvoril konjugát so sérovým albumínom. Plazmatická expozícia produktov biotransformácie bola približne 5-násobne vyššia ako plazmatická expozícia etelkalcetidu a ich časový priebeh koncentrácie je podobný ako pri etelkalcetide. Hlavný produkt biotransformácie (viazaný na albumín) bol *in vitro* minimálne aktívny.

Eliminácia

Intravenózne podávanie 3-krát týždenne na konci hemodialýzy viedlo k účinnému polčasu 3 až 5 dní. Etelkalcetid sa rýchlo vylučuje u pacientov s normálnou funkciou obličiek, zatiaľ čo u pacientov s CKD vyžadujúcich hemodialýzu sa vylučoval prevažne hemodialýzou. Etelkalcetid bol účinne odstránený s hodnotou hemodialyzačného klírensu 7,66 l/hodinu. Po jednorazovej rádioaktívne značenej dávke etelkalcetidu u pacientov s CKD so sekundárnou HPT liečených hemodialýzou sa približne 60 % podaného [^{14}C]-etelkalcetidu objavilo v dialyzáte a približne 7 % sa vylúčilo močom a stolicou, čo sú úhrnné hodnoty za 175 dní odberového obdobia. Interindividuálna variabilita systémového klírensu v populácii pacientov je približne 70 %.

Linearita/nelinearita

Farmakokinetika etelkalcetidu je lineárna a nemení sa časom po jednorazovej (5 až 60 mg) a viacnásobných intravenózných dávkach (2,5 až 20 mg) u pacientov s CKD so sekundárnou HPT liečených hemodialýzou. Po intravenóznom podávaní dávky 3-krát týždenne na konci každej 3- až 4-hodinovej hemodialýzy u pacientov s CKD dosiahli plazmatické hladiny etelkalcetidu takmer rovnovážny stav 4 týždne po podávaní dávok s pozorovaným 2- až 3-násobným pomerom akumulácie.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou až závažnou poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili žiadne špecifické farmakokinetické štúdie s etelkalcetidom. Farmakokinetika etelkalcetidu bola popísaná u pacientov s CKD liečených hemodialýzou. Etelkalcetid je určený pre pacientov s CKD liečených hemodialýzou.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnila žiadna špecifická štúdia.

Telesná hmotnosť, pohlavie, vek, rasa

U skúmaných dospelých pacientov neboli pozorované žiadne farmakokinetické rozdiely súvisiace s telesnou hmotnosťou, pohlavím, vekom alebo rasou.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Očakávaný farmakologický účinok znížených hodnôt PTH a vápnika v krvi bol pozorovaný v štúdiách na zvieratách vystavených klinickým koncentráciám. Pri vystavení klinickým koncentráciám bolo pozorované zníženie sérového vápnika spojené s trasením, kŕčmi a zisteniami súvisiacimi so stresom. Všetky účinky boli po ukončení liečby reverzibilné.

Etelkalcetid bol pre niektoré kmene baktérií mutagénny (Amesov test), nebol však genotoxický v *in vitro* a *in vivo* testoch genotoxicity cicavcov, a preto sa považuje za negenotoxický pre ľudí. V štúdiách zameraných na karcinogenicitu myši a potkanov sa nevyskytli žiadne tumory súvisiace s etelkalcetidom do vystavenia 0,4-násobku klinických koncentrácií.

Po podaní etelkalcetidu potkanom pri hladinách expozície až 1,8-násobne vyšších ako hladiny klinickej expozície dosiahnutej u pacientov, ktorí dostávajú etelkalcetid v dávke 15 mg trikrát týždenne, sa nezistil žiadny účinok na fertilitu samčiek ani samičiek.

Po vystavení do 1,8- až 4,3-násobku hladín klinickej expozície počas organogenézy sa nezistili žiadne účinky na embryonálno-fetálny vývoj potkanov a králikov. V štúdiu zameranej na prenatálny a postnatálny vývoj potkanov sa zistil minimálny nárast perinatálnej mortality mláďat, oneskorenie pôrodu a prechodné spomalenie postnatálneho rastu súvisiace s toxicitami u matky, ako je hypokalcémia, trasenie a zníženie telesnej hmotnosti a príjmu potravy pri 1,8-násobku hladín klinickej expozície.

Štúdie s potkanmi preukázali, že [¹⁴C]-etelkalcetid sa vylučuje do mlieka v koncentráciách podobných plazmatickým.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

chlorid sodný
kyselina jantarová
voda na injekciu
kyselina chlorovodíková (na úpravu pH)
hydroxid sodný (na úpravu pH)

6.2 Inkompatibility

Tento liek sa nesmie miešať s inými liekmi.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky.

Po vybratí z chladničky:

- Ak je Parsabiv uchovávaný v pôvodnom obale, je stabilný maximálne 7 kumulatívnych dní. Z hľadiska teploty nie sú potrebné žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.
- Po vybratí z pôvodného obalu je Parsabiv stabilný maximálne 4 hodiny, ak je chránený pred priamym slnečným svetlom.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C – 8 °C).

Injekčnú liekovku uchovávajúte vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Parsabiv 2,5 mg injekčný roztok

Jednorazová injekčná liekovka (sklo typu I) so zátkou (elastomerickou potiahnutou fluoropolymérom) a hliníkovým tesnením s vyklápacím krytom proti prachu. Každá injekčná liekovka obsahuje 0,5 ml injekčného roztoku.

Parsabiv 5 mg injekčný roztok

Jednorazová injekčná liekovka (sklo typu I) so zátkou (elastomerickou potiahnutou fluoropolymérom) a hliníkovým tesnením s vyklápacím krytom proti prachu. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 ml injekčného roztoku.

Parsabiv 10 mg injekčný roztok

Jednorazová injekčná liekovka (sklo typu I) so zátkou (elastomerickou potiahnutou fluoropolymérom) a hliníkovým tesnením s vyklápacím krytom proti prachu. Každá injekčná liekovka obsahuje 2 ml injekčného roztoku.

Veľkosť balenia 1, 6, 12 a 42 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Iba na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

Parsabiv 2,5 mg injekčný roztok

EU/1/16/1142/001 - 1 injekčná liekovka

EU/1/16/1142/002 - 6 injekčných liekoviek

EU/1/16/1142/003 - 12 injekčných liekoviek

EU/1/16/1142/004 - 42 injekčných liekoviek

Parsabiv 5 mg injekčný roztok

EU/1/16/1142/005 - 1 injekčná liekovka

EU/1/16/1142/006 - 6 injekčných liekoviek

EU/1/16/1142/007 - 12 injekčných liekoviek

EU/1/16/1142/008 - 42 injekčných liekoviek

Parsabiv 10 mg injekčný roztok

EU/1/16/1142/009 - 1 injekčná liekovka

EU/1/16/1142/010 - 6 injekčných liekoviek

EU/1/16/1142/011 - 12 injekčných liekoviek

EU/1/16/1142/012 - 42 injekčných liekoviek

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 11. novembra 2016

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov od registrácie.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Parsabiv 2,5 mg injekčný roztok
etelkalcetid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 2,5 mg etelkalcetidu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, kyselina jantarová, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok.

1 injekčná liekovka (0,5 ml)

6 injekčných liekoviek (0,5 ml)

12 injekčných liekoviek (0,5 ml)

42 injekčných liekoviek (0,5 ml)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie.

Iba na jednorazové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTKU INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Parsabiv 2,5 mg injekčný roztok
etelkalcetid
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

0,5 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Parsabiv 5 mg injekčný roztok
etelkalcetid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 5 mg etelkalcetidu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, kyselina jantarová, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok.

1 injekčná liekovka (1 ml)

6 injekčných liekoviek (1 ml)

12 injekčných liekoviek (1 ml)

42 injekčných liekoviek (1 ml)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie.

Iba na jednorazové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke.
Uchovávajúce v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI**

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Parsabiv 5 mg injekčný roztok
etelkalcetid
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

1 ml

6. INÉ

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Parsabiv 10 mg injekčný roztok
etelkalcetid

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg etelkalcetidu (vo forme hydrochloridu).

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Chlorid sodný, kyselina jantarová, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková, hydroxid sodný.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Injekčný roztok.

1 injekčná liekovka (2 ml)

6 injekčných liekoviek (2 ml)

12 injekčných liekoviek (2 ml)

42 injekčných liekoviek (2 ml)

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Na intravenózne použitie.

Iba na jednorazové použitie

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK INJEKČNEJ LIEKOVKY**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Parsabiv 10 mg injekčný roztok
etelkalcetid
i.v.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

2 ml

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Parsabiv 2,5 mg injekčný roztok Parsabiv 5 mg injekčný roztok Parsabiv 10 mg injekčný roztok etelkalcetid

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Parsabiv a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Parsabiv
3. Ako používať Parsabiv
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Parsabiv
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Parsabiv a na čo sa používa

Parsabiv obsahuje liečivo etelkalcetid, ktorý znižuje hladinu hormónu prištítnych teliesok známeho ako parathormón alebo PTH.

Parsabiv sa používa na liečbu sekundárnej hyperparatyreózy u pacientov so závažným ochorením obličiek, ktorí potrebujú hemodialýzu na odstránenie odpadových látok z krvi.

Pri sekundárnej hyperparatyreóze produkujú prištítné žľazy (štyri malé žľazy v oblasti krku) príliš veľa PTH. „Sekundárny“ znamená, že hyperparatyreóza je spôsobená iným ochorením, napr. ochorením obličiek. Sekundárna hyperparatyreóza môže spôsobiť úbytok vápnika z kostí, čo môže viesť k bolesti v kostiach a zlomeninám, k problémom s krvou a srdcovými cievami. Parsabiv pomáha kontrolovaním hladín PTH kontrolovať vápnik a fosfát vo vašom organizme.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako použijete Parsabiv

Nepoužívajte Parsabiv, ak ste alergický na etelkalcetid alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Nepoužívajte Parsabiv, ak máte v krvi veľmi nízke hladiny vápnika. Váš lekár bude sledovať hladiny vápnika vo vašej krvi.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete používať Parsabiv, oznámte svojmu lekárovi, ak máte alebo ste niekedy mali:

- problémy so srdcom, ako je srdcové zlyhanie alebo arytmie (nezvyčajný srdcový rytmus);
- záchvaty (kŕče alebo kŕčovité záchvaty).

Parsabiv znižuje hladiny vápnika. Oznámte svojmu lekárovi, ak sa u vás počas liečby Parsabivom vyskytnú sťahy, zášklby alebo kŕče svalov, znížená citlivosť alebo mravčenie v prstoch na rukách, nohách alebo okolo úst alebo záchvaty, zmätenosť či strata vedomia.

Nízke hladiny vápnika môžu vyvolať nezvyčajný srdcový rytmus. Oznámte svojmu lekárovi, ak pri používaní Parsabivu spozorujete nezvyčajne rýchly tlkot alebo búšenie srdca, ak máte problémy so srdcovým rytmom alebo zlyhaním srdca alebo ak užívate lieky, ktoré spôsobujú problémy so srdcovým rytmom. Ďalšie informácie sú uvedené v časti 4.

Dlhodobé veľmi nízke hladiny PTH môžu mať za následok vznik určitého druhu abnormálnej kostnej štruktúry známej ako adynamická kosť, ktorú možno diagnostikovať iba biopsiou. Vaše hladiny PTH budú počas liečby Parsabivom sledované, a ak sa vám hladiny PTH veľmi znížia, vašu dávku Parsabivu možno znížiť.

Deti a dospievajúci

Nie je známe, či je Parsabiv bezpečný a účinný u detí mladších ako 18 rokov, pretože u týchto pacientov sa neskúmalo.

Iné lieky a Parsabiv

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, predovšetkým cinakalcet alebo všetky iné lieky, ktoré znižujú hladinu vápnika v sére, povedzte to svojmu lekárovi.

Nemáte dostávať Parsabiv spolu s cinakalcetom.

Tehotenstvo a dojčenie

Parsabiv sa neskúšal u tehotných žien. Nie je známe, či môže Parsabiv poškodiť vaše nenarodené dieťa. Oznámte svojmu lekárovi, ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná, alebo ak plánujete otehotnieť počas používania Parsabivu. Vy a váš lekár rozhodnete, či máte používať Parsabiv.

Nie je známe, či Parsabiv prechádza do materského mlieka. Oznámte svojmu lekárovi, ak dojčíte alebo plánujete dojčiť. Váš lekár vám pomôže rozhodnúť sa, či máte prestať dojčiť alebo prestať používať Parsabiv, pričom vezme do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos Parsabivu pre matku.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Parsabiv nemá žiadny alebo má zanedbateľný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Niektoré príznaky nízkych hladín vápnika (ako sú kŕče alebo kŕčovité záchvaty) však môžu ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Parsabivu

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v injekčnej liekovke, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako používať Parsabiv

Odporúčaná začiatková dávka Parsabivu je 5 mg. Podá vám ju lekár alebo zdravotná sestra na konci hemodialyzačnej liečby cez hadičku (linku krvnej sústavy), ktorou ste pripojený k hemodialyzačnému prístroju. Parsabiv bude podávaný 3-krát týždenne. V závislosti od vašej odpovede možno dávku zvýšiť až na 15 mg alebo znížiť na 2,5 mg.

Počas liečby Parsabivom možno budete musieť užívať doplnky vápnika a vitamínu D. Váš lekár sa o tom s vami porozpráva.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavajú u každého.

Ak sa u vás objaví znížená citlivosť alebo mravčenie okolo úst alebo v končatinách, bolesti svalov alebo kŕče a záchvaty (kŕčovité záchvaty), okamžite to oznámte svojmu lekárovi. Môže ísť o príznaky príliš nízkej hladiny vápnika (hypokalcémie).

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- Nevoľnosť
- Vracanie
- Hnačka
- Svalové kŕče
- Nízke hladiny vápnika v krvi bez príznakov

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- Nízke hladiny vápnika v krvi s príznakmi, ako je mravčenie okolo úst alebo v končatinách, bolesti svalov alebo kŕče a záchvaty (kŕčovité záchvaty)
- Vysoké hladiny draslíka v krvi
- Nízke hladiny fosfátov v krvi
- Bolesť hlavy
- Pocit zníženej citlivosti alebo mravčenia
- Zhoršenie srdcového zlyhania
- Poruchy elektrickej aktivity srdca pozorované ako predĺženie intervalu QT na elektrokardiograme
- Nízky krvný tlak
- Bolesť svalov

Boli hlásené alergické reakcie (vrátane anafylaktických reakcií).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v [prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Parsabiv

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na obale po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke (2 °C – 8 °C).

Injekčnú liekovku uchovávajú vo vonkajšom obale na ochranu pred svetlom.

Po vybratí z chladničky:

- Ak je Parsabiv uchovávaný v pôvodnom obale, je stabilný maximálne 7 kumulatívnych dní. Z hľadiska teploty nie sú potrebné žiadne zvláštne požiadavky na uchovávanie.
- Po vybratí z pôvodného obalu je Parsabiv stabilný maximálne 4 hodiny, ak je chránený pred priamym slnečným svetlom.

Nepoužite tento liek, ak spozorujete, že obsahuje častičky alebo zmenil farbu.

Iba na jednorazové použitie.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Parsabiv obsahuje

- Liečivo je etelkalcetid.
Parsabiv 2,5 mg injekčný roztok: Každá injekčná liekovka obsahuje 2,5 mg etelkalcetidu v 0,5 ml roztoku (5 mg/ml).
Parsabiv 5 mg injekčný roztok: Každá injekčná liekovka obsahuje 5 mg etelkalcetidu v 1 ml roztoku (5 mg/ml).
Parsabiv 10 mg injekčný roztok: Každá injekčná liekovka obsahuje 10 mg etelkalcetidu v 2 ml roztoku (5 mg/ml).
- Ďalšie zložky sú chlorid sodný, kyselina jantarová, voda na injekciu, kyselina chlorovodíková a hydroxid sodný.

Ako vyzerá Parsabiv a obsah balenia

Parsabiv je číra a bezfarebná kvapalina.

Parsabiv je injekčný roztok v injekčnej liekovke.

Veľkosť balenia 1, 6, 12 a 42 injekčných liekoviek.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii a výrobca

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgicko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Slovenská republika

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom

Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky:
<http://www.ema.europa.eu>

PRÍLOHA IV
VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA
(ROZHODNUTÍ) O REGISTRÁCI

Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSUR) pre etelkalcetid dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

V kumulatívnom prehľade údajov zo skúseností po uvedení lieku na trh (k 10. novembru 2017) bol zaznamenaný celkový počet 55 hypersenzitívnych reakcií a reakcií v mieste podania infúzie. Z nich bolo sedem prípadov závažných vrátane jedného prípadu so smrteľným následkom. V dvoch z týchto závažných prípadov došlo po podaní prvej dávky etelkalcetidu k anafylaktickej reakcii a opuchu tváre. Na základe dostupných údajov a skutočnosti, že účinná látka je peptid, sa príčinný vzťah medzi hypersenzitívnymi reakciami a etelkalcetidom uznal za pravdepodobný.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia (rozhodnutí) o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre etelkalcetid je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika liekov obsahujúcich etelkalcetid je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii (rozhodnutí o registrácii).