

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Parsabiv 2,5 mg injektionsvätska, lösning  
Parsabiv 5 mg injektionsvätska, lösning  
Parsabiv 10 mg injektionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Parsabiv 2,5 mg injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 2,5 mg etelkalcetid (som hydroklorid) i 0,5 ml lösning.  
Varje ml innehåller 5 mg etelkalcetid.

Parsabiv 5 mg injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 5 mg etelkalcetid (som hydroklorid) i 1 ml lösning.  
Varje ml innehåller 5 mg etelkalcetid.

Parsabiv 10 mg injektionsvätska, lösning

En injektionsflaska innehåller 10 mg etelkalcetid (som hydroklorid) i 2 ml lösning.  
Varje ml innehåller 5 mg etelkalcetid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Injektionsvätska, lösning.

Klar, färglös lösning.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Parsabiv är avsett för behandling av sekundär hyperparatyreoidism (SHPT) hos vuxna patienter med kronisk njursjukdom som behandlas med hemodialys.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

#### Dosering

Rekommenderad initial dos etelkalcetid är 5 mg som administreras som en bolusinjektion 3 gånger per vecka. Korrigerat serumkalcium ska inte vara lägre än normalintervallens nedre gräns innan den första dosen Parsabiv administreras, efter dosökning eller vid återinsättning efter doseringsavbrott (se även dosjusteringar baserade på kalciumnivåer i serum). Parsabiv får inte administreras oftare än 3 gånger per vecka.

### *Dostitrering*

Parsabiv ska titreras så att doserna individanpassas till mellan 2,5 mg och 15 mg. Dosen kan ökas i steg om 2,5 mg eller 5 mg, men inte oftare än var 4:e vecka, till en maximal dos på 15 mg 3 gånger per vecka för att nå den önskade målnivån av parathormon (PTH).

### *Dosjusteringar baserade på PTH-nivåer*

Nivåerna av PTH ska mätas 4 veckor efter insättning eller dosjustering av Parsabiv och med ungefär 1-3 månaders mellanrum vid underhållsbehandling. Dosjusteringar kan bli nödvändiga när som helst under behandlingen, även under underhållsbehandling.

Om PTH är lägre än 100 pg/ml (10,6 pmol/l) ska dosen sänkas eller tillfälligt sättas ut. Om PTH inte återgår till värden > 100 pg/ml efter dossänkningen ska preparatet sättas ut. För patienter vars dosering har avbrutits kan Parsabiv återinsättas i en lägre dos när PTH har nått > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) och korrigerat serumkalcium (cCa) före dialys är  $\geq 8,3$  mg/dl (2,08 mmol/l). Om den senaste dos som patienten fick var 2,5 mg kan Parsabiv återinsättas vid dosnivån 2,5 mg om PTH är > 300 pg/ml (31,8 pmol/l) och det senaste korrigerade serumkalciumet före dialys är  $\geq 8,3$  mg/dl (2,08 mmol/l).

Ytterligare rekommendationer för hantering av låga kalciumvärden återfinns i tabellen nedan.

Parsabiv kan användas som en del av en terapeutisk regim som även innefattar fosfatbindare och/eller vitamin D-preparat, beroende på vad som är lämpligt (se avsnitt 5.1).

### *Uteblivna doser*

Om en ordinarie hemodialysbehandling uteblir ska ingen dos av Parsabiv ges. Parsabiv administreras vid nästa hemodialysstillfälle i ordinarie dos. Om dosuppehållet blir längre än 2 veckor ska Parsabiv administreras i dosen 5 mg (eller 2,5 mg om det var patientens senaste administrerade dos) och titreras för att nå önskat PTH.

### *Dosjusteringar baserade på kalciumnivåer i serum*

Serumkalcium ska mätas inom 1 vecka efter insättningen eller efter dosjustering av Parsabiv. När underhållsbehandlingen har etablerats för en patient ska korrigerat serumkalcium mätas ungefär var 4:e vecka. I studierna mättes totalt serumkalcium med hjälp av analysutrustning från Roche (Roche modular analyser). Den nedre gränsen för normalintervallet för korrigerat serumkalcium var 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Andra laboratorieanalyser kan ha andra brytpunktsvärden för normalintervallets nedre gräns.

Vid kliniskt betydelsefulla sänkningar av korrigerat serumkalcium till värden under normalintervallets nedre gräns och/eller om symtom på hypokalcemi uppträder, rekommenderas följande åtgärder:

<b>Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi*:</b>	<b>Rekommendationer</b>
< 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) och $\geq 7,5$ mg/dl (1,88 mmol/l)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Om det är kliniskt motiverat:<ul style="list-style-type: none"><li>- sätt in eller öka dosen av kalciumtillskott, kalciuminnehållande fosfatbindare och/eller vitamin D.</li><li>- öka kalciumkoncentrationen i dialysvätskan.</li><li>- överväg att sänka Parsabiv-dosen.</li></ul></li></ul>

<b>Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi*:</b>	<b>Rekommendationer</b>
< 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) eller symtom på hypokalcemi	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Gör uppehåll i Parsabiv-doseringen tills korrigerat serumkalcium är <math>\geq 8,3</math> mg/dl (2,08 mmol/l) och (eventuella) symtom på hypokalcemi har gått tillbaka.</li> <li>• Om det är kliniskt motiverat: <ul style="list-style-type: none"> <li>- sätt in eller öka dosen av kalciumtillskott, kalciuminnehållande fosfatbindare och/eller vitamin D.</li> <li>- öka kalciumkoncentrationen i dialysvätskan.</li> </ul> </li> <li>• Återsätt Parsabiv i en dos som är 5 mg lägre än den senaste administrerade dosen. Om patientens senaste administrerade dos var 2,5 mg eller 5 mg, återställ Parsabiv i dosen 2,5 mg när nivåerna av korrigerat serumkalcium är <math>\geq 8,3</math> mg/dl (2,08 mmol/l) och (eventuella) symtom på hypokalcemi har gått tillbaka.</li> </ul>

\* Totalkalcium mätes med analysutrustning från Roche (Roche modular analyser). För albuminnivåer < 4,0 g/dl  $cCa$  (mg/dl) = Totalt Ca (mg/dl) + (4 - albumin[g/dl])\*0,8.

#### Byte från cinakalcet till Parsabiv

Parsabiv ska inte sättas in hos patienter förrän det har gått 7 dagar efter den sista dosen cinakalcet och korrigerat serumkalcium ligger på samma nivå som, eller över, normalintervallets nedre gräns (se avsnitt 5.1).

#### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för etelkalcetid för barn och ungdomar yngre än 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### *Äldre*

Doseringsrekommendationerna för äldre patienter är samma som för vuxna patienter.

#### Administreringssätt

Parsabiv ska inte spädas.

Parenterala läkemedel ska inspekteras visuellt för partiklar och färgförändringar innan de administreras.

Parsabiv administreras i venströmmen (returslangen) i samband med dialysavslut, eller intravenöst efter återgivningen av blodet. När preparatet ges under återgivningen ska minst 150 ml av blodet ges tillbaka efter injektionen. Om återgivningen har avslutats utan att Parsabiv har givits kan Parsabiv administreras intravenöst följt av minst 10 ml koksaltlösning.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Parsabiv ska inte sättas in om korrigerat serumkalcium är lägre än normalintervallets nedre gräns (se avsnitt 4.2 och 4.4).

## 4.4 Varningar och försiktighet

### Hypokalcemi

Parsabivbehandling ska inte sättas in hos patienter om korrigerat serumkalcium är lägre än normalintervallets nedre gräns (se avsnitt 4.3).

Möjliga tecken på hypokalcemi är parestesier, myalgi, muskelspasmer och krampanfall.

Eftersom etelkalcetid sänker kalciumnivåerna i serum ska patienterna uppmanas att söka sjukvård om de drabbas av symtom på hypokalcemi och de ska övervakas avseende förekomst av hypokalcemi (se avsnitt 4.2). Kalciumnivåerna i serum ska mätas innan behandlingen påbörjas, inom 1 vecka efter insättning eller dosjustering av Parsabiv och var 4:e vecka under behandlingen. Om kliniskt betydelsefull sänkning av nivån av korrigerat serumkalcium uppkommer, ska åtgärder vidtas för att höja kalciumnivån i serum (se avsnitt 4.2).

### *Kammararytmi och QT-förlängning sekundär till hypokalcemi*

Sänkning av kalciumnivån i serum kan förlänga QT-intervallet, vilket potentiellt kan leda till kammararytmi (se avsnitt 4.8). Under behandlingen med Parsabiv ska kalciumnivåerna i serum övervakas noga hos patienter med medfött långt QT-syndrom, anamnes på QT-förlängning, familjeanamnes på långt QT-syndrom eller plötslig hjärtdöd och andra tillstånd som ökar benägenheten för QT-förlängning och kammararytmi.

### *Krampanfall*

Tröskelvärdet för krampanfall kan sänkas vid betydande sänkningar av kalciumnivåerna i serum. Kalciumnivåerna i serum ska övervakas noga hos patienter med en anamnes på krampstillstånd vid behandling med Parsabiv.

### Förvärrad hjärtsvikt

Betydande sänkning av kalciumnivån i serum kan vara förenad med nedsatt myokardfunktion, hypotoni och hjärtsvikt. Under behandlingen med Parsabiv ska kalciumnivåerna i serum övervakas hos patienter med anamnes på hjärtsvikt (se avsnitt 4.2) som kan vara relaterad till sänkt serumkalcium.

### Samtidig administrering av andra läkemedel

Administrera Parsabiv med försiktighet till patienter som får andra läkemedel som är kända för att sänka kalciumnivån i serum. Övervaka kalciumnivån i serum noggrant (se avsnitt 4.5).

Patienter som får Parsabiv ska inte ges cinakalce. Samtidig administrering kan leda till grav hypokalcemi.

### Adynamisk bensjukdom

Adynamisk bensjukdom kan utvecklas om PTH-nivåerna ligger konstant på nivåer under 100 pg/ml. Om PTH-nivåerna sjunker under det rekommenderade målintervallet ska dosen av vitamin D och/eller Parsabiv minskas, eller behandlingen avbrytas. Efter avbrott kan behandlingen återupptas i en lägre dos för att bibehålla PTH-nivåerna inom målintervallet (se avsnitt 4.2).

### Immunogenicitet

I kliniska studier var 7,1 % av patienterna med SHPT som behandlades med Parsabiv i upp till 6 månader positiva i test för bindande antikroppar. 80,3 % av dessa hade antikroppar sedan tidigare. Det fanns ingen evidens för att förekomst av antikroppar mot etelkalcetid som utvecklats före eller

under behandling påverkade den farmakokinetiska profilen, det kliniska svaret eller säkerhetsprofilen. Vid misstanke om bildning av antikroppar mot etelkalcetid med kliniskt betydelsefull effekt, ska innehavaren av godkännande för försäljning kontaktas för diskussion om antikroppstestning. Kontaktuppgifter finns i avsnitt 6 i bipacksedeln.

#### Hjälpämne med känd effekt

Parsabiv innehåller mindre än 1 mmol natrium per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill natriumfritt.

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Inga interaktionsstudier har utförts. Det finns ingen känd risk för farmakokinetisk interaktion med etelkalcetid.

Etelkalcetid varken hämmade eller inducerade CYP450-enzymerna *in vitro* och var i sig inget substrat för metabolism via CYP450-enzymerna. Etelkalcetid var inte ett substrat för efflux- och upptagstransportproteiner *in vitro*, och hämmade inte vanliga transportproteiner.

Samtidig administrering av Parsabiv och andra läkemedel som är kända för att sänka kalciumnivåerna i serum kan leda till ökad risk för hypokalcemi (se avsnitt 4.4). Patienter som får Parsabiv ska inte ges cinakalcet (se avsnitt 4.4).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av etelkalcetid i gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Som en försiktighetsåtgärd bör man undvika användning av Parsabiv under graviditet.

##### Amning

Det är okänt om etelkalcetid utsöndras i bröstmjolk. Tillgängliga data från studier på råttor har visat att etelkalcetid utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3).

En risk med att amma det nyfödda barnet/spädbarnet kan inte uteslutas. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta/avstå från behandling med Parsabiv efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

##### Fertilitet

Inga data finns tillgängliga avseende effekt av etelkalcetid på fertilitet hos människa. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter avseende fertilitet (se avsnitt 5.3).

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Parsabiv har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Däremot kan vissa symtom på hypokalcemi påverka körförmågan och förmågan att använda maskiner (se avsnitt 4.4).

#### **4.8 Biverkningar**

##### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Mycket vanliga biverkningar av Parsabiv är sänkta kalciumnivåer i blodet, muskelkramper, diarré, illamående och kräkningar. Symtomen var hos de flesta patienter lindriga till måttliga och övergående.

Avbruten behandling till följd av biverkningar berodde huvudsakligen på låga kalciumvärden i blodet, illamående och kräkningar.

### Tabell över biverkningar

Biverkningarna i tabellen nedan anges efter följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabell 1. Biverkningar från kontrollerade kliniska studier samt erfarenheter efter marknads godkännandet**

MedDRA:s klassificering av organsystem (SOC)	Frekvenskategori	Biverkning
Immunsjukdomar	Okänd	Överkänslighetsreaktioner (inklusive anafylaxi)
Metabolism och nutrition	Mycket vanliga	Sänkt kalciumnivå i blodet <sup>1, 4</sup>
	Vanliga	Hypokalcemi <sup>1, 5</sup> Hyperkalemi <sup>2</sup> Hypofosfatemi
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Huvudvärk Parestesi <sup>3</sup>
Hjärtat	Vanliga	Förvärrad hjärtsvikt <sup>1</sup> QT-förlängning <sup>1</sup>
Blodkärl	Vanliga	Hypotoni
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående Kräkningar Diarré
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Mycket vanliga	Muskelspasmer
	Vanliga	Myalgi

<sup>1</sup> Se avsnittet med beskrivning av valda biverkningar.

<sup>2</sup> Hyperkalemi innefattar de föredragna termerna hyperkalemi och förhöjd kaliumkoncentration i blodet.

<sup>3</sup> Parestesi innefattar de föredragna termerna parestesi och hypoestesi.

<sup>4</sup> Asymtomatiska sänkningar av kalcium under 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) eller kliniskt signifikanta asymtomatiska sänkningar av korrigerat serumkalcium mellan 7,5 och  $< 8,3$  mg/dl (1,88 och  $< 2,08$  mmol/l) (som krävde medicinsk behandling).

<sup>5</sup> Symtomatiska sänkningar av korrigerat serumkalcium  $< 8,3$  mg/dl (2,08 mmol/l).

### Beskrivning av valda biverkningar

#### *Hypokalcemi*

De flesta fall av asymtomatiska sänkningar av kalcium i blodet och symtomatisk hypokalcemi var lindriga eller måttliga. I de kombinerade placebokontrollerade studierna utvecklade en större andel av patienterna i Parsabiv-gruppen jämfört med patienterna i placebogrupperna minst ett värde för korrigerat serumkalcium  $< 7,0$  mg/dl (1,75 mmol/l) (7,6 % Parsabiv; 3,1 % placebo),  $< 7,5$  mg/dl (1,88 mmol/l) (27,1 % Parsabiv; 5,5 % placebo) och  $< 8,3$  mg/dl (2,08 mmol/l) (78,6 % Parsabiv; 19,4 % placebo). I dessa studier avbröt 1 % av patienterna i Parsabiv-gruppen och 0 % av patienterna i placebogrupperna behandlingen på grund av biverkningen lågt serumkalcium. För mer information om möjliga symtom på hypokalcemi och kontroller av kalciumnivån i serum hänvisas till avsnitt 4.4 respektive 4.2.

#### *QTc-förlängning sekundär till hypokalcemi*

I de kombinerade placebokontrollerade studierna hade en större andel av patienterna i Parsabiv-gruppen jämfört med placebogrupperna en maximal ökning  $> 60$  msec av QTcF-intervallet jämfört med utgångsvärdet (1,2 % Parsabiv; 0 % placebo). Incidensen av

en maximal QTcF > 500 msec efter behandlingsstart men före dialys var 4,8 % i Parsabiv-gruppen mot 1,9 % i placebogrupper.

#### *Förvärrad hjärtsvikt*

I de kombinerade placebokontrollerade studierna var incidensen av adjudicerad hjärtsvikt som krävde sjukhusvistelse 2,2 % i Parsabiv-gruppen jämfört med 1,2 % i placebogrupper.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i [bilaga V](#).

### **4.9 Överdoser**

Överdoser av etelkalcetid kan leda till hypokalcemi med eller utan kliniska symtom och kan kräva behandling. Vid överdosering ska serumkalcium kontrolleras, patienten övervakas för symtom på hypokalcemi (se avsnitt 4.4) och lämpliga åtgärder vidtas (se avsnitt 4.2). Även om Parsabiv elimineras genom dialys har hemodialys inte studerats som behandling vid överdosering. Enstaka doser på upp till 60 mg och flera doser på upp till 22,5 mg 3 gånger per vecka i slutet av dialysen hos patienter på hemodialys hade ingen effekt på säkerheten i kliniska prövningar.

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som reglerar kalciumomsättningen, antiparatyroideahormoner  
ATC-kod: H05BX04

#### Verkningsmekanism

Den kalciumavkännande receptorn på ytan av bisköldkörtelns huvudceller är den faktor som huvudsakligen styr utsöndringen av PTH. Etelkalcetid är ett syntetiskt peptidkalcimimetikum som minskar PTH-utsöndringen genom att binda och aktivera den kalciumavkännande receptorn. Sänkningen av PTH är förenad med samtidig sänkning av kalcium- och fosfatnivån i serum.

#### Farmakodynamisk effekt

Efter en enstaka bolusadministrering av 5 mg etelkalcetid sjönk PTH-nivåerna snabbt inom 30 minuter och låg på den lägsta nivån under 1 timme innan värdena återgick till utgångsvärdet. PTH-sänkningens storlek och varaktighet ökade med ökande dos. Sänkningen av PTH-nivåerna korrelerade med etelkalcetidkoncentrationerna i plasma hos hemodialyspatienter. Den PTH-sänkande effekten kvarstod under den 6 månader långa doseringsperioden då etelkalcetid administrerades som intravenösa bolusdoser 3 gånger per vecka.

#### Klinisk effekt och säkerhet

##### *Placebokontrollerade studier*

Två dubbelblinda, placebokontrollerade kliniska 6-månadersstudier utfördes på patienter med SHPT och kronisk njursjukdom som behandlades med hemodialys 3 gånger per vecka (n = 1 023). Patienterna gavs Parsabiv eller placebo i en startdos på 5 mg 3 gånger per vecka i slutet av hemodialysen, dosen titrerades var 4:e vecka till och med vecka 17 till en högsta dos på 15 mg 3 gånger per vecka för att nå målnivån för PTH ≤ 300 pg/ml. Genomsnittlig medianveckodos av Parsabiv under effektutvärderingsperioden var 20,4 mg (6,8 mg per administreringstillfälle).



Patienter med lägre PTH-nivåer vid screening behövde normalt lägre doser (genomsnittliga medianveckodoser på 15,0 mg, 21,4 mg respektive 27,1 mg för patienter med PTH-nivåer vid screening < 600 pg/ml, 600 till ≤ 1 000 pg/ml och > 1 000 pg/ml). Patienterna behandlades med en kalciumkoncentration i dialysvätskan på ≥ 2,25 milliekv./l.

Primärt effektmått i båda studierna var andelen patienter med en > 30 % sänkning av PTH-nivån från utgångsvärdet under effektutvärderingsperioden (vilken definierades som från och med vecka 20 till och med vecka 27). Sekundära effektmått var andelen patienter med ett genomsnittligt PTH ≤ 300 pg/ml under effektutvärderingsperioden och den procentuella förändringen från utgångsvärdet under denna period för PTH, korrigerat serumkalcium, fosfat samt produkten av kalcium och fosfat (Ca x P).

Demografi och karaktäristika vid studiestarten var ungefär desamma i de två grupperna i båda studierna. Patienternas genomsnittliga ålder i de 2 studierna var 58,2 år (intervall 21 till 93 år). Genomsnittliga (SE) PTH-koncentrationer vid start av de 2 studierna var 846,9 (21,8) pg/ml och 835,9 (21,0) pg/ml för Parsabiv- respektive placebogruppen, i vilka ungefär 21 % av de rekryterade försökspersonerna hade PTH-värden > 1 000 pg/ml vid studiestart. Genomsnittlig tid med hemodialys före studiestart var 5,4 år. 68 % av patienterna fick vitamin D vid studiestart och 83 % fick fosfatbindare.

Båda studierna visade att Parsabiv sänkte PTH, med sänkningar av kalcium, fosfat och Ca x P. Resultaten av samtliga primära och sekundära effektmått var statistiskt signifikanta och resultaten var konsekventa i båda studierna, vilket visas i tabell 2.

**Tabell 2. Effekterna av Parsabiv på PTH, korrigerat serumkalcium, fosfat och Ca x P i 6-månaders, placebokontrollerade studier**

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

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

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

Parsabiv sänkte PTH oavsett PTH-värde vid studiestart, dialysbehandlingens duration och om patienterna fick vitamin D eller inte. Sannolikheten att nå PTH ≤ 300 pg/ml var högre för patienter med lägre PTH-nivåer vid screening.

Parsabiv var förenat med en minskning av markörer för skelettmetabolism (skelettspecifikt alkaliskt fosfat och c-terminal telopeptid av kollagen typ I) och fibroblasttillväxtfaktor 23 (explorativt effektmått) vid slutet av studien (vecka 27), jämfört med placebo.

### *Studie med aktiv kontroll*

En dubbelblind 6-månadersstudie med aktiv kontroll jämförde Parsabivs och cinacalcets effekt och säkerhet hos 683 patienter med SHPT och kronisk njursjukdom med hemodialysbehandling. Doseringsregimen för Parsabiv liknade den i de placebokontrollerade studierna (med en startdos på 5 mg som titrerades var 4:e vecka i steg om 2,5 mg till 5 mg till en högsta dos på 15 mg 3 gånger per vecka). Startdosen cinacalcet var 30 mg dagligen, vilken titrerades var 4:e vecka i steg om 30 mg eller 60 mg vid den sista dosökningen till en högsta dos på 180 mg dagligen i enlighet med förskrivningsinformationen för cinacalcet. Den genomsnittliga medianveckodosen under effektutvärderingsperioden var 15,0 mg (5,0 mg per administreringstillfälle) för Parsabiv och 360,0 mg (51,4 mg per administreringstillfälle) för cinacalcet. Primärt effektmått var non-inferiority (inte sämre än) för andelen patienter som nådde > 30 % minskning av genomsnittlig PTH-nivå från utgångsvärdet under effektutvärderingen (vecka 20 till 27). Viktiga sekundära effektmått var andelen patienter som nådde > 50 % och > 30 % minskningar av genomsnittlig PTH-nivå från utgångsvärdet under effektutvärderingen och genomsnittligt antal dagar med kräkningar eller illamående per vecka under de första 8 veckorna, sekventiellt testade för superiority (bättre än). Genomsnittliga (SE) PTH-koncentrationer vid studiestart var 1 092,12 (33,8) och 1 138,71 (38,2) pg/ml för Parsabiv- respektive cinacalcetgruppen. Demografi och övriga karaktäristika vid studiestarten var ungefär desamma som i de placebokontrollerade studierna.

Parsabiv var inte sämre än cinacalcet vad avser det primära effektmåttet och var bättre än cinacalcet vad avser de sekundära effektmått som utvärderade andelen patienter som nådde > 30 % minskning från utgångsvärdet för genomsnittligt PTH under effektutvärderingen (68,2 % Parsabiv mot 57,7 % cinacalcet;  $p = 0,004$ ) och andelen patienter som nådde > 50 % minskning från utgångsvärdet för genomsnittligt PTH under effektutvärderingen (52,4 % Parsabiv mot 40,2 % cinacalcet;  $p = 0,001$ ). Ingen statistiskt signifikant skillnad observerades mellan de två grupperna vad avser det sekundära effektmått som utvärderade genomsnittligt antal dagar med kräkningar eller illamående per vecka under de första 8 veckorna.

### *”Bytesstudie”*

Resultaten från en studie som utvärderade förändringarna av de korrigerade kalciumnivåerna i serum när patienter fick byta från cinacalcet till Parsabiv visade att behandling med Parsabiv, vid en startdos på 5 mg, säkert kunde sättas in efter ett 7 dagar långt uppehåll efter cinacalcetbehandlingen, förutsatt att korrigerat serumkalcium var  $\geq 8,3$  mg/dl (2,08 mmol/l).

### *Öppen förlängningsstudie*

En 52 veckor lång, enarmad öppen förlängningsstudie i anslutning till ovan beskrivna placebokontrollerade studier och ”bytesstudie” utfördes för att karaktärisera långsiktig säkerhet och effekt för Parsabiv hos 891 patienter med SHPT och kronisk njursjukdom med hemodialysbehandling. Samtliga försökspersoner fick Parsabiv i en startdos på 5 mg 3 gånger per vecka. Dosen Parsabiv kunde titreras vecka 5, 9, 17, 25, 33, 41 och 49 till en högsta dos på 15 mg för att nå målnivån för PTH på  $\leq 300$  pg/ml samtidigt som nivån av korrigerat serumkalcium bibehölls.

Efter de 52 veckorna var Parsabiv inte förenat med några nya säkerhetsrisker och uppvisade bibehållen behandlingseffekt, vilket framgick av en sänkning av PTH-nivåerna före dialys med > 30 % från utgångsvärdet hos två tredjedelar av patienterna. Dessutom sänkte Parsabiv PTH-nivån före dialys till  $\leq 300$  pg/ml hos mer än 50 % av patienterna och sänkte de genomsnittliga värdena för PTH, korrigerat kalciumvärde (cCa), cCa x P och fosfat jämfört med utgångsvärdet.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Parsabiv för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för behandling av hyperparatyroidism (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Distribution

I den populationsfarmakokinetiska modellen var distributionsvolymen vid jämvikt ungefär 796 l. Etelkalcetid binds huvudsakligen till plasmaalbumin genom reversibel kovalent bindning. Etelkalcetid binds i låg grad till plasmaproteiner med icke-kovalent bindning och kvoten för obunden fraktion är 0,53. Kvoten för blod:plasmakoncentrationen av [<sup>14</sup>C]-etelkalcetid är ungefär 0,6.

### Metabolism

Etelkalcetid metaboliseras inte av CYP450-enzym. Etelkalcetid metaboliseras i blod genom reversibelt disulfidutbyte med endogena tioler till att framför allt bilda konjugat med serumalbumin. Plasmaexponeringen av metaboliterna var ungefär 5-faldigt högre än den för etelkalcetid och deras koncentration-tidsförlopp är parallell med det för etelkalcetid. Den huvudsakliga metaboliten (albuminbunden) var minimalt aktiv *in vitro*.

### Eliminering

Intravenös administrering 3 gånger per vecka i slutet av en hemodialysbehandling ledde till en effektiv halveringstid på 3 till 5 dagar. Etelkalcetid elimineras snabbt hos försökspersoner med normal njurfunktion. Hos patienter med kronisk njursjukdom som kräver hemodialys elimineras etelkalcetid främst genom hemodialys. Etelkalcetid avlägsnades effektivt under hemodialys med ett clearancevärde på 7,66 l/timme. Efter en enstaka radioaktivt märkt dos etelkalcetid till patienter med kronisk njursjukdom och sekundär hyperparatyroidism med hemodialysbehandling återfanns ungefär 60 % av den administrerade dosen av [<sup>14</sup>C]-etelkalcetid i dialysvätskan och ungefär 7 % återfanns i urinen och feces under en 175 dagar lång insamlingsperiod. Den interindividuella variationen i systemisk eliminering mellan försökspersonerna i patientpopulationen är ungefär 70 %.

### Linjäritet/icke-linjäritet

Etelkalcetids farmakokinetik är linjär och ändras inte över tid efter en enstaka dos (5 till 60 mg) eller flera intravenösa doser (2,5 till 20 mg) till patienter med kronisk njursjukdom och sekundär hyperparatyroidism som står på hemodialysbehandling. Efter intravenös dosering 3 gånger per vecka i slutet av varje 3 till 4 timmar långa hemodialysbehandling hos patienter med kronisk njursjukdom nådde etelkalcetidnivåerna i plasma nästan jämvikt 4 veckor efter dosering med en observerad 2- till 3-faldig ackumuleringskvot.

### Nedsatt njurfunktion

Inga specifika farmakokinetiska studier av etelkalcetid har utförts på patienter med lindrigt till gravt nedsatt njurfunktion. Etelkalcetids farmakokinetik bestämdes hos patienter med kronisk njursjukdom och hemodialysbehandling. Etelkalcetid är avsett för patienter med kronisk njursjukdom som står på hemodialysbehandling.

### Nedsatt leverfunktion

Inga specifika studier på patienter med nedsatt leverfunktion har utförts.

### Kroppsvikt, kön, ålder, etnicitet

Inga skillnader i farmakokinetik på grund av kroppsvikt, kön, ålder eller etnicitet har observerats hos de vuxna patienter som har studerats.

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Den förväntade farmakologiska effekten av sänkt PTH och kalcium i blodet observerades i djurstudier vid kliniska exponeringsnivåer. Sänkningar av serumkalcium associerade med tremor, kramper och stressrelaterade symtom observerades vid kliniska exponeringsnivåer. Samtliga effekter var reversibla och gick tillbaka då behandlingen avslutades.

Etelkalcetid var mutagent i vissa bakteriestammar (Ames), men var inte gentoxiskt *in vitro* och *in vivo* i däggdjursanalyser och anses därför inte vara gentoxiskt hos människan. I karcinogenicitetsstudier i mus och råttor förekom inga etelkalcetidrelaterade tumörer vid exponering upp till 0,4 gånger de kliniska exponeringsnivåerna.

Inga effekter på fertiliteten observerades hos råttanar och -honor när etelkalcetid administrerades vid exponeringsnivåer upp till 1,8 gånger de kliniska exponeringsnivåer som uppnåddes hos patienter som fick 15 mg etelkalcetid tre gånger per vecka.

Inga effekter på embryofetal utveckling observerades hos råttor och kanin vid exponeringar under organogenesen på upp till 1,8 till 4,3 gånger de kliniska exponeringsnivåerna. I utvecklingsstudier före och efter födseln hos råttor förekom en minimal ökning av den perinatale mortaliteten hos ungarna, fördröjd nedkomst och övergående sänkningar av tillväxt efter födseln associerade med maternell toxicitet i form av hypokalcemi, tremor, samt minskad kroppsvikt och foderkonsumtion vid 1,8 gånger de kliniska exponeringsnivåerna.

Studier på råttor visade att [<sup>14</sup>C]-etelkalcetid utsöndrades i modersmjölk vid koncentrationer som liknade dem i plasma.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

Natriumklorid  
Bärnstenssyra  
Vatten för injektionsvätskor  
Saltsyra (för pH-justering)  
Natriumhydroxid (för pH-justering)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Detta läkemedel får inte blandas med andra läkemedel.

### 6.3 Hållbarhet

4 år.

När det har tagits ut från kylskåpet:

- Parsabiv är stabilt i högst, sammanlagt 7 dagar, om det förvaras i originalkartongen. Det finns inga särskilda temperaturkrav för förvaring.
- Uttaget ur originalkartongen är Parsabiv hållbart i högst 4 timmar om det skyddas från direkt solljus.

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

## **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

### Parsabiv 2,5 mg injektionsvätska, lösning

Injektionsflaska för engångsbruk (typ I-glas) med propp (elastomer med fluorpolymerbeläggning) och aluminiumförsegling med snäpplock som dammskydd. En injektionsflaska innehåller 0,5 ml injektionsvätska, lösning.

### Parsabiv 5 mg injektionsvätska, lösning

Injektionsflaska för engångsbruk (typ I-glas) med propp (elastomer med fluorpolymerbeläggning) och aluminiumförsegling med snäpplock som dammskydd. En injektionsflaska innehåller 1 ml injektionsvätska, lösning.

### Parsabiv 10 mg injektionsvätska, lösning

Injektionsflaska för engångsbruk (typ I-glas) med propp (elastomer med fluorpolymerbeläggning) och aluminiumförsegling med snäpplock som dammskydd. En injektionsflaska innehåller 2 ml injektionsvätska, lösning.

Förpackningsstorlekar om 1, 6, 12 och 42 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Endast för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

### Parsabiv 2,5 mg injektionsvätska, lösning

EU/1/16/1142/001 – 1 injektionsflaska

EU/1/16/1142/002 – 6 injektionsflaskor

EU/1/16/1142/003 – 12 injektionsflaskor

EU/1/16/1142/004 – 42 injektionsflaskor

### Parsabiv 5 mg injektionsvätska, lösning

EU/1/16/1142/005 – 1 injektionsflaska

EU/1/16/1142/006 – 6 injektionsflaskor

EU/1/16/1142/007 – 12 injektionsflaskor

EU/1/16/1142/008 – 42 injektionsflaskor

### Parsabiv 10 mg injektionsvätska, lösning

EU/1/16/1142/009 – 1 injektionsflaska

EU/1/16/1142/010 – 6 injektionsflaskor

EU/1/16/1142/011 – 12 injektionsflaskor

EU/1/16/1142/012 – 42 injektionsflaskor

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 11 november 2016

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsats

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

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in den första periodiska säkerhetsrapporten för detta läkemedel inom 6 månader efter godkännandet.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.



**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Parsabiv 2,5 mg injektionsvätska, lösning  
etelkalcetid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 2,5 mg etelkalcetid (som hydroklorid).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, bärnstenssyra, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.  
1 injektionsflaska (0,5 ml)  
6 injektionsflaskor (0,5 ml)  
12 injektionsflaskor (0,5 ml)  
42 injektionsflaskor (0,5 ml)

#### 5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
För intravenös användning.  
Endast för engångsbruk.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Parsabiv 2,5 mg injektionsvätska, lösning  
etelkalcetid  
i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

0,5 ml

**6. ÖVRIGT**

## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Parsabiv 5 mg injektionsvätska, lösning  
etelkalcetid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 5 mg etelkalcetid (som hydroklorid).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, bärnstenssyra, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.  
1 injektionsflaska (1 ml)  
6 injektionsflaskor (1 ml)  
12 injektionsflaskor (1 ml)  
42 injektionsflaskor (1 ml)

#### 5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
För intravenös användning.  
Endast för engångsbruk.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

Förvaras i kylskåp.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL****11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING****15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Parsabiv 5 mg injektionsvätska, lösning  
etelkalcetid  
i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

1 ml

**6. ÖVRIGT**



## UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

### KARTONG

#### 1. LÄKEMEDELTS NAMN

Parsabiv 10 mg injektionsvätska, lösning  
etelkalcetid

#### 2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska innehåller 10 mg etelkalcetid (som hydroklorid).

#### 3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Natriumklorid, bärnstenssyra, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

#### 4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Injektionsvätska, lösning.  
1 injektionsflaska (2 ml)  
6 injektionsflaskor (2 ml)  
12 injektionsflaskor (2 ml)  
42 injektionsflaskor (2 ml)

#### 5. ADMINSTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.  
För intravenös användning.  
Endast för engångsbruk.

#### 6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

#### 7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

#### 8. UTGÅNGSDATUM

EXP

#### 9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.  
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

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

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA**

**1. LÄKEMEDELETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Parsabiv 10 mg injektionsvätska, lösning  
etelkalcetid  
i.v.

**2. ADMINISTRERINGSSÄTT**

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET**

2 ml

**6. ÖVRIGT**

## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

**Parsabiv 2,5 mg injektionsvätska, lösning**  
**Parsabiv 5 mg injektionsvätska, lösning**  
**Parsabiv 10 mg injektionsvätska, lösning**  
**etelkalcetid**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Parsabiv är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du använder Parsabiv
3. Hur du använder Parsabiv
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Parsabiv ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Parsabiv är och vad det används för**

Parsabiv innehåller den aktiva substansen etelkalcetid som sänker nivåerna av bisköldkörtelhormon (parathormon), så kallat PTH.

Parsabiv används för att behandla sekundär hyperparatyroidism hos patienter med allvarlig njursjukdom som behöver hemodialysbehandling för att rena blodet från avfallsprodukter.

Vid sekundär hyperparatyroidism producerar bisköldkörtlarna (fyra små körtlar på halsen) för mycket PTH. ”Sekundär” innebär att hyperparatyroidism orsakas av ett annat tillstånd, t.ex. njursjukdom. Sekundär hyperparatyroidism kan orsaka förlust av kalcium från skelettet, vilket kan leda till skelettmärta och benbrott samt problem med blodkärl i hjärtat och övriga kroppen. Genom att kontrollera PTH-nivåerna hjälper Parsabiv till att kontrollera nivåerna av kalcium och fosfat i din kropp.

### **2. Vad du behöver veta innan du använder Parsabiv**

**Använd inte Parsabiv** om du är allergisk mot etelkalcetid eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

**Använd inte Parsabiv** om du har mycket låga kalciumnivåer i blodet. Läkaren kommer att kontrollera dina kalciumnivåer i blodet.

### **Varningar och försiktighet**

Innan du får Parsabiv, berätta för läkaren om du har eller har haft:

- hjärtproblem, såsom hjärtsvikt eller arytmier (onormal hjärtrytm)
- krampanfall.

Parsabiv sänker kalciumnivåerna. Tala om för din läkare om du drabbas av spasmer, ryckningar eller kramper i musklerna, eller domningar eller stickningar i fingrar, tår eller runt munnen, eller krampanfall, förvirring eller förlorar medvetandet medan du behandlas med Parsabiv.

Låga kalciumnivåer kan orsaka onormal hjärtrytm. Tala om för läkaren om du drabbas av ovanligt snabba eller dunkande hjärtslag, om du har hjärtrytmproblem eller hjärtsvikt eller om du tar läkemedel som kan orsaka hjärtrytmproblem, under tiden som du får Parsabiv. Ytterligare information finns i avsnitt 4.

Mycket låga nivåer av PTH under längre perioder, kan leda till en typ av onormal uppbyggnad av skelettet som kallas adynamisk bensjukdom. Denna sjukdom kan endast diagnostiseras med en biopsi (metod för att ta prov på levande vävnad från kroppen). Dina PTH-nivåer kommer att kontrolleras under behandlingen med Parsabiv och din dos av Parsabiv kan komma att sänkas om PTH-nivåerna blir mycket låga.

### **Barn och ungdomar**

Det är inte känt om Parsabiv är säkert och effektivt hos barn yngre än 18 år, eftersom det inte har studerats hos dessa patienter.

### **Andra läkemedel och Parsabiv**

Tala om för läkare om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, särskilt cinakalcet eller andra läkemedel som sänker kalciumnivåerna i serum.

Du ska inte ges Parsabiv tillsammans med cinakalcet.

### **Graviditet och amning**

Parsabiv har inte testats hos gravida kvinnor. Det är inte känt om Parsabiv kan skada ditt ofödda barn. Berätta för läkaren om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid under tiden som du tar Parsabiv. Du och läkaren ska bestämma om du ska använda Parsabiv.

Det är okänt om Parsabiv passerar över i bröstmjolk. Berätta för läkaren om du ammar eller planerar att göra det. Läkaren kommer att hjälpa dig att besluta om du ska sluta att amma eller sluta att ta Parsabiv. Detta med hänsyn tagen till barnets nytta av att ammas och moderns nytta av Parsabiv.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Parsabiv har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Men vissa symptom på låga kalciumnivåer (såsom krampanfall) kan påverka förmågan att framföra fordon eller handha maskiner.

### **Viktig information om några innehållsämnen i Parsabiv**

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol natrium (23 mg) per injektionsflaska, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

## **3. Hur du använder Parsabiv**

Rekommenderad startdos av Parsabiv är 5 mg. Det kommer att ges av en läkare eller sjuksköterska i slutet av din hemodialysbehandling via slangen (blodslangen) som är kopplad till hemodialysmaskinen. Parsabiv kommer att ges 3 gånger per vecka. Dosen kan ökas upp till 15 mg eller sänkas ner till 2,5 mg, beroende på hur du reagerar på behandlingen.

Du kan behöva ta tillskott av kalcium och vitamin D under behandlingen med Parsabiv. Din läkare kommer att diskutera detta med dig.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

#### 4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Om du börjar få domningar eller stickningar runt munnen eller i armar och/eller benen, muskelvärk eller kramper och krampanfall ska du omedelbart berätta det för läkaren. Detta kan vara tecken på att dina kalciumnivåer är för låga (hypokalcemi).

##### **Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare**

- Illamående
- Kräkningar
- Diarré
- Muskelspasmer
- Låga kalciumnivåer i blodet, utan symtom

##### **Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare**

- Låga kalciumnivåer i blodet med symtom som stickningar runt munnen eller i armar och/eller benen, muskelvärk eller kramper och krampanfall
- Höga kaliumnivåer i blodet
- Låga fosfatnivåer i blodet
- Huvudvärk
- Domningar eller stickande känsla
- Förvärrad hjärtsvikt
- Störningar i hjärtats elektriska aktivitet, vilket ses som en avvikelse (QT-förlängning) på ett EKG
- Lågt blodtryck
- Muskelvärk

Allergiska reaktioner (bl.a. anafylaktiska reaktioner) har rapporterats.

##### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedlets säkerhet.

#### 5. Hur Parsabiv ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen efter Utg.dat. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C - 8°C).

Förvara injektionsflaskan i ytterkartongen. Ljuskänsligt.

När det har tagits ut från kylskåpet:

- Parsabiv är hållbart i högst, sammanlagt 7 dagar, om det förvaras i originalkartongen. Det finns inga särskilda temperaturkrav för förvaring.
- Uttaget ur originalkartongen är Parsabiv hållbart i högst 4 timmar om det skyddas från direkt solljus.

Använd inte detta läkemedel om du upptäcker att det innehåller partiklar eller om färgen har förändrats.

Endast för engångsbruk.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är etelkalcetid.  
Parsabiv 2,5 mg injektionsvätska, lösning: En injektionsflaska innehåller 2,5 mg etelkalcetid i 0,5 ml lösning (5 mg/ml).  
Parsabiv 5 mg injektionsvätska, lösning: En injektionsflaska innehåller 5 mg etelkalcetid i 1 ml lösning (5 mg/ml).  
Parsabiv 10 mg injektionsvätska, lösning: En injektionsflaska innehåller 10 mg etelkalcetid i 2 ml lösning (5 mg/ml).
- Övriga innehållsämnen är natriumklorid, bärnstenssyra, vatten för injektionsvätskor, saltsyra, natriumhydroxid.

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

Parsabiv är en klar och färglös vätska.

Parsabiv är en injektionsvätska, lösning i en injektionsflaska.

Förpackningsstorlekar om 1, 6, 12 och 42 injektionsflaskor.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare**

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

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

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

### **Tillverkare**

Amgen NV  
Telecomlaan 5-7  
1831 Diegem  
Belgien



Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

**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

**Denna bipacksedel ändrades senast**

**Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats  
<http://www.ema.europa.eu>

#### **BILAGA IV**

### **VETENSKAPLIGA SLUTSATSER OCH SKÄL TILL ÄNDRING AV VILLKOREN FÖR GODKÄNNANDENA FÖR FÖRSÄLJNING**

## **Vetenskapliga slutsatser**

Efter hänsyn tagits till PRAC:s utredningsprotokoll med de periodiska säkerhetsrapporterna för etelkalcetid är CHMP:s slutsatser följande:

Vid en kumulativ granskning av data från källor efter marknadsgodkännandet (från och med den 10 november 2017) identifierades totalt 55 överkänslighetsreaktioner och reaktioner vid infusionsstället. Av dessa var sju fall allvarliga, varav ett hade dödlig utgång. I två av de allvarliga fallen uppkom den anafylaktiska reaktionen och ansiktssvullnaden efter administreringen av den första dosen av etelkalcetid. Baserat på tillgängliga data och med hänsyn till att det aktiva ämnet är en peptid anses ett orsakssamband mellan överkänslighetsreaktionerna och etelkalcetid vara troligt.

CHMP instämmer i PRAC:s vetenskapliga slutsatser.

## **Skäl att ändra villkoren för godkännandena för försäljning**

Baserat på de vetenskapliga slutsatserna för etelkalcetid anser CHMP att nytta-riskförhållandet för läkemedlen som innehåller etelkalcetid är oförändrat under förutsättning att de föreslagna ändringarna görs i produktinformationen.

CHMP rekommenderar att villkoren för godkännandena för försäljning ändras.