ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informaţii referitoare la siguranţă. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţii adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacţiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Parsabiv 2,5 mg soluţie injectabilă
Parsabiv 5 mg soluţie injectabilă
Parsabiv 10 mg soluţie injectabilă

2. COMPOZIŢIA CALITATIVĂ ŞI CANTITATIVĂ

Parsabiv 2,5 mg soluţie injectabilă

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

Parsabiv 5 mg soluţie injectabilă

Fiecare flacon conţine etelcalcetidă (sub formă de clorhidrat) 5 mg în 1 ml soluţie.
Fiecare ml conţine etelcalcetidă 5 mg.

Parsabiv 10 mg soluţie injectabilă

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

Pentru lista tuturor excipienţilor, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Soluţie injectabilă.

Soluţie incoloră limpede.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicaţii terapeutice

Parsabiv este indicat pentru tratamentul hiperparatiroidismului secundar (HPTS) la pacienţii adulţi cu boală cronică de rinichi (BCR) trataţi prin hemodializă.

4.2 Doze şi mod de administrare

Doze

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

Titrarea dozelor

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

Ajustarea dozelor pe baza valorilor PTH

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

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

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

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

Doze omise

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

Ajustarea dozelor pe baza valorilor serice de calciu

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

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

Valoarea calcemiei corectate sau simptome clinice de hipocalcemie*:	**Recomandări**
< 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) şi ≥ 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l)	• Dacă este indicat din punct de vedere clinic: - se iniţiază sau se cresc dozele tratamentului cu suplimente de calciu, chelatori de fosfat pe bază de calciu şi/sau steroli ai vitaminei D. - se creşte concentraţia de calciu din lichidul de dializă. - se ia în considerare scăderea dozei de Parsabiv.
< 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) sau prezenţa simptomelor de hipocalcemie	• Se opreşte administrarea de Parsabiv până când valorile calcemiei corectate ajung la valori ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) şi până la remiterea simptomelor de hipocalcemie (dacă acestea sunt prezente). • Dacă este indicat din punct de vedere clinic: - se iniţiază sau se cresc dozele tratamentului cu suplimente de calciu, chelatori de fosfat pe bază de calciu şi/sau steroli ai vitaminei D. - se creşte concentraţia de calciu din lichidul de dializă. • Se reiniţiază tratamentul cu Parsabiv la o doză cu 5 mg mai mică decât ultima doză administrată. Dacă ultima doză care s-a administrat pacientului a fost de 2,5 mg sau de 5 mg, reluaţi administrarea la o doză de 2,5 mg odată ce valorile corectate ale calciului seric au ajuns la valori ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l) şi simptomele de hipocalcemie (dacă au existat) s-au remis.

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

Trecerea de la tratamentul cu cinacalcet la cel cu Parsabiv

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

Copii şi adolescenţi

Siguranţa şi eficacitatea etelcalcetidei la copii şi adolescenţi cu vârste sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date.

Vârstnici

Recomandările de administrare la pacienţii vârstnici sunt aceleaşi ca la pacienţii adulţi.

Mod de administrare

Parsabiv nu trebuie diluat.

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

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

4.3 Contraindicaţii

Hipersensibilitate la substanţa activă sau la oricare dintre excipienţii enumeraţi la pct. 6.1.

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

4.4 Atenţionări şi precauţii speciale pentru utilizare

Hipocalcemie

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

Manifestările potenţiale ale hipocalcemiei includ parestezie, mialgii, spasme musculare şi convulsii.

Întrucât etelcalcetida reduce valorile serice de calciu, pacienţii trebuie sfătuiţi să solicite asistenţă medicală dacă prezintă simptome de hipocalcemie şi trebuie monitorizaţi pentru apariţia hipocalcemiei (vezi pct. 4.2). Calcemia trebuie măsurată anterior iniţierii tratamentului, în interval de o săptămână de la iniţierea tratamentului sau ajustarea dozei de Parsabiv şi la fiecare interval de 4 săptămâni pe parcursul tratamentului. În cazul în care se produc scăderi semnificative clinic ale valorilor calciului seric corectat, trebuie luate măsuri pentru creşterea calcemiei (vezi pct. 4.2).

Aritmie ventriculară şi prelungirea intervalului QT secundare hipocalcemiei

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

Convulsii

La pacienţii trataţi cu Parsabiv au fost raportate cazuri de convulsii (vezi pct. 4.8). Pragul apariţiei crizelor convulsive poate fi scăzut prin reducerea semnificativă a calcemiei. Calcemia trebuie atent monitorizată la pacienţii cu antecedente de crize convulsive în timpul tratamentului cu Parsabiv.

Agravarea insuficienţei cardiace

Scăderea performanţei miocardice, hipotensiunea şi insuficienţa cardiacă congestivă (ICC) pot fi corelate cu reduceri semnificative ale calcemiei. Calcemia trebuie monitorizată la pacienţii cu antecedente de ICC în timpul tratamentului cu Parsabiv (vezi pct. 4.2), acesta din urmă putând fi asociat cu reduceri ale concentraţiilor serice de calciu.

Administrarea concomitent cu alte medicamente

Parsabiv trebuie administrat cu prudenţă la pacienţii trataţi cu alte medicamente despre care se cunoaşte că produc scăderea valorilor serice de calciu. Calcemia trebuie monitorizată cu atenţie (vezi pct. 4.5).

Pacienţii trataţi cu Parsabiv nu trebuie să primească şi cinacalcet. Administrarea concomitentă ar putea determina apariţia hipocalcemiei severe.

Boala osoasă adinamică

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

Imunogenicitate

În studiile clinice, 7,1% dintre pacienţii cu HPTS trataţi cu Parsabiv timp de până la 6 luni au avut rezultate pozitive la testul pentru anticorpi de legare, o proporţie de 80,3% dintre aceştia având anticorpi preexistenţi. Nu există nicio dovadă de afectare a profilului farmacocinetic, a răspunsului clinic sau a profilului de siguranţă care să fie corelată cu prezenţa anticorpilor preexistenţi sau cu dezvoltarea anticorpilor anti-etelcalcetidă.

Excipient cu efect cunoscut

Acest medicament conţine sodiu mai puţin de 1 mmol (23 mg) per flacon, adică practic „nu conţine sodiu”.

4.5 Interacţiuni cu alte medicamente şi alte forme de interacţiune

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

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

Administrarea altor medicamente despre care se ştie că scad valorile calciului seric în acelaşi timp cu Parsabiv poate determina creşterea riscului de hipocalcemie (vezi pct. 4.4). Pacienţilor trataţi cu Parsabiv nu trebuie să li se administreze şi cinacalcet (vezi pct. 4.4).

4.6 Fertilitatea, sarcina şi alăptarea

Sarcina

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

Alăptarea

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

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

Fertilitatea

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

4.7 Efecte asupra capacităţii de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje

Parsabiv nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Totuşi, anumite manifestări potenţiale ale hipocalcemiei pot afecta capacitatea de a conduce vehicule şi de a folosi utilaje (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacţii adverse

Rezumatul profilului de siguranţă

Reacţiile adverse foarte frecvente asociate cu administrarea Parsabiv sunt scăderea valorilor serice de calciu, spasmele musculare, diareea, greaţa şi vărsăturile. La majoritatea pacienţilor, acestea au fost uşoare până la moderate ca severitate şi au avut caracter temporar. Întreruperea terapiei ca rezultat al reacţiilor adverse a fost cauzată în principal de scăderea calcemiei, greaţă şi vărsături.

Lista reacţiilor adverse prezentată sub formă de tabel

Reacţiile adverse sunt enumerate în continuare folosindu-se următoarea convenţie: foarte frecvente (≥ 1/10); frecvente (≥ 1/100 şi < 1/10); mai puţin frecvente (≥ 1/1000 şi < 1/100); rare (≥ 1/10 000 şi < 1/1000); foarte rare (< 1/10 000); cu frecvenţă necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 1. Reacţii adverse din studiile clinice controlate şi experienţa ulterioară punerii pe piaţă

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme şi organe	Categoria de frecvenţă	Reacţii adverse
Tulburări ale sistemului imunitar	Cu frecvenţă necunoscută	Reacţii de hipersensibilitate[1] (inclusiv anafilaxie)
Tulburări metabolice şi de nutriţie	Foarte frecvente	Scăderea valorilor serice de calciu[1, 4]
	Frecvente	Hipocalcemie[1, 5] Hiperpotasemie[2] Hipofosfatemie
Tulburări ale sistemului nervos	Frecvente	Cefalee Parestezie[3]
	Mai puţin frecvente	Convulsii[6]
Tulburări cardiace	Frecvente	Agravarea insuficienţei cardiace[1] Prelungirea intervalului QT[1]
Tulburări vasculare	Frecvente	Hipotensiune arterială
Tulburări gastro-intestinale	Foarte frecvente	Greaţă Vărsături Diaree
Tulburări musculo-scheletice şi ale ţesutului conjunctiv	Foarte frecvente	Spasme musculare
	Frecvente	Mialgie

[1] Vezi punctul referitor la Descrierea reacţiilor adverse selectate.
[2] Hiperpotasemia include termenii preferaţi de hiperpotasemie şi creştere a valorilor serice de potasiu.
[3] Parestezia include termenii preferaţi de parestezie şi hipoestezie.
[4] Scăderi asimptomatice ale valorilor de calciu sub 7,5 mg/dl (1,88 mmol/l) sau scăderi asimptomatice semnificative clinic ale cCa seric, cu valori cuprinse între 7,5 şi < 8,3 mg/dl (1,88 şi < 2,08 mmol/l) (care au necesitat tratament medical).
[5] Reduceri simptomatice ale cCa seric < 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).
[6] Vezi pct. 4.4.

Descrierea reacţiilor adverse selectate

Hipocalcemie

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

Prelungirea intervalului QTc secundară hipocalcemiei

Datele combinate din studiile controlate cu placebo indică faptul că o proporţie mai mare de pacienţi din grupul tratat cu Parsabiv, comparativ cu grupul tratat cu placebo, a avut o creştere maximă a intervalului QTcF > 60 msec faţă de iniţial (1,2% în grupul cu Parsabiv; 0% în cel cu placebo). Incidenţa pacienţilor cu valori predialitice postiniţiale maxime ale QTcF > 500 msec în grupurile cu Parsabiv şi placebo a fost de 4,8% şi, respectiv, 1,9%.

Agravarea insuficienţei cardiace

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

Raportarea reacţiilor adverse suspectate

Raportarea reacţiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniştii din domeniul sănătăţii sunt rugaţi să raporteze orice reacţie adversă suspectată prin intermediul sistemului naţional de raportare, astfel cum este menţionat în Anexa V.

4.9 Supradozaj

Supradozajul de etelcalcetidă poate conduce la hipocalcemie asociată sau nu cu simptome clinice şi poate necesita tratament. În caz de supradozaj trebuie verificată valoarea calciului seric, pacienţii trebuie monitorizaţi pentru simptome de hipocalcemie (vezi pct. 4.4) şi trebuie luate măsuri adecvate (vezi pct. 4.2). Deşi Parsabiv se elimină prin dializă, hemodializa nu a fost investigată ca tratament în caz de supradozaj. În cadrul studiilor clinice au fost administrate, fără a periclita siguranţa pacienţilor, doze unice de până la 60 mg şi mai multe doze de până la 22,5 mg de 3 ori pe săptămână la sfârşitul şedinţelor de dializă la pacienţii hemodializaţi.

5. PROPRIETĂŢI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăţi farmacodinamice

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

Mecanism de acţiune

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

Efecte farmacodinamice

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

Eficacitatea şi siguranţa clinică

Studiile controlate cu placebo

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

Criteriul final principal în fiecare studiu a fost proporţia pacienţilor cu reduceri > 30% faţă de valorile PTH iniţial pe durata PEE (PEE fiind definită prin intervalul dintre săptămâna 20 şi săptămâna 27, inclusiv). Criteriile secundare principale au fost reprezentate de proporţia pacienţilor cu valori PTH medii ≤ 300 pg/ml pe parcursul PEE şi de modificarea procentuală pe parcursul PEE faţă de valorile iniţiale ale PTH, a concentraţiei de cCa seric, de fosfat şi a valorii produsului calciu-fosfat (Ca × P).

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

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

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

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

[a] p < 0,001 versus placebo
[a] p = 0,003 versus placebo

Parsabiv a scăzut valorile PTH indiferent de valorile PTH iniţiale, de durata tratamentului prin dializă şi de prezenţa sau absenţa tratamentului cu steroli ai vitaminei D. Pacienţii cu valori PTH mai scăzute la screening au avut probabilitate mai mare de a obţine valori PTH ≤ 300 pg/ml pe durata PEE.

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

Studiile cu control activ

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

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

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

Studiu de substituţie terapeutică

Rezultatele unui studiu care a evaluat modificările calcemiei corectate atunci când pacienţii au fost trecuţi de la tratamentul cu cinacalcet la cel cu Parsabiv au evidenţiat faptul că tratamentul cu Parsabiv, la o doză iniţială de 5 mg, poate fi iniţiat în siguranţă după o perioadă de întrerupere de 7 zile a tratamentului cu cinacalcet, condiţia prealabilă fiind ca nivelurile calciului seric corectat să fie ≥ 8,3 mg/dl (2,08 mmol/l).

Studiu de extensie în regim deschis

Un studiu cu un singur braţ şi durata de 52 de săptămâni, de extensie a studiilor controlate cu placebo şi de substituţie terapeutică, descrise anterior, a fost derulat în scopul caracterizării siguranţei şi eficacităţii pe termen lung a Parsabiv la 891 de pacienţi cu HPTS şi BCR trataţi prin hemodializă. Toţi subiecţii au primit Parsabiv în doză de iniţială de 5 mg administrată de 3 ori pe săptămână. Doza de Parsabiv putea fi crescută în săptămânile 5, 9, 17, 25, 33, 41 şi 49 până la o doză maximă de 15 mg pentru a se obţine nivelurile ţintă de PTH ≤ 300 pg/ml concomitent cu menţinerea concentraţiilor serice ale cCa.

La finalul celor 52 de săptămâni, Parsabiv nu a fost asociat cu niciun fel de probleme de siguranţă noi şi a demonstrat persistenţa efectului tratamentului, fapt indicat de o scădere a valorilor PTH predialitice > 30% faţă de valorile iniţiale la 2/3 dintre pacienţi. În plus, Parsabiv a scăzut valoarea PTH predialitică la ≤ 300 pg/ml la peste 50% dintre pacienţi şi a redus valoarea medie a PTH, cCa, cCa × P şi fosfaţilor faţă de iniţial.

Copii şi adolescenţi

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

5.2 Proprietăţi farmacocinetice

Distribuţie

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

Metabolizare

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

Eliminare

Administrarea intravenoasă de 3 ori pe săptămână la finalul şedinţelor de hemodializă a condus la obţinerea unui timp de înjumătăţire plasmatică efectiv de 3 până la 5 zile. Etelcalcetida se elimină rapid la pacienţii cu funcţie renală normală, în timp ce la pacienţii cu BCR hemodializaţi, etelcalcetida

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

Liniaritate/Non-liniaritate

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

Insuficienţă renală

Nu au fost efectuate studii specifice asupra farmacocineticii etelcalcetidei la pacienţii cu insuficienţă renală uşoară până la severă. Farmacocinetica etelcalcetidei a fost caracterizată la pacienţii cu BCR trataţi prin hemodializă. Etelcalcetida este destinată pacienţilor cu BCR trataţi prin hemodializă.

Insuficienţă hepatică

Nu au fost efectuate studii specifice la pacienţi cu insuficienţă hepatică.

Greutate corporală, sex, vârstă, rasă

Nu au fost constatate diferenţe farmacocinetice în funcţie de greutatea corporală, sex, vârstă sau apartenenţa rasială la pacienţii adulţi studiaţi.

5.3 Date preclinice de siguranţă

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

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

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

Nu au fost constatate efecte asupra dezvoltării embrio-fetale la şobolan şi iepure atunci când aceştia au fost expuşi pe durata organogenezei la concentraţii de 1,8 până la 4,3 ori mai mari decât valorile de expunere clinică. În cadrul unui studiu de dezvoltare pre- şi post-natală la şobolan, s-a observat o creştere minimă a mortalităţii perinatale a puilor, întârzieri în parturiţie şi limitări tranzitorii ale dezvoltării post-natale asociate cu toxicităţi materne constând din hipocalcemie, tremor şi reduceri ale greutăţii corporale şi consumului de alimente la valori de expunere sistemică de 1,8 mai mari decât cele ale expunerii clinice.

Studiile la şobolan au indicat faptul că etelcalcetida marcată [^{14}C] se excretă în laptele matern la concentraţii similare cu cele plasmatice.

6. PROPRIETĂŢI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienţilor

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

6.2 Incompatibilităţi

Acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

După ce a fost scos de la frigider:

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

6.4 Precauţii speciale pentru păstrare

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

6.5 Natura şi conţinutul ambalajului

<u>Parsabiv 2,5 mg soluţie injectabilă</u>

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

<u>Parsabiv 5 mg soluţie injectabilă</u>

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

<u>Parsabiv 10 mg soluţie injectabilă</u>

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

Cutii cu 1, 6, 12 şi 42 de flacoane.

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

6.6 Precauţii speciale pentru eliminare şi alte instrucţiuni de manipulare

Exclusiv de unică folosinţă.

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

7. DEŢINĂTORUL AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

Parsabiv 2,5 mg soluţie injectabilă
EU/1/16/1142/001 - 1 flacon
EU/1/16/1142/002 - 6 flacoane
EU/1/16/1142/003 - 12 flacoane
EU/1/16/1142/004 - 42 flacoane
Parsabiv 5 mg soluţie injectabilă
EU/1/16/1142/005 - 1 flacon
EU/1/16/1142/006 - 6 flacoane
EU/1/16/1142/007 - 12 flacoane
EU/1/16/1142/008 - 42 flacoane
Parsabiv 10 mg soluţie injectabilă
EU/1/16/1142/009 - 1 flacon
EU/1/16/1142/010 - 6 flacoane
EU/1/16/1142/011 - 12 flacoane
EU/1/16/1142/012 - 42 flacoane

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAŢIEI

Data primei autorizări: 11 noiembrie 2016

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

decembrie 2020

ANEXA II

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

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

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

A. FABRICANȚII RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților responsabili pentru eliberarea seriei
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

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

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

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

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună primul RPAS pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

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

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

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

ANEXA III

ETICHETAREA ŞI PROSPECTUL

A. ETICHETARE

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Parsabiv 2,5 mg soluţie injectabilă
etelcalcetidă

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

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

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA EXPIRĂRII

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

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

Parsabiv 2,5 mg soluţie injectabilă
etelcalcetidă
IV

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZARE

0,5 ml

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Parsabiv 5 mg soluţie injectabilă
etelcalcetidă

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

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

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA EXPIRĂRII

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

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

Parsabiv 5 mg soluţie injectabilă
etelcalcetidă
IV

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZARE

1 ml

6. ALTE INFORMAŢII

INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Parsabiv 10 mg soluţie injectabilă
etelcalcetidă

2. DECLARAREA SUBSTANŢEI(LOR) ACTIVE

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

3. LISTA EXCIPIENŢILOR

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

4. FORMA FARMACEUTICĂ ŞI CONŢINUTUL

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

5. MODUL ŞI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

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

6. ATENŢIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ŞI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea şi îndemâna copiilor

7. ALTĂ(E) ATENŢIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA EXPIRĂRII

EXP

9. CONDIŢII SPECIALE DE PĂSTRARE

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

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

11. NUMELE ŞI ADRESA DEŢINĂTORULUI AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAŢIEI DE PUNERE PE PIAŢĂ

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

13. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

15. INSTRUCŢIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAŢII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informaţiei în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC – COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conţine identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC – DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAŢII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA DE FLACON

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

Parsabiv 10 mg soluţie injectabilă
etelcalcetidă
IV

2. MOD DE ADMINISTRARE

3. DATA EXPIRĂRII

EXP

4. SERIA DE FABRICAŢIE

Lot

5. CONŢINUTUL CA MASĂ, VOLUM SAU UNITATE DE DOZARE

2 ml

6. ALTE INFORMAŢII

B. PROSPECT

Prospect: Instrucţiuni pentru pacient

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

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

Citiţi cu atenţie şi în întregime acest prospect înainte de a începe să luaţi acest medicament deoarece conţine informaţii importante pentru dumneavoastră.
- Păstraţi acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiţi.
- Dacă aveţi întrebări suplimentare, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiţi în acest prospect

1. Ce este Parsabiv şi pentru ce se utilizează.
2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Parsabiv
3. Cum să utilizaţi Parsabiv
4. Reacţii adverse posibile
5. Cum se păstrează Parsabiv
6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

1. Ce este Parsabiv şi pentru ce se utilizează

Parsabiv conţine substanţa activă etelcalcetidă, care scade valorile hormonului paratiroidian denumit pe scurt PTH.

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

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

2. Ce trebuie să ştiţi înainte să utilizaţi Parsabiv

Nu utilizaţi Parsabiv dacă sunteţi alergic la etelcalcetidă sau la oricare din celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

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

Atenţionări şi precauţii
Înainte de a vi se administra Parsabiv, spuneţi medicului dumneavoastră dacă aveţi sau aţi avut vreodată:

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

Parsabiv scade concentraţia de calciu. Adresaţi-vă medicului dacă aveţi spasme, contracţii sau crampe musculare, senzaţie de amorţeală sau furnicături la nivelul degetelor de la mâini sau picioare sau în jurul gurii, dacă aveţi convulsii, stare de confuzie sau pierderi de conştienţă în timpul tratamentului cu Parsabiv. Pentru informaţii suplimentare, vezi pct. 4.

Scăderea concentraţiei de calciu poate determina un ritm neobişnuit al bătăilor inimii. Adresaţi-vă medicului dumneavoastră dacă, în timp ce vi se administrează Parsabiv, simţiţi bătăi neobişnuit de rapide sau puternice ale inimii, dacă aveţi probleme legate de ritmul bătăilor inimii sau insuficienţă cardiacă, sau dacă luaţi alte medicamente despre care se ştie că pot produce probleme de ritm cardiac. Pentru informaţii suplimentare, consultaţi pct. 4.

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

Copii şi adolescenţi
Nu se cunoaşte dacă Parsabiv prezintă siguranţă şi eficacitate la copiii cu vârste sub 18 ani, deoarece nu a fost studiat la această categorie de pacienţi.

Parsabiv împreună cu alte medicamente
Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi, aţi luat recent sau este posibil să luaţi alte medicamente, inclusiv medicamente eliberate fără reţetă, sau alte medicamente care scad concentraţia de calciu din sânge.

Nu trebuie să vi se administreze Parsabiv împreună cu cinacalcet. Spuneţi medicului dumneavoastră dacă luaţi cinacalcet sau aţi luat recent cinacalcet.

Sarcina şi alăptarea
Parsabiv nu a fost testat la femeile gravide. Nu se cunoaşte dacă Parsabiv are efecte dăunătoare asupra fătului. Informaţi-l pe medicul dumneavoastră dacă sunteţi gravidă, credeţi că sunteţi gravidă sau intenţionaţi să rămâneţi gravidă în timp ce utilizaţi Parsabiv. Trebuie să decideţi împreună cu medicul dumneavoastră dacă trebuie să utilizaţi Parsabiv.

Nu se cunoaşte dacă Parsabiv se excretă în laptele matern. Spuneţi-i medicului dumneavoastră dacă alăptaţi sau intenţionaţi să alăptaţi. Medicul dumneavoastră vă va ajuta să decideţi dacă este bine să întrerupeţi alăptarea sau să încetaţi administrarea de Prasabiv, luând în considerare beneficiile alăptării pentru copil şi beneficiile tratamentului cu Parsabiv pentru mamă.

Conducerea vehiculelor şi folosirea utilajelor
Parsabiv nu are nicio influenţă sau are influenţă neglijabilă asupra capacităţii de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Cu toate acestea, anumite simptome ale scăderii calciului în organism (precum crizele epileptice sau convulsiile) pot afecta capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule şi folosi utilaje.

Informaţii importante despre anumite substanţe din compoziţia Parsabiv
Acest medicament conţine mai puţin de 1 mmol de sodiu (23 mg) per flacon, adică practic „nu conţine sodiu”.

3. Cum să utilizaţi Parsabiv

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

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

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

4. Reacţii adverse posibile

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

Dacă începeţi să aveţi amorţeli sau furnicături în jurul gurii sau la nivelul extremităţilor, dureri sau crampe musculare şi convulsii (crize), trebuie să îl anunţaţi imediat pe medicul dumneavoastră. Acestea pot fi semne care indică faptul că valorile calciului din organismul dumneavoastră sunt prea scăzute (hipocalcemie).

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane
- Greaţă
- Vărsături
- Diaree
- Spasme musculare
- Scăderea concentraţiei sanguine de calciu, neînsoţită de simptome

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane
- Scăderea concentraţiei sanguine de calciu însoţită de simptome precum furnicături în jurul gurii sau la nivelul extremităţilor, dureri sau crampe musculare şi convulsii (crize)
- Creşterea concentraţiei de potasiu din sânge
- Scăderea concentraţiei de fosfat din sânge
- Dureri de cap
- Senzaţie de amorţeală sau furnicături
- Înrăutăţirea insuficienţei cardiace
- Tulburări ale activităţii electrice a inimii observabilă pe electrocardiogramă ca prelungire a intervalului QT
- Scăderea tensiunii arteriale
- Dureri musculare

Mai puţin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 persoane
- Crize epileptice (convulsii); pentru informaţii suplimentare, vezi pct. 2

Cu frecvență necunoscută; frecvența nu poate fi estimată din datele disponibile
- Reacţii alergice (inclusiv reacţii anafilactice)

Raportarea reacţiilor adverse
Dacă manifestaţi orice reacţii adverse, adresaţi-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacţii adverse nemenţionate în acest prospect. De asemenea, puteţi raporta reacţiile adverse direct (vezi detaliile mai jos). Raportând reacţiile adverse, puteţi contribui la furnizarea de informaţii suplimentare privind siguranţa acestui medicament.

Agenţia Naţională a Medicamentului şi a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
Bucureşti 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

5. Cum se păstrează Parsabiv

Nu lăsaţi acest medicament la vederea şi îndemâna copiilor.

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

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

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

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

Exclusiv de unică folosinţă.

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

6. Conţinutul ambalajului şi alte informaţii

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

Cum arată Parsabiv şi conţinutul ambalajului
Parsabiv este un lichid limpede şi incolor.

Parsabiv este o soluţie injectabilă disponibilă în flacon.

Cutii cu 1, 6, 12 şi 42 de flacoane.

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

Fabricantul şi deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Deţinătorul autorizaţiei de punere pe piaţă
Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Olanda

Fabricantul
Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Belgia

Pentru orice informaţii referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactaţi reprezentanţa locală a deţinătorului autorizaţiei de punere pe piaţă:

România
Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Acest prospect a fost revizuit în februarie 2019.

Alte surse de informaţii

Informaţii detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul web al Agenţiei Europene pentru Medicamente: http://www.ema.europa.eu