

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

Parsabiv 2,5 mg raztopina za injiciranje
Parsabiv 5 mg raztopina za injiciranje
Parsabiv 10 mg raztopina za injiciranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Parsabiv 2,5 mg raztopina za injiciranje

Ena viala vsebuje 2,5 mg etelkalcetida (v obliki klorida) v 0,5 ml raztopine.
1 ml vsebuje 5 mg etelkalcetida.

Parsabiv 5 mg raztopina za injiciranje

Ena viala vsebuje 5 mg etelkalcetida (v obliki klorida) v 1 ml raztopine.
1 ml vsebuje 5 mg etelkalcetida.

Parsabiv 10 mg raztopina za injiciranje

Ena viala vsebuje 10 mg etelkalcetida (v obliki klorida) v 2 ml raztopine.
1 ml vsebuje 5 mg etelkalcetida.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

Raztopina za injiciranje.

Bistra, brezbarvna raztopina.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Parsabiv je indicirano za zdravljenja sekundarnega hiperparatiroidizma (SHPT) pri odraslih bolnikih s kronično ledvično boleznijo (KLB) na hemodializnem zdravljenju.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni začetni odmerek etelkalcetida je 5 mg v bolusni injekciji 3-krat na teden. Pred uporabo prvega odmerka zdravila Parsabiv, povečanjem odmerka ali ponovno uvedbo po prekinitvi odmerjanja mora biti korigirani kalcij v serumu vsaj na spodnji meji normalnega območja ali nad njo (glejte tudi Prilagoditve odmerka glede na koncentracijo kalcija v serumu). Zdravila Parsabiv se ne sme uporabljati pogosteje kot 3-krat na teden.

Titriranje odmerka

Zdravilo Parsabiv je treba titrirati tako, da so odmerki individualno prilagojeni med 2,5 mg in 15 mg. Odmerek je mogoče povečevati v korakih po 2,5 mg ali 5 mg, vendar ne pogosteje kot na 4 tedne, do največjega odmerka 15 mg 3-krat na teden, tako da je dosežena želena ciljna koncentracija paratiroidnega hormona (PTH).

Prilagoditve odmerka glede na koncentracijo PTH

PTH je treba izmeriti 4 tedne po uvedbi ali prilagoditvi odmerka zdravila Parsabiv ter približno na vsake 1-3 mesece med obdobjem vzdrževalnega zdravljenja. Prilagoditev odmerka je lahko potrebna kadar koli med zdravljenjem, tudi med obdobjem vzdrževalnega zdravljenja.

Če je PTH pod 100 pg/ml (10,6 pmol/l), je treba odmerek zmanjšati ali uporabo zdravila začasno prekiniti. Če se PTH po zmanjšanju odmerka ne vrne na > 100 pg/ml, je treba uporabo prekiniti. Bolnikom, pri katerih je bila uporaba prekinjena, je treba zdravilo Parsabiv ponovno uvesti v manjšem odmerku, ko se PTH vrne na > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) in je korigirani kalcij (cCa) v serumu pred dializo $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l). Če je bil bolnikov nazadnje uporabljeni odmerek 2,5 mg, se lahko zdravilo Parsabiv ponovno uvede v odmerku 2,5 mg, če je PTH > 300 pg/ml (31,8 pmol/l), najnovejši izvid cCa v serumu pred dializo pa $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

Dodatna priporočila v zvezi z obravnavo nizkega kalcija so navedena v spodnji tabeli.

Zdravilo Parsabiv je mogoče uporabiti v terapevtski shemi, ki vključuje vezalce fosfatov in/ali sterole vitamina D, kot je primerno (glejte poglavje 5.1).

Izpuščeni odmerki

V primeru izpuščenega redno načrtovanega hemodializnega zdravljenja morebitnih izpuščenih odmerkov ne nadomeščajte. Zdravilo Parsabiv je treba uporabiti pri naslednjem hemodializnem zdravljenju v enakem odmerku. V primeru izpuščenih odmerkov v obdobju več kot 2 tednov je treba zdravilo Parsabiv uporabiti v odmerku 5 mg (ali 2,5 mg, če je bil to bolnikov zadnji uporabljeni odmerek) in ga titrirati tako, da je dosežena želena koncentracija PTH.

Prilagoditve odmerka glede na koncentracijo kalcija v serumu

Kalcij v serumu je treba izmeriti v 1. tednu po uvedbi ali prilagoditvi odmerka zdravila Parsabiv. Ko je pri bolniku dosežena vzdrževalna faza, je treba korigirani kalcij v serumu meriti na približno vsake 4 tedne. V študijah so celotni kalcij v serumu merili z modularnimi analizatorji družbe Roche. Spodnja meja normalnega območja za korigirani kalcij v serumu je bila 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Drugi laboratorijski testi imajo lahko drugačne meje spodnje vrednosti normalnega območja.

Če se koncentracija korigiranega kalcija v serumu klinično pomembno zniža pod spodnjo mejo normalnega območja in/ali se pojavijo simptomi hipokalcemije, je priporočljivo ukrepati takole:

Vrednost korigiranega kalcija v serumu ali klinični simptomi hipokalcemije*:	Priporočila
< 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) in $\geq 7,5$ mg/dl (1,88 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none">• Če je klinično indicirano:<ul style="list-style-type: none">- uvedite ali povečajte odmerek dodatkov kalcija, vezalcev fosfatov, ki vsebujejo kalcij, in/ali sterolov vitamina D.- povečajte koncentracijo kalcija v dializatu.- razmislite o zmanjšanju odmerka zdravila Parsabiv.

Vrednost korigiranega kalcija v serumu ali klinični simptomi hipokalciemije*:	Priporočila
< 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) ali simptomi hipokalciemije	<ul style="list-style-type: none"> • Prenehajte uporabljati zdravilo Parsabiv, dokler ni koncentracija korigiranega kalcija v serumu $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l) in dokler simptomi hipokalciemije (če so prisotni) ne minejo. • Če je klinično indicirano: <ul style="list-style-type: none"> - uvedite ali povečajte odmerek dodatkov kalcija, vezalcev fosfatov, ki vsebujejo kalcij, in/ali sterolov vitamina D. - povečajte koncentracijo kalcija v dializatu. • Ponovno uvedite zdravilo Parsabiv v odmerku, ki je 5 mg manjši od zadnjega uporabljenega odmerka. Če je bil bolnikov zadnji uporabljeni odmerek 2,5 mg ali 5 mg, zdravilo znova uvedite v odmerku 2,5 mg, ko je koncentracija korigiranega kalcija v serumu $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l) in so simptomi hipokalciemije (če so bili prisotni) minili.

* Celotni kalcij v serumu so merili z modularnim analizatorjem družbe Roche. Pri koncentraciji albumina $< 4,0$ g/dl je cCa (mg/dl) = celotni Ca (mg/dl) + (4 - albumin [g/dl])*0,8.

Prehod s cinakalceta na zdravilo Parsabiv

Zdravila Parsabiv se bolnikom ne sme uvesti prej kot 7 dni po zadnjem odmerku cinakalceta in dokler ni korigirani kalcij v serumu vsaj na spodnji meji normalnega območja ali nad njo (glejte poglavje 5.1).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost etelkalcetida pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, še nista dokazani. Podatkov ni na voljo.

Starostniki

Priporočila za odmerjanje so pri starejših bolnikih enaka kot pri odraslih bolnikih.

Način uporabe

Zdravila Parsabiv se ne sme redčiti.

Parenteralna zdravila je treba pred uporabo vizualno pregledati in se prepričati, da ne vsebujejo delcev in da niso spremenjene barve.

Zdravilo Parsabiv se daje v venko linijo dializnega obtoka na koncu hemodializnega zdravljenja med izpiranjem ali intravensko po izpiranju. Če je zdravilo uporabljeno med izpiranjem, je treba po injiciranju dati vsaj 150 ml raztopine za izpiranje. Če je izpiranje končano in zdravila Parsabiv niste uporabili, je zdravilo mogoče dati intravensko in slediti mora vsaj 10 ml fiziološke raztopine za izpiranje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Zdravila Parsabiv se ne sme uvesti, če je korigirani kalcij v serumu nižji od spodnje meje normalnega območja (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Hipokalciemija

Zdravljenja z zdravilom Parsabiv se ne sme uvesti, če ima bolnik korigirani kalcij v serumu nižji od spodnje meje normalnega območja (glejte poglavje 4.3).

Med možnimi znaki hipokalciemije so parestezije, mialgije, spazmi mišic in konvulzije.

Ker etelkalcetid znižuje kalcij v serumu, je treba bolnikom naročiti, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo simptomi hipokalciemije. Poleg tega je treba bolnike kontrolirati glede pojava hipokalciemije (glejte poglavje 4.2). Koncentracije kalcija v serumu je treba izmeriti pred uvedbo zdravila Parsabiv, v 1. tednu po uvedbi ali prilagoditvi odmerka in na vsake 4 tedne med zdravljenjem. Če se pojavi klinično pomembno znižanje koncentracije korigiranega kalcija v serumu, je treba uporabiti ukrepe za zvišanje koncentracije kalcija v serumu (glejte poglavje 4.2).

Ventrikularne aritmije in podaljšanje intervala QT zaradi hipokalciemije

Znižanje kalcija v serumu lahko podaljša interval QT in povzroči ventrikularne aritmije (glejte poglavje 4.8). Med zdravljenjem z zdravilom Parsabiv je treba koncentracijo kalcija v serumu skrbno kontrolirati pri bolnikih s sindromom prirojenega dolgega intervala QT, anamnezo predhodnega podaljšanja intervala QT, družinsko anamnezo sindroma dolgega intervala QT ali nenadne srčne smrti ter z drugimi motnjami, ki povečujejo nagnjenost k podaljšanju intervala QT in ventrikularnim aritmijam.

Konvulzije

Bistveno znižanje koncentracije kalcija v serumu lahko zniža prag za konvulzije. Bolnikom z anamnezo konvulzivnih motenj je treba med zdravljenjem z zdravilom Parsabiv skrbno kontrolirati koncentracijo kalcija v serumu.

Poslabšanje srčnega popuščanja

Bistveno znižanje koncentracije kalcija v serumu lahko spremljajo zmanjšana zmogljivost miokarda, hipotenzija in kongestivno srčno popuščanje. Bolnikom z anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja je treba med zdravljenjem z zdravilom Parsabiv, ki ga lahko spremlja znižana koncentracija kalcija v serumu, skrbno kontrolirati koncentracijo kalcija v serumu (glejte poglavje 4.2).

Sočasna uporaba z drugimi zdravili

Zdravilo Parsabiv je treba previdno uporabljati pri bolnikih, če prejemajo kakšna druga zdravila, za katera je znano, da znižujejo kalcij v serumu. Natančno kontrolirajte kalcij v serumu (glejte poglavje 4.5).

Bolniki, ki prejemajo zdravilo Parsabiv, ne smejo dobiti cinakalceta. Njuna sočasna uporaba lahko povzroči hudo hipokalciemijo.

Adinamična kostna bolezen

Adinamična kostna bolezen se lahko pojavi, če je koncentracija PTH kronično zavrta pod 100 pg/ml. Če se koncentracija PTH zniža pod priporočeno ciljno območje, je treba odmerek sterolov vitamina D in/ali zdravila Parsabiv zmanjšati ali zdravljenje prekiniti. Po prekinitvi je mogoče zdravljenje znova uvesti v manjšem odmerku, da se ohrani koncentracija PTH v ciljnem območju (glejte poglavje 4.2).

Imunogenost

V kliničnih študijah je imelo 7,1 % bolnikov s SHPT, zdravljenih z zdravilom Parsabiv do 6 mesecev, pozitiven izvid preiskave za vezavna protitelesa. 80,3 % teh bolnikov je imelo protitelesa že prej. Ugotovili niso nobenih znakov spremenjenega farmakokinetičnega profila, kliničnega odziva ali varnostnih značilnosti, povezanih z že prej obstoječimi ali novonastalimi protitelesi proti etelkalcetidu. V primeru suma na nastajanje protiteles proti etelkalcetidu s klinično pomembnim učinkom se obrnite na imetnika dovoljenja za promet z zdravilom za dogovor o testiranju protiteles. Kontaktni podatki so navedeni v poglavju 6 navodila za uporabo.

Pomožna snov z znanim učinkom:

Zdravilo Parsabiv vsebuje manj kot 1 mmol natrija na vialo, to pomeni, da je praktično brez natrija.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Ni znano, da bi obstajalo tveganje za farmakokinetično medsebojno delovanje z etelkalcetidom.

Etelkalcetid *in vitro* ni zavrl ali induciral encimov CYP450 in sam ni bil substrat presnove z encimi CYP450. Etelkalcetid *in vitro* ni bil substrat iztočnih in privzemnih transportnih beljakovin ter ni zaviral običajnih transportnih beljakovin.

Sočasna uporaba drugih zdravil, ki zmanjšujejo koncentracijo kalcija v serumu, in zdravila Parsabiv lahko poveča tveganje za hipokalciemijo (glejte poglavje 4.4). Bolniki, ki prejemajo zdravilo Parsabiv, ne smejo dobiti cinakalceta (glejte poglavje 4.4).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi etelkalcetida pri nosečnicah ni oziroma so omejeni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Iz previdnostnih razlogov se je med nosečnostjo uporabi zdravila Parsabiv bolje izogibati.

Dojenje

Ni znano, ali se etelkalcetid izloča v materino mleko. Razpoložljivi podatki pri podganah kažejo na izločanje etelkalcetida v mleko (glejte poglavje 5.3).

Tveganja za dojene novorojence/dojenčke ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prekinitvijo/prenehanjem zdravljenja z zdravilom Parsabiv, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

Plodnost

Podatkov o vplivu etelkalcetida na plodnost pri človeku ni. Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo Parsabiv nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Toda določene možne posledice hipokalciemije lahko poslabšajo sposobnost vožnje in upravljanja strojev (glejte poglavje 4.4).

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnih značilnosti

Zelo pogosti neželeni učinki med uporabo zdravila Parsabiv so znižanje kalcija v krvi, spazmi mišic, driska, navzea in bruhanje. Pri večini bolnikov so bili blagi do zmerni in prehodni. Vzroki za prenehanje zdravljenja zaradi neželenih učinkov so bili v glavnem nizka koncentracija kalcija v krvi, navzea in bruhanje.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

Neželeni učinki so navedeni spodaj upoštevaje naslednji dogovor: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti (od $\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni (od $\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki (od $\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$).

Preglednica 1. Neželeni učinki iz kontroliranih kliničnih študij in iz obdobja trženja zdravila

Organski sistem po MedDRA	Kategorija pogostnosti	Neželeni učinki
Bolezni imunskega sistema	Neznana	preobčutljivostne reakcije (vključno z anafilaksijo)
Presnovne in prehranske motnje	Zelo pogosti	znižanje kalcija v krvi ^{1,4}
	Pogosti	hipokalcemija ^{1,5} hiperkaliemija ² hipofosfatemija
Bolezni živčevja	Pogosti	glavobol parestezije ³
Srčne bolezni	Pogosti	poslabšanje srčnega popuščanja ¹ podaljšanje intervala QT ¹
Žilne bolezni	Pogosti	hipotenzija
Bolezni prebavil	Zelo pogosti	navzea bruhanje driska
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	Zelo pogosti	spazmi mišic
	Pogosti	mialgija

¹ Glejte podpoglavje Opis izbranih neželenih učinkov.

² Hiperkaliemija vključuje prednostna izraza hiperkaliemija in zvišanje kalija v krvi.

³ Parestezije vključujejo prednostna izraza parestezije in hipestezija.

⁴ Asimptomatsko znižanje kalcija pod 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) ali klinično pomembno asimptomatsko znižanje cCa v serumu med 7,5 in $< 8,3$ mg/dl (1,88 in $< 2,08$ mmol/l) (ki je zahtevalo zdravniško ukrepanje).

⁵ Simptomatsko znižanje serumskega cCa $< 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

Opis izbranih neželenih učinkov

Hipokalcemija

Večina dogodkov z asimptomatskim znižanjem kalcija v krvi in simptomatska hipokalcemija so bili blagi ali zmerni. V kombiniranih s placebom kontroliranih študijah je bil med bolniki, ki so prejeli zdravilo Parsabiv, v primerjavi s prejemniki placeba večji delež vsaj enega pojava vrednosti cCa v serumu $< 7,0$ mg/dl (1,75 mmol/l) (7,6 % zdravilo Parsabiv, 3,1 % placebo), $< 7,5$ mg/dl (1,88 mmol/l) (27,1 % zdravilo Parsabiv, 5,5 % placebo) in $< 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l) (78,6 % zdravilo Parsabiv, 19,4 % placebo). V teh študijah je zaradi neželenega učinka nizkega kalcija v serumu zdravljenje prenehalo 1 % prejemnikov zdravila Parsabiv in 0 % prejemnikov placeba. Za dodatne informacije o možnih manifestacijah hipokalcemije in o kontrolah kalcija v serumu glejte poglavji 4.4 in 4.2.

Podaljšanje intervala QTc zaradi hipokalciemije

V kombiniranih s placebom kontroliranih študijah je bil med bolniki, ki so prejeli zdravilo Parsabiv, v primerjavi s prejemniki placeba večji delež takšnih, pri katerih je prišlo do največjega podaljšanja intervala QTcF v primerjavi z izhodiščem za > 60 msec (1,2 % zdravilo Parsabiv, 0 % placebo). Incidenca največjega poizhodiščnega predializnega QTcF > 500 msec je bila med prejemniki zdravila Parsabiv 4,8 % in med prejemniki placeba 1,9 %.

Poslabšanje srčnega popuščanja

V kombiniranih s placebom kontroliranih študijah je bila incidenca presojenih dogodkov kroničnega srčnega popuščanja, ki so zahtevali sprejem v bolnišnico, 2,2 % med prejemniki zdravila Parsabiv in 1,2 % med prejemniki placeba.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Preveliko odmerjanje etelkalcetida lahko povzroči hipokalciemijo s kliničnimi simptomi ali brez njih in lahko zahteva zdravljenje. V primeru prevelikega odmerjanja je treba kontrolirati kalcij v serumu, bolnike je treba nadzorovati glede simptomov hipokalciemije (glejte poglavje 4.4) in treba je ustrezno ukrepati (glejte poglavje 4.2). Zdravilo Parsabiv se sicer odstrani z dializo, vendar hemodialize niso raziskali kot načina za zdravljenje prevelikega odmerjanja. V kliničnih preskušanjih so pri bolnikih, zdravljenih s hemodializo, varno uporabili enkratne odmerke do 60 mg in večkratne odmerke od 22,5 mg 3-krat na teden ob koncu dialize.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: Zdravila za uravnavanje homeostaze kalcija, paratiroideo zavirajoče učinkovine, oznaka ATC: H05BX04

Mehanizem delovanja

Glavni regulator izločanja PTH so receptorji, ki zaznavajo kalcij, na površini glavnih celic obščitnic. Etelkalcetid je sintetični peptidni kalcimimetik, ki s svojo vezavo in aktivacijo receptorjev, ki zaznavajo kalcij, zmanjšuje izločanje PTH iz obščitnic. Znižanje PTH spremlja sočasno znižanje koncentracije kalcija in fosfata v serumu.

Farmakodinamični učinki

Po enkratnem intravenskem bolusu 5 mg etelkalcetida se je koncentracija PTH hitro znižala v 30 minutah po odmerku in je bila maksimalno zmanjšana 1 uro, preden se je vrnila na izhodiščno raven. Izrazitost in trajanje znižanja PTH sta se s povečevanjem odmerka povečevala. Znižanje koncentracije PTH je pri hemodializnih bolnikih koreliralo s koncentracijo etelkalcetida v plazmi. Vpliv znižanja koncentracije PTH se je ohranil med celotnim 6-mesečnim obdobjem uporabe, če je bil etelkalcetid uporabljan v intravenskem bolusu 3-krat na teden.

Klinična učinkovitost in varnost

S placebo kontrolirane študije

Pri bolnikih s KLB in SHPT, zdravljenih s hemodializo 3-krat na teden, so izvedli dve 6-mesečni, dvojno slepi, s placebo kontrolirani klinični študiji (n = 1.023). Bolniki so prejeli zdravilo Parsabiv ali placebo v začetnem odmerku 5 mg 3-krat na teden ob koncu hemodialize, odmerek pa so jim vsake 4 tedne do 17. tedna titrirali do največjega odmerka 15 mg 3-krat na teden, da je bila dosežena ciljna koncentracija PTH ≤ 300 pg/ml. Mediani povprečni tedenski odmerek zdravila Parsabiv med obdobjem ocenjevanja učinkovitosti (OOU) je bil 20,4 mg (6,8 mg na eno uporabo). Bolniki, ki so imeli ob presejanju nižjo koncentracijo PTH, so praviloma potrebovali manjše odmerke (mediani povprečni tedenski odmerki so bili: 15,0 mg pri bolnikih, ki so imeli PTH ob presejanju < 600 pg/ml, 21,4 mg za tiste s 600 do ≤ 1.000 pg/ml in 27,1 mg za tiste z > 1.000 pg/ml). Bolnike so vzdrževali na koncentraciji kalcija v dializatu $\geq 2,25$ meq/l.

Primarni opazovani dogodek v obeh študijah je bil delež bolnikov z > 30 % znižanjem PTH v primerjavi z izhodiščem med OOU (OOU je bilo opredeljeno kot obdobje od 20. do vključno 27. tedna). Sekundarni opazovani dogodki so bili delež bolnikov s povprečnim PTH ≤ 300 pg/ml med OOU ter odstotek spremembe PTH, serumskega cCa, fosfata in zmnožka kalcija in fosfata (Ca x P) med OOU v primerjavi z izhodiščem.

Demografske in izhodiščne značilnosti med skupinama so bile v obeh študijah podobne. Povprečna starost bolnikov v obeh študijah je bila 58,2 leta (razpon: od 21 do 93). Povprečna (std. napaka) izhodiščna koncentracija PTH v teh 2 študijah je bila 846,9 (21,8) pg/ml med bolniki, ki so prejeli zdravilo Parsabiv, in 835,9 (21,0) pg/ml med bolniki, ki so prejeli placebo. Približno 21 % preiskovancev v obeh študijah je imelo izhodiščno PTH > 1.000 pg/ml. Povprečno trajanje hemodialize pred vključitvijo v študijo je bilo 5,4 let in 68 % bolnikov je ob vključitvi v študijo prejelo sterole vitamina D, 83 % pa jih je prejelo vezalce fosfatov.

Obe študiji sta dokazali, da zdravilo Parsabiv zniža PTH ob hkratnem znižanju kalcija, fosfata in Ca x P. Rezultati vseh primarnih in sekundarnih opazovanih dogodkov so bili statistično značilni in so se med obema študijama ujemali, kot prikazuje preglednica 2.

Preglednica 2: Vpliv zdravila Parsabiv na PTH, korigirani kalcij v serumu, fosfat in Ca x P v 6-mesečnih, s placebo kontroliranih študijah

	Študija 1		Študija 2	
	Zdravilo Parsabiv (n = 254)	Placebo (n = 254)	Zdravilo Parsabiv (n = 255)	Placebo (n = 260)
PTH				
Bolniki z > 30 % znižanjem PTH med OOU, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
Bolniki z ≤ 300 pg/ml PTH med OOU, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
Povprečni odstotek spremembe med OOU, % (std. napaka)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)
Korigirani kalcij v serumu				
Povprečni odstotek spremembe med OOU, % (std. napaka)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Fosfat				
Povprečni odstotek spremembe med OOU, % (std. napaka)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)
Ca x P				
Povprečni odstotek spremembe med OOU, % (std. napaka)	-14,34 (2,06) ^a	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) ^a	-1,06 (1,42)

^a p < 0,001 v primerjavi s placebo

^b p = 0,003 v primerjavi s placebo

Zdravilo Parsabiv je znižalo PTH ne glede na izhodiščni PTH ali trajanje dialize in ne glede na to, ali so bolniki prejeli sterole vitamina D ali ne. Bolniki, ki so imeli ob presejanju nižjo koncentracijo PTH, so imeli večjo verjetnost, da med OOU dosežejo $PTH \leq 300$ pg/ml.

Zdravilo Parsabiv je ob koncu študije (27. teden) v primerjavi s placebom znižalo označevalce kostne presnove (za kosti specifično alkalno fosfatazo in kolagenski c-telopeptid tipa I) in fibroblastni rastni faktor 23 (eksplorativna opazovana dogodka).

Z učinkovino kontrolirana študija

V 6-mesečni, dvojno slepi, z učinkovino kontrolirani študiji so primerjali učinkovitost in varnost zdravila Parsabiv s cinakalcetom pri 683 bolnikih s KLB in SHPT, zdravljenih s hemodializo. Odmerna shema zdravila Parsabiv je bila podobna kot v študijah, kontroliranih s placebom (začetni odmerek 5 mg, odmerek pa so vsake 4 tedne titrirali v korakih po 2,5 mg ali 5 mg, do največjega odmerka 15 mg 3-krat na teden). Začetni odmerek cinakalceta je bil 30 mg na dan, titriran na 4 tedne v korakih po 30 mg, ali 60 mg za zadnje večanje odmerka do največjega odmerka 180 mg na dan v skladu z navodili za predpisovanje cinakalceta. Mediana povprečni tedenski odmerek zdravila Parsabiv med OOU je bil 15,0 mg (5,0 mg na posamezno uporabo) in cinakalceta 360,0 mg (51,4 mg na posamezno uporabo). Primarni opazovani dogodek je bila neinferiornost glede deleža bolnikov, ki so med OOU (20. do 27. teden) dosegli > 30 % znižanje povprečnega PTH v primerjavi z izhodiščem. Ključni sekundarni opazovani dogodki so bili delež bolnikov, ki so med OOU dosegli > 50 % znižanje povprečnega PTH v primerjavi z izhodiščem, delež bolnikov, ki so med OOU dosegli > 30 % znižanje povprečnega PTH v primerjavi z izhodiščem, in povprečno število dni bruhanja ali navzee na teden v prvih 8 tednih, z zaporednim testiranjem za superiornost. Povprečna (std. napaka) izhodiščna koncentracija PTH je bila v skupini z zdravilom Parsabiv 1.092,12 (33,8) pg/ml in v skupini s cinakalcetom 1.138,71 (38,2) pg/ml. Demografske in druge izhodiščne značilnosti so bile podobne kot v študijah, kontroliranih s placebom.

Zdravilo Parsabiv je bilo neinferiorno cinakalcetu za primarni opazovani dogodek. Ob tem je bilo superiorno cinakalcetu za sekundarna opazovana dogodka deleža bolnikov, ki so med OOU dosegli > 30 % znižanje povprečnega PTH v primerjavi z izhodiščem (68,2 % zdravilo Parsabiv, 57,7 % cinakalcet, $p = 0,004$) ter deleža bolnikov, ki so med OOU dosegli > 50 % znižanje povprečnega PTH v primerjavi z izhodiščem (52,4 % zdravilo Parsabiv, 40,2 % cinakalcet, $p = 0,001$). Med skupinama ni bilo statistično značilne razlike pri sekundarnem opazovanem dogodku, ki je ocenjeval povprečno število dni bruhanja ali navzee na teden v prvih 8 tednih.

"Študija prehoda"

Rezultati študije, ki je ocenjevala spremembo koncentracije korigiranega kalcija v serumu po prehodu bolnikov s cinakalceta na zdravilo Parsabiv, so pokazali, da je mogoče zdravljenje z zdravilom Parsabiv v začetnem odmerku 5 mg varno uvesti 7 dni po prenehanju uporabe cinakalceta, če je bil korigirani kalcij v serumu $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

Odprta podaljšana študija

Izvedena je bila 52-tedenska podaljšana študija zgoraj omenjenih s placebom kontroliranih študij in študije "prehoda". Podaljšana študija je imela eno samo skupino in je bila izvedena za ugotavljanje dolgoročne varnosti in učinkovitosti zdravila Parsabiv pri 891 bolnikih s KLB in SHPT na hemodializi. Vsi preiskovanci so prejeli zdravilo Parsabiv v začetnem odmerku 5 mg 3-krat na teden. Odmerek zdravila Parsabiv so lahko titrirali 5., 9., 17., 25., 33., 41. in 49. teden do največjega odmerka 15 mg, da so dosegli ciljno koncentracijo $PTH \leq 300$ pg/ml ob hkratnem vzdrževanju koncentracije cCa v serumu.

Po koncu 52 tednov ni bilo pri zdravlilu Parsabiv nobenih novih izsledkov o varnosti in dokazano je bilo ohranjanje terapevtskega učinka, kot je razvidno iz znižanja PTH pred dializo za > 30 % v primerjavi z izhodiščem pri 2/3 bolnikov. Poleg tega je zdravlilo Parsabiv znižalo PTH pred dializo na ≤ 300 pg/ml pri več kot 50 % bolnikov ter je znižalo povprečni PTH, cCa, cCa x P in fosfat v primerjavi z izhodiščem.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravlilom Parsabiv za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje hiperparatiroidizma (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Porazdelitev

V populacijskem farmakokinetičnem modelu je bil volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 796 l. Etelkalcetid je pretežno vezan na plazemski albumin z reverzibilno kovalentno vezavo. Nevalentna vezava etelkalcetida na beljakovine v plazmi je majhna, frakcijsko nevezano razmerje je 0,53. Razmerje koncentracije [¹⁴C]-etelkalcetida med krvjo in plazmo je približno 0,6.

Biotransformacija

Etelkalcetid se ne presnavlja z encimi CYP450. V krvi se transformira z reverzibilno disulfidno izmenjavo z endogenimi tioli, tako da pretežno nastane konjugat z albuminom v serumu. Izpostavljenost biotransformiranim produktom v plazmi je bila približno 5-krat večja od izpostavljenosti etelkalcetidu in njihov koncentracijsko-časovni potek je bil vzporeden tistemu pri etelkalcetidu. Glavni produkt biotransformacije (vezan na albumin) je bil *in vitro* minimalno aktiven.

Izločanje

Po intravenski uporabi ob koncu hemodialize 3-krat na teden je bil učinkovit razpolovni čas od 3 do 5 dni. Etelkalcetid se pri osebah z normalnim delovanjem ledvic hitro odstrani, pri bolnikih s KLB, ki potrebujejo hemodializo, pa se je pretežno izločil s hemodializo. Etelkalcetid se je učinkovito odstranil s hemodializnim očistkom 7,66 l/uro. Po uporabi enkratnega odmerka radioaktivno označenega etelkalcetida pri bolnikih s KLB in SHPT, zdravljenih s hemodializo, se je v 175 dneh zbiranja približno 60 % uporabljenega [¹⁴C]-etelkalcetida pojavilo v dializatu in približno 7 % v urinu in blatu skupaj. Interindividualna variabilnost sistemskega očistka v populaciji bolnikov je približno 70 %.

Linearnost/nelinearnost

Farmakokinetika etelkalcetida je linearna in se pri bolnikih s KLB in sekundarnim HPT, zdravljenih s hemodializo, po enkratnem (od 5 do 60 mg) in večkratnih intravenskih odmerkih (od 2,5 do 20 mg) sčasoma ne spreminja. Po intravenski uporabi pri bolnikih s KLB ob koncu vsake 3- do 4-urne hemodialize 3-krat na teden je koncentracija etelkalcetida v plazmi dosegla skoraj stanje dinamičnega ravnovesja po 4 tednih in opaženo razmerje kopičenja je bilo od 2- do 3-kratno.

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago do hudo okvaro ledvic niso izvedli specifičnih farmakokinetičnih študij etelkalcetida. Farmakokinetiko etelkalcetida so opredelili pri bolnikih s KLB, zdravljenih s hemodializo. Etelkalcetid je namenjen bolnikom s KLB, zdravljenih s hemodializo.

Okvara jeter

Specifičnih študij pri bolnikih z okvaro jeter ni bilo.

Telesna masa, spol, starost, rasa

Pri proučenih odraslih bolnikih niso opazili nobenih farmakokinetičnih razlik, ki bi bile povezane s telesno maso, spolom, starostjo ali raso.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

V študijah na živalih so ob klinični ravni izpostavljenosti opazili pričakovani farmakološki učinek, znižanje PTH in kalcija v krvi. Ob klinični ravni izpostavljenosti so opazili znižanje kalcija v serumu s spremljajočim tremorjem, konvulzijami in s stresom povezanimi spremembami. Vsi učinki so bili po prenehanju dajanja zdravila reverzibilni.

Etelkalcetid je bil mutagen pri nekaterih sevih bakterij (Ames), niti *in vitro* niti *in vivo* pa ni bil genotoksičen v preskusih genotoksičnosti pri sesalcih, zato ne velja za genotoksičnega za človeka. V študijah kancerogenosti na miših in podganah ni bilo z etelkalcetidom povezanih tumorjev pri odmerkih do 0,4-kratnika klinične izpostavljenosti.

Etelkalcetid ni vplival na plodnost samcev ali samic, če je bil pri podganah uporabljen v izpostavljenostih, ki so bile do 1,8-krat večje od klinične izpostavljenosti pri bolnikih, zdravljenih s 15 mg etelkalcetida 3-krat na teden.

Pri podganah in kuncih etelkalcetid ni vplival na embrio-fetalni razvoj ob izpostavljenosti, ki je bila 1,8- do 4,3-kratnik klinične izpostavljenosti, med obdobjem organogeneze. V študiji pre- in postnatalnega razvoja na podganah so ugotovili minimalno povečanje perinatalne umrljivosti mladičev, zapozneno parturicijo in prehodno upočasnitev postnatalne rasti v povezavi z maternalnimi toksičnimi učinki hipokalcemije, tremorja in zmanjšanja telesne mase in uživanja hrane ob 1,8-kratniku klinične izpostavljenosti.

Študije na podganah so pokazale, da se [¹⁴C]-etelkalcetid izloča v mleku v koncentraciji, podobni koncentraciji v plazmi.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Natrijev klorid
Jantarna kislina
Voda za injekcije
Klorovodikova kislina (za prilagoditev pH)
Natrijev hidroksid (za prilagoditev pH)

6.2 Inkompatibilnosti

Zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili.

6.3 Rok uporabnosti

4 leta

Po odstranitvi iz hladilnika:

- Zdravilo Parsabiv je stabilno največ 7 dni skupaj, če je shranjeno v originalni škatli. Posebnih zahtev glede temperature med shranjevanjem ni.
- Potem ko zdravilo Parsabiv vzamete iz originalne škatle, je stabilno največ 4 ure, če je zaščiteno pred neposredno sončno svetlobo.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Parsabiv 2,5 mg raztopina za injiciranje

Viala (iz stekla tipa I) za enkratno uporabo z zamaškom (elastomeren, laminiran s fluoropolimerom) in aluminijem tesnilom s snemnim zaščitnim pokrovčkom. Ena viala vsebuje 0,5 ml raztopine za injiciranje.

Parsabiv 5 mg raztopina za injiciranje

Viala (iz stekla tipa I) za enkratno uporabo z zamaškom (elastomeren, laminiran s fluoropolimerom) in aluminijem tesnilom s snemnim zaščitnim pokrovčkom. Ena viala vsebuje 1 ml raztopine za injiciranje.

Parsabiv 10 mg raztopina za injiciranje

Viala (iz stekla tipa I) za enkratno uporabo z zamaškom (elastomeren, laminiran s fluoropolimerom) in aluminijem tesnilom s snemnim zaščitnim pokrovčkom. Ena viala vsebuje 2 ml raztopine za injiciranje.

Velikosti pakiranj z 1, 6, 12 in 42 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Parsabiv 2,5 mg raztopina za injiciranje

EU/1/16/1142/001 - 1 viala

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

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

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

Parsabiv 5 mg raztopina za injiciranje

EU/1/16/1142/005 - 1 viala

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

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

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

Parsabiv 10 mg raztopina za injiciranje

EU/1/16/1142/009 - 1 viala

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

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

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 11. november 2016

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

PRILOGA II

- A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nizozemska

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Belgija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Parsabiv 2,5 mg raztopina za injiciranje
etelkalcetid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 2,5 mg etelkalcetida (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev klorid, jantarna kislina, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala (0,5 ml)

6 vial (0,5 ml)

12 vial (0,5 ml)

42 vial (0,5 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za intravensko uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Parsabiv 2,5 mg raztopina za injiciranje
etelkalcetid
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

0,5 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Parsabiv 5 mg raztopina za injiciranje
etelkalcetid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 5 mg etelkalcetida (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev klorid, jantarna kislina, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala (1 ml)

6 vial (1 ml)

12 vial (1 ml)

42 vial (1 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za intravensko uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**15. NAVODILA ZA UPORABO****16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Parsabiv 5 mg raztopina za injiciranje
etelkalcetid
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

1 ml

6. DRUGI PODATKI

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Parsabiv 10 mg raztopina za injiciranje
etelkalcetid

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena viala vsebuje 10 mg etelkalcetida (v obliki klorida).

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Natrijev klorid, jantarna kislina, voda za injekcije, klorovodikova kislina, natrijev hidroksid.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

raztopina za injiciranje

1 viala (2 ml)

6 vial (2 ml)

12 vial (2 ml)

42 vial (2 ml)

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

Za intravensko uporabo.

Samo za enkratno uporabo.

6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna.

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH
OVOJNINAH**

NALEPKA NA VIALI

1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE

Parsabiv 10 mg raztopina za injiciranje
etelkalcetid
i.v.

2. POSTOPEK UPORABE

3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

4. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT

2 ml

6. DRUGI PODATKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Parsabiv 2,5 mg raztopina za injiciranje Parsabiv 5 mg raztopina za injiciranje Parsabiv 10 mg raztopina za injiciranje etelkalcetid

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Parsabiv in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Parsabiv
3. Kako uporabljati zdravilo Parsabiv
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Parsabiv
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Parsabiv in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Parsabiv vsebuje zdravilno učinkovino etelkalcetid, ki znižuje raven paratiroidnega hormona, imenovanega tudi PTH.

Zdravilo Parsabiv uporabljamo za zdravljenje sekundarnega hiperparatiroidizma pri bolnikih z resno boleznijo ledvic, ki potrebujejo hemodializo za odstranjevanje odpadnih snovi iz krvi.

Pri sekundarnem hiperparatiroidizmu obščitnične žleze (štiri majhne žleze v vratu) izdelujejo preveč hormona PTH. "Sekundarni" pomeni, da hiperparatiroidizem povzroča neka druga bolezen, npr. bolezen ledvic. Sekundarni hiperparatiroidizem lahko povzroči izgubljanje kalcija iz kosti, posledice pa so lahko bolečine v kosteh in zlomi kosti ter težave s krvjo in srčnimi žilami. Z uravnavanjem ravni PTH, zdravilo Parsabiv pomaga uravnavati raven kalcija in fosfata v telesu.

2. Kaj morate vedeti, preden boste uporabili zdravilo Parsabiv

Ne uporabljajte zdravila Parsabiv, če ste alergični na etelkalcetid ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Ne uporabljajte zdravila Parsabiv, če imate zelo nizko koncentracijo kalcija v krvi. Zdravnik vam bo kontroliral koncentracijo kalcija v krvi.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Preden boste dobili zdravilo Parsabiv, morate svojemu zdravniku povedati, če imate ali ste kdaj imeli:

- težave s srcem, na primer srčno popuščanje ali motnje srčnega ritma (aritmije),
- konvulzije (napade krčev, podobne epileptičnim).

Zdravilo Parsabiv zniža koncentracijo kalcija. Zdravniku morate povedati, če se vam med zdravljenjem z zdravilom Parsabiv pojavijo spazmi, trzanje ali krči v mišicah, omrtvičenost ali mravljinčenje v prstih rok ali nog ali okrog ust ali napadi krčev (konvulzije), zmedenost ali izguba zavesti.

Nizka koncentracija kalcija lahko povzroči motnje srčnega ritma. Zdravniku morate povedati, če se vam pojavi nenavadno hitro ali močno bitje srca, če imate motnje srčnega ritma ali srčno popuščanje, ali če med zdravljenjem z zdravilom Parsabiv jemljete kakšna zdravila, ki lahko povzročijo težave s srčnim ritmom. Za dodatne informacije glejte poglavje 4.

Zelo nizka koncentracija PTH, ki traja dolgo časa, lahko povzroči posebno vrsto nenormalne zgradbe kosti; to motnjo imenujemo adinamična kostna bolezen, diagnosticirati pa jo je mogoče le z biopsijo. Koncentracijo PTH vam bodo med zdravljenjem z zdravilom Parsabiv kontrolirali; če se bo koncentracija PTH zelo znižala, vam bodo morda zmanjšali odmerek zdravila Parsabiv.

Otroci in mladostniki

Ni znano, ali je zdravilo Parsabiv varno in učinkovito pri otrocih, mlajših od 18 let, ker pri teh bolnikih ni raziskano.

Druga zdravila in zdravilo Parsabiv

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali, ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, še zlasti cinakalcet ali katera koli druga zdravila, ki znižujejo kalcij v serumu.

Zdravila Parsabiv ne smete dobiti skupaj s cinakalcetom.

Nosečnost in dojenje

Zdravilo Parsabiv ni preizkušeno pri nosečnicah. Ni znano, ali lahko zdravilo Parsabiv škoduje nerojenemu otroku. Zdravniku morate povedati, če ste noseči, če menite, da ste noseči, ali če med zdravljenjem z zdravilom Parsabiv načrtujete zanositev. Skupaj z zdravnikom bosta presodila, ali naj uporabljate zdravilo Parsabiv.

Ni znano, ali lahko zdravilo Parsabiv prehaja v materino mleko. Zdravniku morate povedati, če dojite ali če nameravate dojiti. Zdravnik vam bo pomagal pri odločitvi, ali naj nehate dojiti ali naj nehate uporabljati zdravilo Parsabiv, ob upoštevanju prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja z zdravilom Parsabiv za vas.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Zdravilo Parsabiv nima vpliva ali ima zanemarljiv vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Toda nekateri simptomi nizke koncentracije kalcija (na primer napadi krčev ali konvulzije) lahko prizadenejo vašo sposobnost za upravljanje vozil in strojev.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Parsabiv

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na vialo; to pomeni, da je praktično "brez natrija".

3. Kako uporabljati zdravilo Parsabiv

Priporočeni začetni odmerek zdravila Parsabiv je 5 mg. Dal vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra na koncu hemodialize, in sicer po cevki, s katero ste povezani z napravo za hemodializo. Zdravilo Parsabiv boste dobivali 3-krat na teden. Odmerek je mogoče povečati do 15 mg ali ga zmanjšati do 2,5 mg, odvisno od vašega odziva.

Med zdravljenjem z zdravilom Parsabiv boste morda morali jemati dodatke kalcija in vitamina D. Zdravnik se bo o tem pogovoril z vami.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Zdravniku morate nemudoma povedati, če se vam začnejo pojavljati omrtvičenost ali mravljinčenje okrog ust ali v udih, bolečine ali krči v mišicah, ali napadi krčev (konvulzije). Ti znaki lahko pomenijo, da imate prenizko koncentracijo kalcija v krvi (hipokalcemijo).

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- Slabost v želodcu (siljenje na bruhanje)
- Bruhanje
- Driska
- Spazmi mišic
- Nizka koncentracija kalcija v krvi brez simptomov

Pogosti: pojavijo se lahko pri do 1 od 10 bolnikov

- Nizka koncentracija kalcija v krvi s simptomi, kot so mravljinčenje okrog ust ali v udih, bolečine ali krči v mišicah in konvulzije (napadi krčev, podobni epileptičnim)
- Visoka koncentracija kalija v krvi
- Nizka koncentracija fosfata v krvi
- Glavobol
- Omrtvičenost ali mravljinčenje
- Poslabšanje srčnega popuščanja
- Motnje v električni aktivnosti srca, ki so na elektrokardiogramu vidne kot podaljšanje intervala QT
- Nizek krvni tlak
- Mišične bolečine

Poročali so o alergijskih reakcijah (vključno z anafilaktičnimi reakcijami).

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali medicinsko sestro. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Parsabiv

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2 °C – 8 °C).

Viale shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Po odstranitvi iz hladilnika:

- Zdravilo Parsabiv je stabilno največ 7 dni skupaj, če je shranjeno v originalni škatli. Posebnih zahtev glede temperature med shranjevanjem ni.
- Potem ko zdravilo Parsabiv vzamete iz originalne škatle, je stabilno največ 4 ure, če je zaščiteno pred neposredno sončno svetlobo.

Ne uporabljajte tega zdravila, če opazite, da zdravilo vsebuje delce, ali je spremenjene barve.

Samo za enkratno uporabo.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Parsabiv

- Učinkovina je etelkalcetid.
Zdravilo Parsabiv 2,5 mg raztopina za injiciranje: ena viala vsebuje 2,5 mg etelkalcetida v 0,5 ml raztopine (5 mg/ml).
Zdravilo Parsabiv 5 mg raztopina za injiciranje: ena viala vsebuje 5 mg etelkalcetida v 1 ml raztopine (5 mg/ml).
Zdravilo Parsabiv 10 mg raztopina za injiciranje: ena viala vsebuje 10 mg etelkalcetida v 2 ml raztopine (5 mg/ml).
- Druge sestavine zdravila so natrijev klorid, jantarna kislina, voda za injekcije, klorovodikova kislina in natrijev hidroksid.

Izgled zdravila Parsabiv in vsebina pakiranja

Zdravilo Parsabiv je bistra in brezbarvna tekočina.

Zdravilo Parsabiv je raztopina za injiciranje v viali.

Velikosti pakiranja z 1, 6, 12 in 42 vialami.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec

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

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Izdelovalec

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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, 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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:
<http://www.ema.europa.eu>

PRILOGA IV

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO POGOJEV DOVOLJENJA
(DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Znanstveni zaključki

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o oceni redno posodobljenih poročil o varnosti zdravila (PSUR) za etelkalcetid je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

V skupnem pregledu podatkov v virih iz obdobja trženja zdravila (na datum 10. november 2017) je bilo ugotovljenih skupno 55 preobčutljivostnih reakcij in reakcij na mestu infundiranja. Med temi je bilo sedem resnih primerov, vključno z enim primerom s smrtnim izidom. V dveh resnih primerih sta se po dajanju prvega odmerka etelkalcetida pojavila anafilaktična reakcija in otekanje obraza. Na podlagi razpoložljivih podatkov in upoštevajoč, da je učinkovina peptid, je bila vzročna povezanost med preobčutljivostnimi reakcijami in etelkalcetidom ocenjena kot verjetna.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

Podlaga za spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom

Na podlagi znanstvenih zaključkov za etelkalcetid odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem zdravil(-a), ki vsebuje(-jo) etelkalcetid, nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato priporoča spremembo pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom.