

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Parsabiv 2,5 mg šķīdums injekcijām
Parsabiv 5 mg šķīdums injekcijām
Parsabiv 10 mg šķīdums injekcijām

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Parsabiv 2,5 mg šķīdums injekcijām

Katrs flakons satur 2,5 mg etelkalcetīda (hidrohlorīda veidā) (*etelcalcetide*) 0,5 ml šķīduma.
Katrs ml satur 5 mg etelkalcetīda.

Parsabiv 5 mg šķīdums injekcijām

Katrs flakons satur 5 mg etelkalcetīda (hidrohlorīda veidā) (*etelcalcetide*) 1 ml šķīduma.
Katrs ml satur 5 mg etelkalcetīda.

Parsabiv 10 mg šķīdums injekcijām

Katrs flakons satur 10 mg etelkalcetīda (hidrohlorīda veidā) (*etelcalcetide*) 2 ml šķīduma.
Katrs ml satur 5 mg etelkalcetīda.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums injekcijām.

Dzidrs bezkrāsains šķīdums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Parsabiv ir paredzēts sekundāras hiperparatireozes (SHPT) ārstēšanai pieaugušajiem ar hronisku nieru slimību (HNS), kam veic hemodialīzes terapiju.

4.2. Devas un lietošanas veids

Devas

Ieteicamā etelkalcetīda sākuma deva ir 5 mg, ko ievada bolus injekcijas veidā 3 reizes nedēļā. Koriģētajam seruma kalcija līmenim pirms pirmās Parsabiv devas ievadīšanas, devas palielināšanas vai lietošanas atsākšanas pēc devas lietošanas pārtraukuma jābūt vienādam vai augstākam par normas apakšējo robežu (skatīt arī devas pielāgošanu, pamatojoties uz seruma kalcija līmeni). Parsabiv nedrīkst lietot biežāk nekā 3 reizes nedēļā.

Devas titrēšana

Parsabiv jātitrē, lai deva tiktu individuāli noteikta 2,5 mg un 15 mg robežās. Devu var palielināt ar 2,5 mg vai 5 mg pieaugumu ne biežāk kā ik pēc 4 nedēļām līdz maksimālajai devai 15 mg 3 reizes nedēļā, lai sasniegtu vēlamo paratireoīdā hormona (PTH) mērķa līmeni.

Devas titrēšana, pamatojoties uz PTH līmeni

PTH jānosaka pēc 4 nedēļām no Parsabiv lietošanas uzsākšanas vai devas pielāgošanas un apmēram ik pēc 1-3 mēnešiem uzturošās terapijas laikā. Devas pielāgošana var būt nepieciešama jebkurā ārstēšanas brīdī, ieskaitot uzturošo fāzi.

Ja PTH ir zem 100 pg/ml (10,6 pmol/l), deva jāsamazina vai lietošana uz laiku jāpārtrauc. Ja pēc devas samazināšanas PTH neatgriežas > 100 pg/ml, devas lietošana jāpārtrauc. Pacientiem, kam devas lietošana apturēta, Parsabiv lietošana jāatsāk ar mazāku devu, kad PTH atgriežas > 150 pg/ml (15,9 pmol/l) un pirmsdialīzes seruma koriģētā kalcija koncentrācija (cCa) $\geq$ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Ja pēdējā pacientam ievadītā deva bija 2,5 mg, Parsabiv lietošanu var atsākt 2,5 mg devas līmeni, ja PTH ir > 300 pg/ml (31,8 pmol/l) un pēdējā pirmsdialīzes seruma cCa $\geq$ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

Papildu ieteikumi, kas saistīti ar rīcību zema kalcija līmeņa gadījumā, sniegti tabulā zemāk.

Nepieciešamības gadījumā Parsabiv drīkst lietot kā daļu no terapijas shēmas, ietverot fosfātu saistītājus un/vai D vitamīna sterīnus (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Devas pielāgošana, pamatojoties uz seruma kalcija līmeni

Seruma kalcija līmenis jānosaka 1 nedēļas laikā no Parsabiv lietošanas uzsākšanas vai devas pielāgošanas. Kad pacientam ir noteikta uzturošā fāze, koriģētais seruma kalcija līmenis jānosaka apmēram ik pēc 4 nedēļām. Pētījumos kopējais seruma kalcija līmenis tika noteikts, izmantojot Roche modulāros analizatorus. Normas apakšējā robeža koriģētam seruma kalcijam bija 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l). Citām laboratorijas metodēm normas apakšējās robežas noteikšanai var būt atšķirīga sākuma vērtība.

Gadījumā, kad notiek klīniski nozīmīga koriģētā seruma kalcija līmeņa pazemināšanās zem normas apakšējās robežas un/vai rodas hipokalcēmijas simptomi, ieteicama šāda ārstēšana:

Koriģētā seruma kalcija līmeņa vērtība vai hipokalcēmijas klīniskie simptomi*:	Ieteikumi
< 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) un $\geq$ 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l)	- Ja klīniski indicēts: - sāciet vai palieliniet kalcija uztura bagātinātāju, kalciju saturošu fosfātu saistītāju un/vai D vitamīna sterīnu lietošanu; - palieliniet kalcija koncentrāciju dializātā; - apsveriet Parsabiv devas samazināšanu.
< 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) vai hipokalcēmijas simptomi	- Pārtrauciet Parsabiv lietošanu, līdz koriģētā seruma kalcija līmenis ir $\geq$ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) un hipokalcēmijas simptomi (ja tādi ir) ir izzuduši. - Ja klīniski indicēts: - sāciet vai palieliniet kalcija uztura bagātinātāju, kalciju saturošu fosfātu saistītāju un/vai D vitamīna sterīnu lietošanu; - palieliniet kalcija koncentrāciju dializātā. - Atsāciet Parsabiv lietošanu par 5 mg mazākā devā nekā pēdējā ievadītā deva. Ja pacientam pēdējā ievadītā deva bija 2,5 mg vai 5 mg, atsāciet ar 2,5 mg devu, kad koriģētais seruma kalcija līmenis ir $\geq$ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) un hipokalcēmijas (ja tāda ir) simptomi ir izzuduši.

* Kopējais kalcijs tika noteikts, izmantojot Roche modulāro analizatoru. Albumīnu līmenim < 4 g/dl cCa (mg/dl) = kopējais Ca (mg/dl) + (4 - albumīns [g/dl])*0,8.

Pāreja no cinakalceta uz etelkacetīdu

Etelkacetīda lietošanu pacientiem nedrīkst uzsākt līdz 7 dienām pēc pēdējās cinakalceta devas un kad seruma kalcija līmenis ir normas apakšējā robežā vai virs tās (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Izlaistās devas

Ja tiek izlaists kārtējais ieplānotais hemodialīzes seanss, neievadiet nekādas izlaistās devas. Nākamajā hemodialīzes seansa reizē Parsabiv jāievada tādā pašā devā. Ja devas ir izlaistas vairāk nekā 2 nedēļas, tad Parsabiv jāievada 5 mg devā (vai 2,5 mg, ja tā bija pacientam pēdējā ievadītā deva) un jāitirē, lai sasniegtu vēlamo PTH līmeni.

Īpašas populācijas

Gados vecāki pacienti

Ieteikumi par devām gados vecākiem pacientiem ir tādi paši kā pieaugušiem pacientiem.

Pediatriskā populācija

Etelkalcetīda drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav noteikta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Parsabiv tiek ievadīts dialīzes sistēmas venozā līnijā hemodialīzes seansa beigās reinfūzijas laikā vai intravenozi pēc reinfūzijas. Ievadot reinfūzijas laikā, pēc injekcijas jāievada vismaz 150 ml reinfūzijas tilpuma. Ja reinfūzija ir pabeigta un Parsabiv netika ievadīts, tad to var ievadīt intravenozi, pēc tam ievadot vismaz 10 ml nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīduma injekcijām tilpuma.

Parsabiv nedrīkst atšķaidīt.

Parenterālas zāles pirms ievadīšanas vizuāli jāpārbauda attiecībā uz neizšķīdušām daļiņām un krāsas izmaiņām.

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Parsabiv lietošanu nedrīkst uzsākt, ja korigētais seruma kalcija līmenis ir zemāks par normas apakšējo robežu (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipokalcēmija

Ārstēšanu ar etelkacetīdu nedrīkst uzsākt, ja korigētais seruma kalcija līmenis pacientiem ir zemāks par normas apakšējo robežu (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Hipokalcēmijas iespējamās izpausmes ietver parestēzijas, mialģiju, muskuļu spazmas un krampjus.

Tā kā etelkalcetīds pazemina seruma kalcija līmeni, pacientiem jāiesaka meklēt medicīnisku palīdzību, ja viņiem ir hipokalcēmijas simptomi, un viņi jānovēro, vai nerodas hipokalcēmija (skatīt 4.2. apakšpunktu). Seruma kalcija līmenis jānosaka pirms ārstēšanas uzsākšanas, 1 nedēļas laikā pēc etelkacetīda lietošanas uzsākšanas vai devas pielāgošanas un ik pēc 4 nedēļām ārstēšanas laikā. Ja rodas klīniski nozīmīgs korigēta seruma kalcija līmeņa pazeminājums, jāveic pasākumi, lai paaugstinātu seruma kalcija līmeni (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kambaru aritmiju un QT intervāla pagarināšanās sekundāri hipokalcēmijai

Seruma kalcija līmeņa pazemināšanās var pagarināt QT intervālu, iespējami izraisot kambaru aritmiju (skatīt 4.8. apakšpunktu). Seruma kalcija līmenis rūpīgi jākontrolē pacientiem ar iedzimtu gara QT intervāla sindromu, QT intervāla pagarināšanos anamnēzē, gara QT intervāla sindromu vai pēkšņu kardiālu nāvi un citiem stāvokļiem ģimenes anamnēzē, kas ārstēšanas laikā ar etelkacetīdu predisponē QT intervāla pagarināšanos un kambaru aritmiju.

Krampji

Tika ziņots par krampju lēkmēm pacientiem, kuri saņem etelkacetīdu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Krampju sliekšni var pazemināt būtiska seruma kalcija līmeņa pazemināšanās. Seruma kalcija līmenis stingri jākontrolē pacientiem, kam anamnēzē ir krampji ārstēšanas laikā ar etelkacetīdu.

Sirds mazspējas pasliktināšanās

Samazināta miokarda funkcija, hipotensija un sastrēguma sirds mazspēja (SSM) var būt saistīta ar nozīmīgu seruma kalcija līmeņa pazemināšanos. Seruma kalcija līmenis ārstēšanas ar etelkacetīdu laikā jākontrolē pacientiem ar SSM anamnēzē, kas var būt saistīta ar kalcija līmeņa pazemināšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

Etelkacetīds piesardzīgi jāievada pacientiem, kas saņem jebkuras citas zāles, par kurām zināms, ka tās pazemina seruma kalcija līmeni. Rūpīgi jākontrolē seruma kalcija līmenis (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem, kuri saņem etelkacetīdu, nedrīkst dot cinakalcetu. Vienlaicīga lietošana var izraisīt smagu hipokalciēmiju.

Adinamiski kauli

Adinamiski kauli var attīstīties, ja PTH līmenis hroniski tiek nomākts zem 100 pg/ml. Ja PTH līmenis pazeminās zem ieteiktā mērķa diapazona, D vitamīna sterīnu un/vai etelkacetīda deva jāsamazina vai terapija jāpārtrauc. Pēc pārtraukšanas terapiju var atsākt ar mazāku devu, lai PTH saglabātu mērķa diapazonā (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Imunogenitāte

Klīniskajos pētījumos 7,1% līdz 6 mēnešiem ar etelkacetīdu ārstētu pacientu ar SHPT bija pozitīvs antivielu saistīšanās tests, 80,3% no tiem iepriekš bija antivielas. Nav liecību par izmainīta farmakokinētiskā profila, klīniskās atbildes reakcijas vai drošuma profila saistību ar iepriekš bijušām vai veidojošāmies anti-etelkalcetīda antivielām.

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Šīs zāles satur mazāk nekā 1 mmol nātrija (23 mg) vienā flakonā, būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi nav veikti. Nav zināmu risku farmakokinētiskai mijiedarbībai ar etelkalcetīdu.

In vitro etelkalcetīds neinhibēja un neinducēja CYP450 enzīmus, un pats nebija metabolisma substrāts CYP450 enzīmiem. *In vitro* etelkalcetīds nebija izplūdes un piesaistes transportproteīnu substrāts; un etelkalcetīds nebija parasto transportproteīnu inhibitors.

Vienlaicīga citu zāļu, par kurām zināms, ka tās pazemina seruma kalcija līmeni (piemēram, cinakalcets un denosumabs, un etelkacetīda ievadīšana var radīt paaugstinātu hipokalciēmijas risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuri saņem etelkacetīdu, nedrīkst dot cinakalcetu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par etelkalcetīda lietošanu sievietēm grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neuzrāda tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi saistītu ar reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Piesardzības nolūkos ieteicams atturēties no Parsabiv lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai etelkalcetīds ir cilvēka pienā. Pieejamie dati par žurkām liecina, ka etelkalcetīds izdalās pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Nevar izslēgt risku jaundzimušajiem/zīdaiņiem, kurus baro ar krūti. Jāpieņem lēmums, vai nu pārtraukt bērna barošanu ar krūti, vai pārtraukt/atturēties no Parsabiv terapijas, ņemot vērā ieguvumu no barošanas ar krūti bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par etelkalcetīda ietekmi uz cilvēka auglību nav pieejami. Pētījumi ar dzīvniekiem neliecina par tiešu vai netiešu kaitīgu ietekmi uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Parsabiv neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr dažas iespējamās hipokalcēmijas izpausmes var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Ļoti biežas nevēlamās blakusparādības, lietojot Parsabiv, ir pazemināts kalcija līmenis asinīs (64%), vemšana (13%), muskuļu spazmas (12%), caureja (11%) un slikta dūša (11%). Lielākai daļai pacientu tās bija vieglas vai vidēji smagas un pārejoša rakstura. Terapijas pārtraukšana nevēlamu blakusparādību rezultātā bija galvenokārt saistīta ar zemu kalcija līmeni asinīs, sliktu dūšu un vemšanu.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības uzskaitītas zemāk, izmantojot šādus nosacījumus: ļoti bieži ($\geq 1/10$); bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$); retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$); reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$); ļoti reti ($< 1/10\,000$); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

1. tabula. Blakusparādības kontrolētos klīniskajos pētījumos un pēcreģistrācijas periodā

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežums	Blakusparādības
Imūnās sistēmas traucējumi	Nav zināmi	Paaugstinātas jutības reakcijas (tostarp anafilakse)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Ļoti bieži	Pazemināts kalcija līmenis asinīs ^{1,4}
	Bieži	Hipokalcēmija ^{1,5} Hiperkaliēmija ² Hipofosfatēmija
Nervu sistēmas traucējumi	Bieži	Galvassāpes Parestēzija ³
	Retāk	Krampji ⁶

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija (OSK)	Biežums	Blakusparādības
Sirds funkcijas traucējumi	Bieži	Sirds mazspējas pasliktināšanās ¹ QT intervāla pagarināšanās ¹
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Bieži	Hipotensija
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Ļoti bieži	Slikta dūša Vemšana Caureja
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	Ļoti bieži	Muskuļu spazmas
	Bieži	Mialģija

¹ Skatīt sadaļu Atsevišķu blakusparādību apraksts.

² Hiperkaliēmija ietver izvēlētos nosacījumus hiperkaliēmijai un paaugstinātam kālija līmenim asinīs.

³ Parestezija ietver izvēlētos nosacījumus parestēzijai un hipoestēzijai.

⁴ Asimptomātiska kalcija līmeņa pazemināšanās zem 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) vai klīniski nozīmīga asimptomātiska cCa samazināšanās starp 7,5 un < 8,3 mg/dl (1,88 un < 2,08 mmol/l) (kam bija nepieciešama ārstēšana).

⁵ Simptomātiska seruma cCa līmeņa pazemināšanās < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

⁶ Skatīt 4.4. apakšpunktu.

Atsevišķu blakusparādību apraksts

Hipokalciēmija

Lielākā daļa asimptomātisku kalcija līmeņa asinīs samazināšanās un simptomātiskas hipokalciēmijas gadījumu bija viegli vai vidēji smagi. Kombinētajos placebo kontrolētos pētījumos lielākai daļai pacientu Parsabiv grupā, salīdzinot ar pacientiem placebo grupā, vismaz viena seruma cCa vērtība bija < 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) un < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) (78,6% Parsabiv; 19,4% placebo). Šajos pētījumos 1% pacientu Parsabiv grupā un 0% pacientu placebo grupā pārtrauca ārstēšanu zema seruma kalcija līmeņa blakusparādības dēļ. Sīkāku informāciju par iespējamām hipokalciēmijas izpausmēm un seruma kalcija uzraudzību skatīt attiecīgi 4.4. un 4.2. apakšpunktā.

QTc intervāla pagarināšanās sekundāri hipokalciēmijai

Kombinētajos placebo kontrolētos pētījumos maksimālais QTcF intervālu pagarinājums no sākotnējā stāvokļa par > 60 ms lielākam procentuālam daudzumam pacientu bija Parsabiv grupā, salīdzinot ar placebo grupu (1,2% Parsabiv; 0% placebo). Sastopamība pacientiem ar maksimālu pēc-sākotnējā stāvokļa pirmsdialīzes QTcF > 500 ms Parsabiv un placebo grupās bija attiecīgi 4,8% un 1,9%.

Sirds mazspējas pasliktināšanās

Kombinētajos placebo kontrolētos pētījumos akceptēto SSM (sastrēguma sirds mazspējas) gadījumu skaits, kad bija nepieciešama hospitalizācija, bija 2,2% Parsabiv ārstēšanas grupā, salīdzinot ar 1,2% placebo grupā.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Etelkalcetīda pārdozēšana var izraisīt hipokalciēmiju ar vai bez klīniskiem simptomiem, un var būt nepieciešama ārstēšana. Pārdozēšanas gadījumā jāpārbauda seruma kalcija līmenis un pacienti jānovēro, vai nerodas hipokalciēmijas simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu), un jāveic atbilstoši pasākumi (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lai gan Parsabiv atdala ar dialīzi, hemodialīze nav pētīta kā pārdozēšanas ārstēšana. Klīniskajos pētījumos pacientiem, kuriem veic hemodialīzi, dialīzes beigās 3 reizes nedēļā droši tika ievadītas vienreizējas devas līdz 60 mg un atkārtotas devas līdz 22,5 mg.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: kalcija homeostāze, antiparatiroidie līdzekļi. ATĶ kods: H05BX04

Darbības mehānisms

Kalcija jutīgie receptori epitēlijķermenīšu galveno šūnu virsmā ir galvenais PTH sekrēcijas regulētājs. Etelkalcetīds ir sintētisks peptīdu kalcimimētisks līdzeklis, kas mazina PTH sekrēciju, piesaistoties un aktivizējot kalcija jutīgos receptorus. PTH līmeņa pazemināšanās ir saistīta ar vienlaicīgu seruma kalcija un fosfātu līmeņa pazemināšanos.

Farmakodinamiskā iedarbība

Pēc vienas intravenozas 5 mg etelkalcetīda bolus injekcijas PTH līmenis 30 minūšu laikā pēc devas strauji pazeminājās un pirms atgriešanās sākotnējā līmenī tika 1 stundu maksimāli pazemināts. PTH līmeņa pazeminājuma pakāpe un ilgums pieaug līdz ar devas palielināšanu. Hemodialīzes pacientiem PTH līmeņa pazemināšanās korelē ar plazmas etelkalcetīda koncentrāciju. PTH līmeņa pazeminājuma efekts saglabājās visā 6 mēnešu dozēšanas periodā, kurā etelkalcetīdu ievadīja 3 reizes nedēļā intravenozas bolus injekcijas veidā.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Placebo kontrolēti pētījumi

Tika veikti divi 6 mēnešus ilgi dubultmaskēti, placebo kontrolēti klīniski pētījumi SHPT pacientiem ar HNS, kam veic hemodialīzi 3 reizes nedēļā ($n = 1\,023$). Pacientiem hemodialīzes beigās tika ievadīts Parsabiv vai placebo ar 5 mg sākuma devu 3 reizes nedēļā un titrēts ik pēc 4 nedēļām līdz 17. nedēļai līdz maksimālajai 15 mg devai 3 reizes nedēļā, lai sasniegtu mērķa PTH līmeni ≤ 300 pg/ml. Mediānā vidējā Parsabiv deva nedēļā efektivitātes vērtēšanas periodā (EVP) bija 20,4 mg (6,8 mg ievadišanas reizē). Pacientiem ar zemāku skrīninga PTH līmeni parasti ir nepieciešamas mazākas devas (mediānā vidējā nedēļas deva pacientiem ar skrīninga PTH līmeni < 600 pg/ml, 600 līdz $\leq 1\,000$ pg/ml un $> 1\,000$ pg/ml attiecīgi 15,0 mg, 21,4 mg un 27,1 mg). Pacientiem tika saglabāta dializāta kalcija koncentrācija $\geq 2,25$ mEq/l.

Primārais mērķa kritērijs katrā pētījumā bija pacientu īpatsvars ar $> 30\%$ PTH līmeņa pazeminājumu salīdzinājumā ar sākuma līmeni EVP laikā (EVP definēts kā 20.-27. nedēļa, ieskaitot). Sekundārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars ar vidējo PTH ≤ 300 pg/ml EVP laikā un PTH procentuālās izmaiņas, salīdzinot ar sākuma stāvokli, seruma cCa, fosfātu un kalcija fosfātu produkts ($\text{Ca} \times \text{P}$).

Demogrāfiskie un sākuma stāvokļa raksturlielumi starp divām grupām katrā pētījumā bija līdzīgi. Vidējais pacientu vecums 2 pētījumu laikā bija 58,2 (robežās no 21 līdz 93) gadi. Vidējā (SE) PTH sākuma stāvokļa koncentrācija 2 pētījumu laikā Parsabiv un placebo grupās bija attiecīgi 846,9 (21,8) pg/ml un 835,9 (21,0) pg/ml ar apmēram 21% subjektu, kas abos pētījumos bija iekļauti ar sākuma stāvokļa PTH $> 1\,000$ pg/ml. Vidējais hemodialīzes ilgums pirms iekļaušanas pētījumā bija 5,4 gadi, un 68% pacientu pētījuma sākumā saņēma D vitamīna sterīnus, un 83% saņēma fosfātu saistītājus.

Abi pētījumi pierādīja, ka Parsabiv pazemina PTH līmeni, vienlaikus samazinot kalcija, fosfātu un $\text{Ca} \times \text{P}$ daudzumu. Visu primāro un sekundāro mērķa kritēriju rezultāti abos pētījumos bija statistiski nozīmīgi un saskanīgi, kā norādīts 2. tabulā.

2. tabula. Parsabiv ietekme uz PTH, koriģēto seruma kalciju, fosfātu un Ca × P 6 mēnešu ilgos placebo kontrolētos pētījumos

	1. pētījums		2. pētījums	
	Parsabiv (N = 254)	Placebo (N = 254)	Parsabiv (N = 255)	Placebo (N = 260)
PTH				
Pacienti ar PTH > 30% samazinājumu EVP laikā, n (%)	188 (74,0) ^a	21 (8,3)	192 (75,3) ^a	25 (9,6)
Pacienti ar PTH ≤ 300 pg/ml EVP laikā, n (%)	126 (49,6) ^a	13 (5,1)	136 (53,3) ^a	12 (4,6)
Vidējās procentuālās izmaiņas EVP laikā, % (SE)	-55,11 (1,94) ^a	13,00 (2,81)	-57,39 (1,91) ^a	13,72 (2,50)
Koriģētais seruma kalciji				
Vidējās procentuālās izmaiņas EVP laikā, % (SE)	-7,29 (0,53) ^a	1,18 (0,29)	-6,69 (0,55) ^a	0,58 (0,29)
Fosfāti				
Vidējās procentuālās izmaiņas EVP laikā, % (SE)	-7,71 (2,16) ^b	-1,31 (1,42)	-9,63 (1,61) ^a	-1,60 (1,42)
Ca × P				
Vidējās procentuālās izmaiņas EVP laikā, % (SE)	-14,34 (2,06) ^a	-0,19 (1,44)	-15,84 (1,57) ^a	-1,06 (1,42)

^a p < 0,001, salīdzinot ar placebo

^b p = 0,003, salīdzinot ar placebo

Parsabiv pazemināja PTH līmeni neatkarīgi no sākuma stāvokļa PTH līmeņa, dialīzes ilguma un tā, vai pacienti saņēma vai nesaņēma D vitamīna sterīnus. Pacienti ar zemāku skrīninga PTH līmeni EVP laikā visticamāk sasniedza PTH ≤ 300 pg/ml.

Parsabiv bija saistīts ar kaulu metabolisma marķieru (kaulu specifiskā sārmainā fosfatāze un I tipa kolagēna C-telo-peptīds) un fibroblastu augšanas 23. faktora (izpētes mērķa kritēriji) samazinājumu pētījuma beigās (27. nedēļā), salīdzinot ar placebo.

Aktīvi kontrolēts pētījums

6 mēnešu ilgā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā pētījumā salīdzināja Parsabiv efektivitāti un drošumu ar cinakalcetu 683 SHPT pacientiem ar HNS, kuriem veica hemodialīzi. Parsabiv devu shēma bija līdzīga kā placebo kontrolētos pētījumos (5 mg sākuma devu titrēja ik pēc 4 nedēļām ar 2,5 mg līdz 5 mg pieaugumu līdz maksimālajai 15 mg devai 3 reizes nedēļā). Cinakalceta sākuma deva bija 30 mg dienā, ko titrēja ik pēc 4 nedēļām ar 30 mg pieaugumu vai 60 mg pieaugumu pēdējā titrēšanas reizē līdz maksimālajai 180 mg devai dienā atbilstoši cinakalceta parakstīšanas informācijai. Mediānā vidējā nedēļas deva EVP laikā Parsabiv bija 15,0 mg (5,0 mg ievadīšanas reizē) un cinakalcetam 360,0 mg (51,4 mg ievadīšanas reizē). Primārais mērķa kritērijs bija pacientu īpatsvara līdzvērtība, kuriem panākts > 30% samazinājums, salīdzinot ar sākuma stāvokļa vidējo PTH līmeni EVP laikā (20. līdz 27. nedēļai). Galvenie sekundārie mērķa kritēriji bija pacientu īpatsvars, kuri EVP laikā sasniedza > 50% un > 30% samazinājumu, salīdzinot ar sākuma stāvokļa vidējo PTH un vidējo dienu skaitu nedēļā ar vemšanu vai slikto dūšu pirmajās 8 nedēļās, secīgi pārbaudot pārākumu. Vidējā (SE) sākuma stāvokļa PTH koncentrācija Parsabiv un cinakalcetu grupās bija attiecīgi 1 092,12 (33,8) un 1 138,71 (38,2) pg/ml. Demogrāfiskie un citi sākuma stāvokļa raksturlielumi bija līdzīgi placebo kontrolētiem pētījumiem.

Parsabiv primārais mērķa kritērijs bija līdzvērtīgs cinakalcetam, un sekundārie mērķa kritēriji bija pārāki par cinakalcetu pacientu īpatsvaram, kas sasniedza vidējā PTH > 30% samazinājumu EVP laikā, salīdzinot ar sākuma stāvokli (68,2% Parsabiv, salīdzinot ar 57,7% cinakalcetam; p = 0,004); un pacientu īpatsvaram, kas sasniedza vidējā PTH samazinājumu EVP laikā > 50% (52,4% Parsabiv, salīdzinot ar 40,2% cinakalcetam; p = 0,001). Starp abām grupām netika novērotas statistiski nozīmīgas atšķirības sekundārajos mērķa kritērijos, novērtējot vidējo dienu skaitu nedēļā ar vemšanu vai slikto dūšu pirmajās 8 nedēļās.

"Switch pētījums"

Pētījuma rezultāti, kurā novērtēja izmaiņas koriģētā seruma kalcija līmenī, pacientiem pārejot no cinakalceta lietošanas uz Parsabiv, parādīja, ka ārstēšanu ar Parsabiv, lietojot 5 mg sākuma devu, droši var uzsākt pēc 7 dienu cinakalceta lietošanas pārtraukuma ar nosacījumu, ka koriģētais seruma kalcija līmenis ir $\geq 8,3$ mg/dl (2,08 mmol/l).

Atklāts pagarinājuma pētījums

Tika veikts 52 nedēļas ilgs, vienas grupas pagarināts placebo kontrolēts un "switch" pētījums, kas aprakstīts augstāk, lai raksturotu Parsabiv ilgtermiņa drošumu un efektivitāti 891 SHPT pacientiem ar HNS, kuriem veic hemodialīzi. Visi subjekti saņēma Parsabiv 5 mg sākuma devā 3 reizes nedēļā. Parsabiv devu varēja titrēt 5., 9., 17., 25., 33., 41., un 49. nedēļā līdz maksimālajai 15 mg devai, lai sasniegtu mērķa PTH līmeni ≤ 300 pg/ml, saglabājot seruma cCa koncentrāciju.

52 nedēļu beigās Parsabiv nebija saistīts ne ar kādiem jauniem drošuma konstatējumiem un saglabāja ārstēšanas efektu, par ko liecina pirmsdialīzes PTH līmeņa pazeminājums 2/3 pacientu par $> 30\%$, salīdzinot ar sākuma stāvokli. Turklāt vairāk nekā 50% pacientu Parsabiv pazemināja pirmsdialīzes PTH līmeni līdz ≤ 300 pg/ml un samazināja vidējo PTH, cCa, cCa $\times$ P un fosfāta līmeni, salīdzinot ar sākuma stāvokli.

Pediatriskā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar Parsabiv vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās hiperparatireozes ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Izkliede

Populācijas farmakokinētikas modelī izkļedes tilpums līdzsvara stāvoklī ir apmēram 796 l. Etelkalcetīds atgriezeniski ar kovalento saiti ir galvenokārt piesaistīts plazmas albumīnam. Etelkalcetīda nekovalenta saistīšanās ar plazmas proteīniem ir maza, ar nepiesaistītās frakcijas attiecību 0,53. Asins-plazmas [^{14}C]-etelkalcetīda koncentrācijas attiecība ir apmēram 0,6.

Biotransformācija

CYP450 enzīmi etelkalcetīdu nemetabolizē. Etelkalcetīds biotransformējas asinīs atgriezeniskas disulfīdu apmaiņas ceļā ar endogēniem tioliem, galvenokārt veidojot konjugātu ar seruma albumīnu. Biotransformācijas produktu iedarbība uz plazmu bija apmēram 5 reizes lielāka nekā etelkalcetīda, un to koncentrācijas-laika virziens ir paralēls etelkalcetīda virzienam. Dominējošie biotransformācijas produkti (albumīnam piesaistītie) *in vitro* bija minimāli aktīvi.

Eliminācija

Intravenoza ievadīšana 3 reizes nedēļā hemodialīzes seansa beigās rezultējās ar efektīvu 3 līdz 5 dienu eliminācijas pusperiodu. Etelkalcetīds ātri izdalās subjektiem ar normālu nieru darbību, kamēr HNS pacientiem, kuriem bija nepieciešama hemodialīze, etelkalcetīds tika galvenokārt eliminēts ar hemodialīzi. Etelkalcetīds tika efektīvi atdalīts hemodialīzē ar klīrenss vērtību 7,66 l/stundā. Pēc vienas radioaktīvi iezīmēta etelkalcetīda devas HNS pacientiem ar sekundāru HPT, kam veic hemodialīzi, apmēram 60% no dozētā [^{14}C]-etelkalcetīda tika atgūti dializātā un apmēram 7% apvienoti urīnā un izkārnījumos 175 dienu savākšanas periodā. Sistēmas klīrensa mainīgums subjektu starpā pacientu populācijā ir apmēram 70%.

Linearitāte/nelinearitāte

HNS pacientiem ar sekundāru HPT, kam tiek veikta hemodialīze, etelkalcetīda farmakokinētika ir lineāra un laika gaitā nemainās pēc vienas (5-60 mg) un vairākām intravenozām devām (2,5 līdz 20 mg). Pēc intravenozas dozēšanas 3 reizes nedēļā katra 3 līdz 4 stundu ilga hemodialīzes seansa beigās 4 nedēļas pēc dozēšanas HNS pacientiem etelkalcetīda līmenis plazmā sasniedza līdzsvarā tuvu stāvokli ar novērotu 2 līdz 3-kārtīgu uzkrāšanās attiecību.

Nieru darbības traucējumi

Specifiski etelkalcetīda farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar viegliem līdz smagiem nieru darbības traucējumiem nav veikti. Etelkalcetīda farmakokinētika tika raksturota HNS pacientiem, kuri saņem hemodialīzi. Etelkalcetīds ir paredzēts HNS pacientiem, kuriem veic hemodialīzi.

Aknu darbības traucējumi

Specifiski pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti.

Ķermeņa masa, dzimums, vecums, rase

Ar ķermeņa masu, dzimumu, vecumu vai rasi saistītas farmakokinētikas atšķirības pieaugušiem pacientiem nav pētītas.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Paredzamā pazemināta PTH līmeņa un kalcija asinīs farmakoloģiskā iedarbība klīniskās iedarbības līmenī tika novērota pētījumos ar dzīvniekiem. Pazeminātu seruma kalcija līmeni, kas saistīts ar trīci, krampjiem un stresu, novēroja klīniskās iedarbības līmenī. Visa iedarbība bija atgriezeniska pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Etelkalcetīds bija mutagēnisks dažos baktēriju celmos (*Ames*), tomēr nebija genotoksisks *in vitro* un *in vivo* zīdītāju genotoksicitātes pārbaudēs, un tāpēc uzskata, ka tas nav genotoksisks cilvēkam. Peļu un žurku kancerogenitātes pētījumos līdz 0,4 reizes lielākā iedarbības līmenī nekā klīniskajā nebija ar etelkalcetīdu saistītu audzēju.

Pakļaujot žurkas līdz 1,8 reizes augstākam etelkalcetīda iedarbības līmenim nekā klīniskais, kādu sasniedza pacientiem, kas saņēma 15 mg etelkalcetīda trīs reizes nedēļā, nebija ietekmes uz tēviņu vai mātīšu auglību.

Pakļaujot žurkas un trušus organoģenēzes laikā 1,8 līdz 4,3 reizes augstākam līmenim nekā klīniskais, nebija ietekmes uz embrio-fetālo attīstību. Pre- un postnatālās attīstības pētījumā žurkām bija minimāls perinatālās mazuļu mirstības pieaugums, atnešanās kavēšanās un pārejošs postnatālās augšanas samazinājums, kas 1,8 reizes lielākas nekā klīniskā iedarbība rezultātā bija saistīts ar mātītes hipokalcēmijas, trīces, ķermeņa masas un barības patēriņa samazināšanās toksicitātēm.

Pētījumi ar žurkām liecināja, ka [¹⁴C]-etelkalcetīds izdalās pienā koncentrācijā, kas līdzīga plazmai.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Nātrija hlorīds
Dzintarskābe
Ūdens injekcijām
Sālsskābe (pH pielāgošanai)
Nātrija hidroksīds (pH pielāgošanai)

6.2. Nesaderība

Šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

Pēc izņemšanas no ledusskapja:

- Parsabiv ir stabils maksimāli 7 kumulatīvās dienas, ja tiek uzglabāts oriģinālā kastītē. Nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra;
- Izņemts no oriģinālā iepakojuma, Parsabiv ir stabils maksimāli 4 stundas, ja tiek pasargāts no tiešiem saules stariem.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Parsabiv 2,5 mg šķīdums injekcijām

Vienreizējas lietošanas flakons (I klases stikls) ar aizbāzni (ar fluorpolimēru laminēts elastomērs) un alumīnija vāciņu ar noņemamu pārklāju pret putekļiem. Katrs flakons satur 0,5 ml šķīduma injekcijām.

Parsabiv 5 mg šķīdums injekcijām

Vienreizējas lietošanas flakons (I klases stikls) ar aizbāzni (ar fluorpolimēru laminēts elastomērs) un alumīnija vāciņu ar noņemamu pārklāju pret putekļiem. Katrs flakons satur 1 ml šķīduma injekcijām.

Parsabiv 10 mg šķīdums injekcijām

Vienreizējas lietošanas flakons (I klases stikls) ar aizbāzni (ar fluorpolimēru laminēts elastomērs) un alumīnija vāciņu ar noņemamu pārklāju pret putekļiem. Katrs flakons satur 2 ml šķīduma injekcijām.

Iepakojuma lielumi: 1, 6, 12 un 42 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Parsabiv 2,5 mg šķīdums injekcijām

EU/1/16/1142/001 - 1 flakons

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

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

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

Parsabiv 5 mg šķīdums injekcijām

EU/1/16/1142/005 - 1 flakons

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

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

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

Parsabiv 10 mg šķīdums injekcijām

EU/1/16/1142/009 - 1 flakons

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

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

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 11. novembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums:

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Nīderlande

Amgen NV

Telecomlaan 5-7

1831 Diegem

Beļģija

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Recepšu zāles.

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz šo zāļu pirmais periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums 6 mēnešu laikā pēc reģistrācijas apliecības piešķiršanas.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Parsabiv 2,5 mg šķīdums injekcijām
etelcalcetide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 2,5 mg etelcalcetīda (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hlorīds, dzintarskābe, ūdens injekcijām, sālsskābe, nātrijs hidroksīds.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.

1 flakons (0,5 ml)

6 flakoni (0,5 ml)

12 flakoni (0,5 ml)

42 flakoni (0,5 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU//1/16/1142/001

EU/1/16/1142/002

EU/1/16/1142/003

EU/1/16/1142/004

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Parsabiv 2,5 mg šķīdums injekcijām
etelcalcetide
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

0,5 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KARTONA KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Parsabiv 5 mg šķīdums injekcijām
etelcalcetide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 5 mg etelcalcetīda (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hlorīds, dzintarskābe, ūdens injekcijām, sālsskābe, nātrijs hidroksīds.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.

1 flakons (1 ml)

6 flakoni (1 ml)

12 flakoni (1 ml)

42 flakoni (1 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1142/005

EU/1/16/1142/006

EU/1/16/1142/007

EU/1/16/1142/008

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Parsabiv 5 mg šķīdums injekcijām
etelcalcetide
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

1 ml

6. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**KARTONA KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Parsabiv 10 mg šķīdums injekcijām
etelcalcetide

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs flakons satur 10 mg etelkalcetīda (hidrohlorīda veidā).

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Palīgvielas: nātrijs hlorīds, dzintarskābe, ūdens injekcijām, sālsskābe, nātrijs hidroksīds.
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Šķīdums injekcijām.

1 flakons (2 ml)

6 flakoni (2 ml)

12 flakoni (2 ml)

42 flakoni (2 ml)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Intravenozai lietošanai.
Vienreizējai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.

Uzglabāt oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061,
4817 ZK Breda,
Nīderlande

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1142/009

EU/1/16/1142/010

EU/1/16/1142/011

EU/1/16/1142/012

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA
FLAKONS ETIĶETE**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Parsabiv 10 mg šķīdums injekcijām
etelcalcetide
i.v.

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intravenozai lietošanai.

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

2 ml

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Parsabiv 2,5 mg šķīdums injekcijām
Parsabiv 5 mg šķīdums injekcijām
Parsabiv 10 mg šķīdums injekcijām
etelcalcetide

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsi.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Parsabiv un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Parsabiv lietošanas
3. Kā lietot Parsabiv
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Parsabiv
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Parsabiv un kādam nolūkam to lieto

Parsabiv satur aktīvo vielu etelcalcetīdu, kas pazemina paratireoīdā hormona līmeni, kas pazīstams kā PTH.

Parsabiv lieto, lai ārstētu sekundāro hiperparatireozi pacientiem ar nopietnu nieru slimību, kuriem nepieciešama hemodialīze, lai attīrītu asinis no atkritumvielām.

Sekundārās hiperparatireozes gadījumā epitēlijuķermenīši (četri mazi dziedzeri kaklā) producē pārāk daudz PTH. "Sekundārā" nozīmē, ka hiperparatireozi izraisa citi stāvokļi, piemēram, nieru slimība. Sekundārā hiperparatireoze var būt par cēloni kalcija zudumam kaulos, kas var izraisīt sāpes kaulos un to lūzumus, un asinsvadu un sirds problēmas. Kontrolējot PTH līmeni, Parsabiv palīdz kontrolēt kalcija un fosfātu daudzumu Jūsu organismā.

2. Kas Jums jāzina pirms Parsabiv lietošanas

Nelietojiet Parsabiv šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret etelcalcetīdu vai kādu citu (6 punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.
- ja Jums ir ļoti zems kalcija līmenis asinīs. Ārsts kontrolēs Jūsu kalcija līmeni asinīs.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Jums tiks dots Parsabiv, izstāstiet ārstam, ja Jums ir vai kādreiz ir bijuši:

- sirdsdarbības traucējumi, tādi kā sirds mazspēja vai aritmijas (patoloģisks sirds ritms);
- krampji (lēkmes vai konvulsijas).

Parsabiv pazemina kalcija līmeni. Lūdzu, pastāstiet savam ārstam, ja ārstēšanas laikā ar Parsabiv Jums ir spazmas, raustīšanās vai krampji muskuļos vai nejutīgums, vai tirpšana roku un kāju pirkstos vai ap muti, vai krampji, apjukums vai samaņas zudums. Sīkāku informāciju skatīt 4. punktā.

Zems kalcija līmenis var izraisīt patoloģisku sirds ritmu. Pastāstiet ārstam, ja Parsabiv lietošanas laikā Jums ir neparasti ātras vai stipras sirdsklauves, ja Jums ir sirds ritma traucējumi vai sirds mazspēja, vai ja Jūs lietojat zāles, kas var izraisīt sirds ritma traucējumus. Sīkāku informāciju skatīt 4. punktā.

Ļoti zems PTH ilgstošos laika posmos var izraisīt patoloģisku kaulu struktūras veidu, kas pazīstams kā adinamiski kauli, ko var diagnosticēt tikai ar biopsiju. Ārstēšanas ar Parsabiv laikā Jūsu PTH līmenis tiks kontrolēts un Parsabiv deva var tikt samazināta, ja PTH līmenis kļūst ļoti zems.

Bērni un pusaudži

Nav zināms, vai Parsabiv lietošana bērniem līdz 18 gadu vecumam ir droša un efektīva, jo šiem pacientiem tas nav pētīts.

Citas zāles un Parsabiv

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, tajā skaitā par iegādātajām bezrecepšu zālēm vai citām zālēm, kas pazemina seruma kalcija līmeni (piemēram, cinakalcets un denosumabs).

Jūs nedrīkstat saņemt Parsabiv kopā ar cinakalcetu. Pastāstiet ārstam, ja lietojat vai pēdējā laikā esat lietojis cinakalcetu.

Grūtniecība

Parsabiv nav pārbaudīts grūtniecēm. Nav zināms, vai Parsabiv var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. Izstāstiet ārstam, ja Parsabiv lietošanas laikā Jums iestājas grūtniecība, domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību. Piesardzības nolūkā ir ieteicams izvairīties no Parsabiv lietošanas grūtniecības laikā.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai Parsabiv var izdalīties krūts pienā. Pastāstiet savam ārstam, ja Jūs barojat bērnu ar krūti vai plānojat to darīt. Ārsts tad palīdzēt Jums izlemt, pārtraukt bērna barošanu ar krūti vai pārtraukt Parsabiv lietošanu, ņemot vērā ieguvumu no barošanas ar krūti bērnam un ieguvumu no Parsabiv lietošanas mātei.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Parsabiv neietekmē vai nenozīmīgi ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Tomēr noteikti zema kalcija līmeņa simptomi (tādi kā lēkmes vai konvulsijas) var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus.

Parsabiv satur nātriju

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā flakonā, - būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Parsabiv

Ieteicamā Parsabiv sākuma deva ir 5 mg. To ievadīs ārsts vai medmāsa hemodialīzes seansa beigās caurulē (asinslīnijā), kas Jūs savieno ar hemodialīzes iekārtu. Parsabiv tiks ievadīts 3 reizes nedēļā. Atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas devu var palielināt līdz 15 mg vai samazināt līdz 2,5 mg.

Ārstēšanas laikā ar Parsabiv Jums var būt nepieciešams lietot kalcija un D vitamīna uztura bagātinātājus. Jūsu ārsts pārrunās to ar Jums.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai medmāsai.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

Bieži (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem) tika ziņots par zemu kalcija līmeni asinīs (hipokalcēmija). Ja Jums parādās nejutīgums vai durstīšanas sajūta ap muti vai ekstremitātēs, muskuļu sāpes vai krampji

un krampju lēkmes, nekavējoties informējiet savu ārstu. Tās var būt pārāk zema kalcija līmeņa pazīmes.

Ļoti bieži: var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Slikta dūša
- Vemšana
- Caureja
- Muskuļu spazmas
- Zems kalcija līmenis asinīs bez simptomiem

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Augsts kālija līmenis asinīs
- Zems fosfātu līmenis asinīs
- Galvassāpes
- Nejutīgums vai durstīšanas sajūta
- Sirds mazspējas pasliktināšanās
- Sirds elektriskās aktivitātes traucējumi, ko elektrokardiogrammā redz kā QT intervāla pagarināšanos
- Zems asinsspiediens
- Muskuļu sāpes

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Lēkmes (krampji vai konvulsijas); papildu informāciju skatīt 2. punktā

Nav zināmi: nevar noteikt pēc pieejamiem datiem

- Alerģiskas reakcijas (tostarp anafilaktiskas reakcijas)

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Parsabiv

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc “Derīgs līdz:”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).

Uzglabāt flakonu ārējā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Pēc izņemšanas no ledusskapja:

- Parsabiv ir stabils maksimāli 7 kumulatīvās dienas, ja tiek uzglabāts oriģinālā kastītē. Nav nepieciešama īpaša uzglabāšanas temperatūra;
- Izņemts no oriģinālā iepakojuma, Parsabiv ir stabils maksimāli 4 stundas, ja tiek pasargāts no tiešiem saules stariem.

Nelietojiet šīs zāles, ja pamanāt neizšķīdušas daļiņas vai tās mainījušas krāsu.

Tikai vienreizējai lietošanai.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtni.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Parsabiv satur

- Aktīvā viela ir etelkalcetīds.
Parsabiv 2,5 mg šķīdums injekcijām: katrs flakons satur 2,5 mg etelkalcetīda 0,5 ml šķīduma (5 mg/ml).
Parsabiv 5 mg šķīdums injekcijām: katrs flakons satur 5 mg etelkalcetīda 1 ml šķīduma (5 mg/ml).
Parsabiv 10 mg šķīdums injekcijām: katrs flakons satur 10 mg etelkalcetīda 2 ml šķīduma (5 mg/ml).
- Citas sastāvdaļas ir nātrijs hlorīds, dzintarskābe, ūdens injekcijām, sāļsskābe un nātrijs hidroksīds (skatīt 2. punktu: Parsabiv satur nātriju).

Parsabiv ārējais izskats un iepakojums

Parsabiv ir dzidrs un bezkrāsains šķidrums.

Parsabiv ir šķīdums injekcijām flakonā.

Iepakojuma lielumi: 1, 6, 12 un 42 flakoni.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

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

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Beļģija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

Beigië/Belgique/Belgien

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

България

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Amgen s.r.o.

Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige

Tlf: +45 39617500

Deutschland

AMGEN GmbH

Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas

Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.

Τηλ.: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.

Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.

Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.

Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited

Tel: +353 1 8527400

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Italia

Amgen S.r.l.

Tel: +39 02 6241121

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd

Τηλ.: +357 22741 741

Latvija

Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle

Tel: +371 257 25888

Magyarország

Amgen Kft.

Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen B.V.

The Netherlands

Tel: +31 (0)76 5732500

Nederland

Amgen B.V.

Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB

Tel: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH

Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.

Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.

Tel: +351 21 4220606

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

Suomi/FinlandAmgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland

Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Sverige

Amgen AB

Tel: +46 (0)8 6951100

United Kingdom (Northern Ireland)

Amgen Limited

Tel: +44 (0)1223 420305

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>