

Läs mer om avregistrerade läkemedel

**Produktresumé (SPC):** *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

## 1 LÄKEMEDLETS NAMN

Cinacalcet Accord 30 mg filmdragerade tabletter

Cinacalcet Accord 60 mg filmdragerade tabletter

Cinacalcet Accord 90 mg filmdragerade tabletter

## 2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg cinacalcet (som hydroklorid).

Varje filmdragerad tablett innehåller 60 mg cinacalcet (som hydroklorid).

Varje filmdragerad tablett innehåller 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

### Hjälpämne(n) med känd effekt:

Varje filmdragerad tablett innehåller 67,2 mg laktosmonohydrat.

Varje filmdragerad tablett innehåller 134,3 mg laktosmonohydrat

Varje filmdragerad tablett innehåller 202,0 mg laktosmonohydrat

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

## 3 LÄKEMEDELSFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusgrön, oval, bikonvex filmdragerad tablett, 9,6-10,00 mm lång och präglad med "C" på den ena sidan och med "30" på den andra sidan.

Ljusgrön, oval, bikonvex filmdragerad tablett, 12,3-12,7 mm lång och präglad med "C" på den ena sidan och med "60" på den andra sidan.

Ljusgrön, oval, bikonvex filmdragerad tablett, 14,05-14,45 mm lång och präglad med "C" på den ena sidan och med "90" på den andra sidan.

## 4 KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Sekundär hyperparatyreoidism

*Vuxna*

Behandling av sekundär hyperparatyreoidism (HPT) hos patienter med avancerad njurinsufficiens (End Stage Renal Disease, ESRD) i kronisk dialysbehandling.

Pediatrik population

Behandling av sekundär hyperparatyroidism (HPT) hos barn 3 år och äldre med avancerad njurinsufficiens (End Stage Renal Disease, ESRD) i kronisk dialysbehandling för vilka standardbehandling inte ger adekvat kontroll av sekundär HPT (se avsnitt 4.4).

Cinacalcet Accord kan ingå i en behandlingsregim som inkluderar fosfatbindare och/eller vitamin D-steroler, enligt patientens behov (se avsnitt 5.1).

Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyroidism hos vuxna

Reduktion av hyperkalcemi hos vuxna patienter med:

- paratyreoideakarcinom.
- primär HPT för vilka paratyreoidektomi skulle vara indicerad baserat på serumkalciumnivåer (definierade enligt relevanta behandlingsriktlinjer), men hos vilka paratyreoidektomi inte är kliniskt lämplig eller är kontraindicerad.

## 4.2 Dosering och administreringsätt

### Sekundär hyperparatyroidism

*Vuxna och äldre (> 65 år)*

Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg en gång dagligen. Cinacalcet Accord-dosen bör upptitreras med 2-4 veckors intervall till en maximal dos på 180 mg, given en gång dagligen, för att uppnå ett målvärde för parathormon (PTH) mellan 150 och 300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) hos dialyspatienter, uppmätt som intakt PTH (iPTH). Prov för bestämning av PTH-nivåerna skall tas minst 12 timmar efter dosering av Cinacalcet Accord. Aktuella behandlingsriktlinjer bör följas.

PTH-värdet bör mätas 1-4 veckor efter påbörjad behandling med Cinacalcet Accord samt efter dosjustering. PTH-värdet bör även kontrolleras med ca 1-3 månaders intervall under underhållsbehandling. PTH-värdet kan mätas antingen som intakt PTH (iPTH) eller bio-intakt PTH (biPTH) eftersom behandling med Cinacalcet Accord inte påverkar förhållandet mellan iPTH och biPTH.

#### *Dosjustering baserad på serumkalciumnivån*

Korrigerat serumkalций bör mätas och monitoreras, och ska ligga på eller över det nedre normalgränsvärdet innan den första Cinacalcet Accord dosen administreras (se avsnitt 4.4). Normalområdet för serumkalций kan variera i enlighet med de mätmetoder som används vid ditt lokala laboratorium.

Vid dositering bör serumkalciumnivån kontrolleras upprepade gånger samt inom en vecka efter behandlingsstart eller efter justering av Cinacalcet Accord-dosen. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalций kontrolleras ungefär en gång per månad. I händelse av att serumkalciumnivån sjunker under 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och/eller att symtom på hypokalcemi uppträder rekommenderas följande åtgärder:

Korrigerat serumkalцийvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi	Rekommendationer
------------------------------------------------------------------	------------------

< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), eller förekomst av kliniska symtom på hypokalcemi	Kalciuminnehållande fosfatbindare, vitamin D-steroler och/eller justering av kalciumkoncentrationen i dialysvätskan kan användas för att öka serumkalcium på basis av klinisk bedömning.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) och > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller ihållande symtom på hypokalcemi trots försök att öka serumkalcium	Reducera eller sätt ut behandling med Cinacalcet Accord tillfälligt.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller ihållande symtom på hypokalcemi och vitamin D inte går att öka	Sätt ut behandling med Cinacalcet Accord tillfälligt tills nivån av serumkalcium stiger till 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) och/eller symtomen på hypokalcemi har försvunnit. Behandlingen ska återinsättas med nästa lägre dosnivån av Cinacalcet Accord.

#### *Pediatrik population*

Korrigerat serumkalcium ska ligga i den övre delen av, eller över, det åldersspecifierade referensområdet innan den första dosen Cinacalcet Accord administreras och därefter monitoreras noga (se avsnitt 4.4). Normalområdet för kalcium kan variera i enlighet med de mätmetoder som används vid ditt lokala laboratorium samt barnets/patientens ålder.

Rekommenderad startdos till barn ≥ 3 år till < 18 år är ≤ 0,20 mg/kg en gång dagligen baserat på patientens torrsvikt (se tabell 1).

Dosen kan höjas för att nå önskat målvärdesområde för iPTH. Dosen kan höjas stegvis via tillgängliga dosnivåer (se tabell 1) med minst 4 veckors mellanrum. Dosen kan höjas till en högsta dos på 2,5 mg/kg/dag men får inte överstiga en total dygnsdos på 180 mg.

**Tabell 1: Daglig dos Cinacalcet Accord hos pediatrika patienter**

Patientens torrsvikt (kg)	Startdos (mg)	Tillgängliga sekventiella dosnivåer (mg)
10 till < 12.5	1	1, 2.5, 5, 7.5, 10 och 15
≥ 12.5 till < 25	2.5	2.5, 5, 7.5, 10, 15 och 30
≥ 25 till < 36	5	5, 10, 15, 30 och 60
≥ 36 till < 50	5	5, 10, 15, 30, 60 och 90
≥ 50 till < 75	10	10, 15, 30, 60, 90 och 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 och 180

#### *Dosjustering baserad på PTH-nivån*

PTH-värdet bör mätas minst 12 timmar efter dosering med Cinacalcet Accord och iPTH bör mätas 1-4 veckor efter påbörjad behandling med Cinacalcet Accord samt efter dosjustering av Cinacalcet Accord.

Dosen ska justeras baserat på iPTH i enlighet med följande:

- Om iPTH är < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) och ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l) ska dosen av Cinacalcet Accord sänkas till nästa lägre dosnivå.
- Om iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l) ska behandlingen med Cinacalcet Accord avbrytas. Den kan återupptas vid nästa lägre dosnivå när iPTH är > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Om behandlingsuppehållet har varat mer än 14 dagar ska behandlingen med Cinacalcet Accord återupptas med rekommenderad startdos.

### *Dosjustering baserad på serumkalciumnivån*

Serumkalcium bör kontrolleras inom en vecka efter behandlingsstart eller efter dosjustering av Cinacalcet Accord.

När underhållsdosen har fastställts rekommenderas kontroll av serumkalciumnivån varje vecka.

Serumkalciumnivån hos pediatrika patienter ska hållas inom normalområdet.

Om serumkalciumnivån faller under normalområdet eller om det uppträder symptom på hypokalcemi ska lämplig dosjustering i enlighet med tabell 2 nedan göras:

**Tabell 2: Dosjustering hos pediatrika patienter  $\geq 3$  till  $< 18$  år**

<b>Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symptom på hypokalcemi</b>	<b>Dosrekommendationer</b>
Korrigerat serumkalciumvärde är vid eller under den åldersspecifierade nedre normalgränsen eller om symptom på hypokalcemi uppträder, oavsett kalciumnivån.	Avsluta behandlingen med Cinacalcet Accord.* Ge kalciumtillskott, kalciuminnehållande fosfatbindare och/eller vitamin D-steroler såsom det är kliniskt motiverat.
Korrigerat totalserumkalcium är över den åldersspecifierade nedre normalgränsen, och symptomen på hypokalcemi har gått tillbaka.	Återuppta behandlingen med nästa lägre dosnivå. Om behandlingssuppehållet har varat mer än 14 dagar ska behandlingen med Cinacalcet Accord återupptas med rekommenderad startdos.  Om patient fick den lägsta dosen (1 mg/dag) före behandlingssuppehållet, ska behandlingen återupptas med samma dos (1 mg/dag).
*Om doseringen har avslutats ska korrigerat serumkalcium mätas inom 5 till 7 dagar	

Säkerhet och effekt av Cinacalcet Accord för barn yngre än 3 år för behandling av sekundär hyperparatyreoidism har inte fastställts. Det finns inte tillräckligt med data.

### Byte från etelkalcetid till Cinacalcet Accord

Byte från etelkalcetid till Cinacalcet Accord samt lämpligt tidsintervall mellan senaste dosen etelkalcetid och första dosen Cinacalcet Accord har inte studerats hos patienter. För patienter för vilka etelkalcetid har satts ut ska Cinacalcet Accord inte sättas in förrän minst tre efterföljande hemodialystillfällen har genomförts. Vid denna tidpunkt ska serumkalcium mätas. Säkerställ att serumkalciumnivåerna ligger inom normalområdet innan Cinacalcet Accord sätts in (se avsnitten 4.4 och 4.8).

### Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism

#### *Vuxna och äldre (> 65 år)*

Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg 2 gånger dagligen. Cinacalcet Accord-dosen bör upptitreras med 2-4 veckors intervall med doser på i tur och ordning 30 mg 2 gånger dagligen, 60 mg 2 gånger

dagligen, 90 mg 2 gånger dagligen respektive 90 mg 3 eller 4 gånger dagligen tills serumkalciumnivån minskat till eller understiger den övre normalgränsen. I kliniska prövningar var maxdosen 90 mg fyra gånger dagligen.

Serumkalcium bör kontrolleras inom en vecka efter behandlingsstart eller efter dosjustering av Cinacalcet Accord. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras med 2-3 månaders intervall. Efter titrering av Cinacalcet Accord till maxdos, bör serumkalcium kontrolleras regelbundet. Om en kliniskt relevant sänkning av serumkalciumnivån inte kan bibehållas, bör man överväga att avbryta behandlingen med Cinacalcet Accord (se avsnitt 5.1).

#### *Pediatrisk population*

Säkerhet och effekt av Cinacalcet Accord för barn för behandling av paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

#### Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen förändring av startdosen. Cinacalcet Accord bör användas med försiktighet till patienter med måttligt till gravt nedsatt leverfunktion och behandlingen bör kontrolleras noggrant vid dostitrering och fortsatt behandling (se avsnitt 4.4 och 5.2).

#### Administreringsätt

Oral användning.

Tabletterna skall tas hela och får inte tuggas, krossas eller delas.

Cinacalcet Accord bör tas tillsammans med mat eller strax efter en måltid, eftersom studier har visat att biotillgängligheten för cinacalcet ökar om det tas tillsammans med mat (se avsnitt 5.2).

Cinacalcet finns också som granulat för användning till barn. Barn som behöver lägre doser än 30 mg eller som inte kan svälja tabletter bör behandlas med cinacalcet-granulat.

### **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.  
Hypokalcemi (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### **4.4 Varningar och försiktighet**

#### Serumkalcium

Livshotande händelser och dödsfall associerade med hypokalcemi har rapporterats hos vuxna och pediatrika patienter som behandlats med Cinacalcet Accord. Tecken på hypokalcemi omfattar bl.a. parestesier, myalgi, krampanfall, tetani och konvulsioner. Sänkta kalciumhalter i serum kan också förlänga QT-intervallet, vilket kan ge upphov till ventrikulär arytm sekundär till hypokalcemi. Fall med QT-förlängning och ventrikulär arytm har rapporterats hos patienter som behandlats med cinacalcet (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas för patienter med andra riskfaktorer för QT-förlängning, såsom patienter med känt, medfött långt QT-syndrom eller patienter som får läkemedel som man vet orsakar QT-förlängning.

Eftersom cinacalcet sänker kalciumnivån i serum bör patienterna övervakas noggrant med avseende på tecken på hypokalcemi (se avsnitt 4.2). Serumkalcium bör kontrolleras inom en vecka efter behandlingsstart eller efter dosjustering av Cinacalcet Accord.

#### *Vuxna*

Behandling med Cinacalcet Accord bör inte sättas in hos patienter vars serumkalcium (korrigerat för albumin) understiger den nedre gränsen för normalområdet.

Hos dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom och samtidig administrering med Cinacalcet Accord hade cirka 30 % av patienterna minst ett serumkalciumvärde som understeg 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

#### *Pediatrik population*

Cinacalcet Accord får enbart sättas in för behandling av sekundär HPT hos barn  $\geq 3$  år med avancerad njurinsufficiens (ESRD) i kronisk dialysbehandling för vilka standardbehandling inte ger adekvat kontroll av sekundär HPT, och vars serumkalcium är i den övre delen av, eller över, det åldersspecifierade referensområdet.

Kontrollera serumkalciumnivåerna (se avsnitt 4.2) och behandlingsföljsamhet noga under behandlingen med cinacalcet. Sätt inte in cinacalcet eller öka inte dosen om icke-följsamhet kan misstänkas.

Innan behandlingen med cinacalcet påbörjas och under behandlingen ska riskerna och nyttan med behandlingen övervägas tillsammans med patientens förmåga att följa rekommendationerna att övervaka och hantera risken för hypokalcemi.

Informera de pediatrika patienterna och/eller deras vårdgivare om vilka symtom som kan ses vid hypokalcemi och om vikten av att följa rekommendationerna om serumkalciumkontroller, samt dosering och administreringssätt.

#### *Icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom*

Cinacalcet är inte indicerat för icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom. Kliniska studier har visat att icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom som får cinacalcet löper ökad risk för hypokalcemi (serumkalciumnivåer  $< 8,4$  mg/dl (2,1 mmol/l)) jämfört med dialysbehandlade patienter som får cinacalcet, vilket kan bero på lägre kalciumnivåer vid baseline och/eller kvarstående njurfunktion.

#### Krampanfall

Fall av krampanfall har rapporterats hos patienter som behandlats med Cinacalcet Accord (se avsnitt 4.8). Betydande sänkningar av serumkalciumvärdet sänker tröskelnivån för krampanfall. Serumkalciumnivån ska därför övervakas noga hos patienter som får Cinacalcet Accord, i synnerhet hos patienter med en anamnes av krampanfall.

#### Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

Fall av hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt har rapporterats hos patienter med nedsatt hjärtfunktion. Ett orsakssamband med cinacalcet kan inte uteslutas helt och effekten kan vara medierad av en sänkt serumkalciumnivå (se avsnitt 4.8).

#### Samtidig administrering med andra läkemedel

Administrera Cinacalcet Accord med försiktighet till patienter som får något annat läkemedel som är känt att sänka serumkalciumvärdet. Övervaka serumkalciumvärdet noga (se avsnitt 4.5).

Patienter som får Cinacalcet Accord ska inte ges etelkalcetid. Samtidig administrering kan leda till grav hypokalcemi.

### Allmänt

Om PTH-nivån kontinuerligt undertrycks till nivåer under ungefär 1,5 ggr den övre gränsen för normalvärdet enligt iPTH-testet kan adynamisk bensjukdom utvecklas. Om PTH-nivån understiger det rekommenderade målområdet hos patienter som behandlas med Cinacalcet Accord bör doseringen av Cinacalcet Accord och/eller vitamin D-steroler minskas eller behandlingen sätts ut.

### Testosteronnivån

Testosteronnivån ligger ofta under normalområdet hos patienter med avancerad njurinsufficiens. I en klinisk studie på dialysbehandlade vuxna patienter med ESRD minskade fritt testosteron med medianvärdet 31,3 % i gruppen med patienter behandlade med Cinacalcet Accord och med 16,3 % i patientgruppen som fick placebo, efter 6 månaders behandling. En öppen förlängning av denna studie visade ingen ytterligare nedgång av fritt respektive totalt testosteron hos Cinacalcet Accord-behandlade patienter under en period om 3 år. Den kliniska betydelsen av den minskade serumtestosteronnivån är okänd.

### Nedsatt leverfunktion

På grund av risken för en 2- till 4-faldig ökning av plasmanivån av cinacalcet hos patienter med måttligt eller gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh-klassificering) bör Cinacalcet Accord ges med försiktighet till dessa patienter och behandlingen bör noga övervakas (se avsnitt 4.2 och 5.2).

### Laktos

Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

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

### **Läkemedel som sänker serumkalciumvärdet**

Samtidig administrering av andra läkemedel som sänker serumkalciumnivån och Cinacalcet Accord kan leda till ökad risk för hypokalcemi (se avsnitt 4.4). Patienter som får Cinacalcet Accord får inte ges etelkalcetid (se avsnitt 4.4).

### Effekten av andra läkemedel på cinacalcet

Cinacalcet metaboliseras delvis av enzymet CYP3A4. Samtidig administrering av 200 mg 2 gånger dagligen av den potenta CYP3A4-hämmaren ketokonazol gav en ca 2-faldig ökning av cinacalcetnivån. Cinacalcet Accord-dosen kan behöva justeras om en patient som står på Cinacalcet Accord påbörjar eller avslutar behandling med en potent hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) eller inducerare (t.ex. rifampicin) av detta enzym.

*In vitro*-data visar att cinacalcet delvis metaboliseras av CYP1A2. Rökning inducerar CYP1A2 och clearance av cinacalcet var 36-38 % högre hos rökare jämfört med icke-rökare. Effekten av CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin) på plasmanivåerna av cinacalcet har inte studerats. Dosjustering kan vara

nödvändig om en patient börjar eller slutar röka eller om samtidig behandling med potenta CYP1A2-hämmare påbörjas eller avbryts.

*Kalciumkarbonat:* Samtidig administrering av kalciumkarbonat (engångsdos på 1 500 mg) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

*Sevelamer:* Samtidig administrering av sevelamer (2 400 mg 3 gånger dagligen) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

*Pantoprazol:* Samtidig administrering av pantoprazol (80 mg 1 gång dagligen) påverkade inte farmakokinetiken för cinacalcet.

#### Effekten av cinacalcet på andra läkemedel

Läkemedel som metaboliseras av enzymet P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet är en potent CYP2D6-hämmare. Dosen av samtidigt administrerade läkemedel kan behöva justeras om Cinacalcet Accord ges samtidigt med individuellt titrerade läkemedel med snävt terapeutiskt fönster som huvudsakligen metaboliseras av CYP2D6 (t.ex. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin).

*Desipramin:* Samtidig administrering av 90 mg cinacalcet en gång dagligen och 50 mg desipramin, ett tricykliskt antidepressivt medel som primärt metaboliseras av CYP2D6, ökade signifikant exponeringen för desipramin med cirka 3,6 gånger (90 % CI 3,0; 4,4) hos CYP2D6-extensiva metaboliserare.

*Dextrometorfan:* Multipla doser med 50 mg cinacalcet ökade AUC för 30 mg dextrometorfan (metaboliseras framför allt av CYP2D6) 11-faldigt hos CYP2D6-extensiva metaboliserare.

*Warfarin:* Upprepade orala doser av cinacalcet påverkade inte warfarins farmakokinetik eller farmakodynamik (genom bestämning av protrombintid och koagulationsfaktor VII).

Avsaknaden av effekt av cinacalcet på farmakokinetiken för R- och S-warfarin samt avsaknaden av autoinduktion vid upprepade doser till patienter visar att cinacalcet inte inducerar CYP3A4, CYP1A2 eller CYP2C9 hos människa.

*Midazolam:* Samtidig administrering av cinacalcet (90 mg) och oralt administrerat midazolam (2 mg), ett CYP3A4- och CYP3A5-substrat, förändrade inte farmakokinetiken för midazolam. Dessa data talar för att cinacalcet inte bör påverka farmakokinetiken för de läkemedelsgrupper som metaboliseras av CYP3A4 och CYP3A5, t.ex. vissa immunsuppressiva medel, däribland cyklosporin och takrolimus.

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

### Graviditet

Kliniska data angående behandling med cinacalcet saknas från gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta skadliga effekter vad gäller graviditet, förlossning eller utveckling efter födsel. Ingen embryo-/fostertoxicitet noterades vid studier av dräktiga råttor och kaniner med undantag för nedsatt fostervikt hos råttor vid doser som förknippas med maternell toxicitet (se avsnitt 5.3). Cinacalcet Accord skall enbart användas under graviditet om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

### Amning



Det är okänt om cinacalcet utsöndras via modersmjölken. Cinacalcet utsöndras i mjölk från lakterande råttor med en hög mjölk/plasmakvot. Efter en noggrann bedömning av nytta/risk ska ett beslut fattas att antingen avbryta amning eller avstå från behandling med Cinacalcet Accord.

### Fertilitet

Det finns inga kliniska data om cinacalcets effekt på fertiliteten. I djurstudier sågs inga effekter på fertiliteten.

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

Yrsel och krampanfall, som kan ha påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner, har rapporterats hos patienter som använder Cinacalcet Accord (se avsnitt 4.4).

## 4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

### Sekundär hyperparatyreoidism, paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism

Baserat på tillgängliga data från patienter som fått cinacalcet i placebokontrollerade studier och enarmade studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna illamående och kräkning. Illamående och kräkning var av mild till måttlig svårighetsgrad och övergående hos de flesta patienterna.

Utsättning av behandlingen till följd av biverkningar berodde främst på illamående och kräkning.

b) Biverkningar i tabellform

Biverkningar med åtminstone ett möjligt samband med cinacalcet-behandling ansågs föreligga i placebokontrollerade studier och enarmade studier baserat på bästa bevisbedömning av orsakssamband listas nedan med användning av följande konvention: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ); vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ); sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ); mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ).

Incidensen av biverkningar från kontrollerade kliniska studier och erfarenhet efter godkännandet för försäljning är:

MedDRA-databasen om klassificering av organsystem	Incidens	Biverkning
Immunsystemet	Vanliga*	Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi
	Vanliga	Minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Krampanfall <sup>†</sup>
	Vanliga	Yrsel
	Vanliga	Parestesi
	Vanliga	Huvudvärk
Hjärtat	Ingen känd frekvens*	Förvärrad hjärtsvikt <sup>†</sup>
	Ingen känd frekvens*	QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi <sup>†</sup>
Blodkärl	Vanliga	Hypotension

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Övre luftvägsinfektion
	Vanliga	Dyspné
	Vanliga	Hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående
	Mycket vanliga	Kräkning
	Vanliga	Dyspepsi
	Vanliga	Diarré
	Vanliga	Buksmärta
	Vanliga	Buksmärta - övre
	Vanliga	Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi
	Vanliga	Muskelspasmer
	Vanliga	Ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni
Undersökningar	Vanliga	Hypokalcemi <sup>†</sup>
	Vanliga	Hyperkalemi
	Vanliga	Sänkta testosteronnivåer <sup>†</sup>

<sup>†</sup> se avsnitt 4.4

\* se avsnitt c

#### c) Beskrivning av valda biverkningar

##### *Överkänslighetsreaktioner*

Överkänslighetsreaktioner, inklusive angioödem och urtikaria, har identifierats under användning efter marknadsföring av Cinacalcet Accord. Frekvenserna för de enskilda föredragna termerna, inklusive angioödem och urtikaria, kan inte beräknas från tillgängliga data.

##### *Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt*

Efter marknadsföring av Cinacalcet Accord har det förekommit rapporter om idiosynkrastiska fall av hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt hos cinacalcet-behandlade patienter med nedsatt hjärtfunktion. Frekvensen kan inte beräknas från tillgängliga data.

##### *QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi*

QT-förlängning av ventrikulär arytmier sekundär till hypokalcemi har identifierats under användning efter marknadsföring av Cinacalcet Accord. Frekvenserna kan inte beräknas från tillgängliga data (se avsnitt 4.4).

#### d) Pediatrisk population

Säkerheten av Cinacalcet Accord för behandling av sekundär HPT hos barn med avancerad njurinsufficiens (ESRD) i dialysbehandling utvärderades i två randomiserade, kontrollerade studier och en enarmad studie (se avsnitt 5.1). Bland de pediatrika patienterna som exponerats för cinacalcet i kliniska studier har totalt

19 patienter (24,1 %; 64,5 per 100 patientår) drabbats av minst en hypokalcemirelaterad biverkning. I en klinisk prövning hos en pediatrik patient med svår hypokalcemi rapporterades ett fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Cinacalcet Accord ska enbart användas till pediatrika patienter om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

#### *Rapportering av misstänkta biverkningar*

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, men alla kan rapportera misstänkta biverkningar till Läkemedelsverket, [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se). Postadress

Läkemedelsverket  
Box 26  
751 03 Uppsala

## 4.9 Överdoser

Doser som har titrerats upp till 300 mg en gång dagligen har administrerats till dialysbehandlade vuxna patienter utan att ge biverkningar. En enskild dos på 3,9 mg/kg ordinerades till en pediatrik patient som fick dialys i en klinisk studie, vilket gav upphov till lindrig magsmärt, illamående och kräkningar.

Överdoser av Cinacalcet Accord kan leda till hypokalcemi. I händelse av överdoser bör patienten övervakas för tecken och symtom på hypokalcemi och ges symptomatisk och stödjande behandling. På grund av cinacalcets höga proteinbindningsgrad är hemodialys ingen effektiv behandlingsmetod vid överdoser.

# 5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

## 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som reglerar kalciumomsättningen, anti-paratyreoideamedel, ATC-kod: H05BX01.

### Verkningsmekanism

Sekretionen av PTH regleras främst av kalciumavkännande receptorer på ytan av paratyreoideas huvudceller. Cinacalcet är ett calcimimetikum som direkt sänker PTH-nivån genom att öka de kalciumavkännande receptorernas känslighet för extracellulärt kalcium. Den minskade frisättningen av PTH är förenad med en samtidig sänkning av serumkalciumnivån.

Nedgången i PTH-nivån är avhängig av cinacalcetkoncentrationen.

När steady-state har uppnåtts är serumkalciumkoncentrationen konstant under hela doseringsintervallet.

### Sekundär hyperparatyroidism

*Vuxna*

Tre sexmånaders dubbelblinda placebokontrollerade kliniska prövningar har utförts på dialysbehandlade patienter med ESRD och obehandlad sekundär HPT (n=1 136). Demografiska förhållanden och karakteristika vid baseline var representativa för en dialysbehandlad patientpopulation med sekundär HPT. Medelkoncentrationen av iPTH vid baseline i de 3 studierna var 733 och 683 pg/ml (77,8 och 72,4 pmol/l) i cinacalcet- respektive placebogrupperna. Vid studiens början behandlades 66 % av patienterna med vitamin D-steroler och > 90 % med fosfatbindare. Signifikant minskning av iPTH, serumkalcium-fosfatprodukt (Ca x P), kalcium- och fosfatnivån iaktogs hos cinacalcetbehandlade jämfört med placebobehandlade patienter på standardbehandling. Jämförbara resultat erhöles i samtliga 3 studier. I var och en av studierna uppnåddes det primära effektmåttet (andelen patienter med iPTH  $\leq$  250 pg/ml ( $\leq$  26,5 pmol/l)) hos 41 %, 46 % respektive 35 % av de cinacalcetbehandlade patienterna, jämfört med 4 %, 7 % respektive 6 % av de placebobehandlade patienterna. Hos ungefär 60 % av de cinacalcetbehandlade patienterna erhöles en nedgång i iPTH-nivån på  $\leq$  30 %. Denna effekt var jämförbar över hela det spektrum av iPTH-värden som förelåg vid baseline. Den genomsnittliga nedgången i serum-Ca x P, kalcium och fosfor var 14 %, 7 % respektive 8 %.

Nedgången i iPTH och Ca x P kvarstod under en behandlingsperiod på upp till 12 månader. Med cinacalcet sågs en minskning av iPTH och Ca x P, kalcium- och fosfatnivån oavsett iPTH och Ca x P vid baseline, dialysmetod (PD eller HD), dialysens duration och eventuell behandling med vitamin D-steroler.

Nedgången i PTH var förenad med icke-signifikant minskning av markörer för benmetabolism (benspecifikt alkaliskt fosfat, N-telopeptid, benomsättning och benfibros). Vid post-hoc-analyser av poolade data från 6 och 12 månaders kliniska studier uppvisade Kaplan-Meier-skattning av benfrakturer och paratyreoidektomi lägre värden i cinacalcetgruppen än i kontrollgruppen.

Hos icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom och sekundär HPT har data från undersökande studier visat att cinacalcet minskade PTH-nivåerna i motsvarande grad som hos dialysbehandlade patienter med ESRD och sekundär HPT. Effekt, säkerhet, optimal dos och behandlingsmål har dock inte fastställts vid behandling av predialytiska patienter med njursvikt. Dessa studier visar att icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom som får cinacalcet löper ökad risk för hypokalcemi jämfört med dialysbehandlade patienter med ESRD som får cinacalcet. Detta kan bero på lägre kalciumnivåer vid baseline och/eller kvarstående njurfunktion.

EVOLVE (EVALUATION OF Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) var en randomiserad, dubbelblind klinisk studie som utvärderade cinacalcet hydroklorid kontra placebo med avseende på minskning av risken för alla dödsorsaker och kardiovaskulära händelser hos 3 883 patienter med sekundär HPT och kronisk, njursjukdom som får dialys. Studien uppfyllde inte sitt primära mål att visa en minskning av risken för alla dödsorsaker eller kardiovaskulära händelser inklusive myokardinfarkt, sjukhusinläggning för instabil angina, hjärtsvikt eller perifer vaskulär händelse (HR 0,93; 95 % KI: 0,85; 1,02; p=0,112). Efter justering för karakteristika vid baseline i en sekundär analys var HR för det primära sammansatta effektmåttet 0,88; 95 % KI: 0,79; 0,97.

#### *Pediatrisk population*

Effekt och säkerhet av cinacalcet för behandling av sekundär HPT hos pediatrika patienter med ESRD i dialysbehandling utvärderades i två randomiserade, kontrollerade studier och en enarmad studie.

Studie 1 var en dubbelblind, placebokontrollerad studie i vilken 43 patienter mellan 6 år och < 18 år randomiserades till att få antingen cinacalcet (n = 22) eller placebo (n = 21). Studien bestod av en 24 veckor lång dositreringsperiod följt av en 6 veckor lång effektutvärderingsfas och en 30 veckor lång

öppen förlängning. Medelåldern vid baslinjen var 13 (intervall 6 till 18) år. Majoriteten av patienterna (91 %) använde vitamin D-steroler vid baslinjen. Den genomsnittliga (SD) iPTH-koncentrationen vid baslinjen var 757,1 (440,1) pg/ml för cinacalcetgruppen och 795,8 (537,9) pg/ml för placebogruppen. Den genomsnittliga (SD) korrigerade totalserumkalciumpkoncentrationen vid baslinjen var 9,9 (0,5) mg/dl för cinacalcetgruppen och 9,9 (0,6) mg/dl för placebogruppen. Genomsnittlig högsta dygnsdos av cinacalcet var 1,0 mg/kg/dygn.

Procentuella andelen patienter som uppnådde det primära effektmåttet ( $\geq 30$  % minskning från baslinjen i genomsnittlig plasma-iPTH under effektutvärderingsfasen, vecka 25 till 30) var 55 % i cinacalcetgruppen och 19,0 % i placebogruppen ( $p = 0,02$ ). Den genomsnittliga serumkalciumnivån under effektutvärderingsfasen var inom normalområdet för gruppen som behandlades med cinacalcet. Studien avslutades i förtid på grund av ett dödsfall relaterat till svår hypokalcemi i cinacalcetgruppen (se avsnitt 4.8).

Studie 2 var en öppen studie där 55 patienter mellan 6 och  $< 18$  år (medelålder 13 år) randomiserades till att få antingen cinacalcet utöver standardbehandling ( $n = 27$ ) eller enbart standardbehandling ( $n = 28$ ). Majoriteten av patienterna (75 %) använde vitamin D-steroler vid baslinjen. Den genomsnittliga (SD) iPTH-koncentrationen vid baslinjen var 946 (635) pg/ml för gruppen som fick cinacalcet plus standardbehandling och 1 228 (732) pg/ml för gruppen som fick enbart standardbehandling. Den genomsnittliga (SD) korrigerade totalserumkalciumpkoncentrationen vid baslinjen var 9,8 (0,6) mg/dl för gruppen som fick cinacalcet plus standardbehandling och 9,8 (0,6) mg/dl för gruppen som fick enbart standardbehandling. 25 patienter fick minst en dos cinacalcet och den genomsnittliga högsta dygnsdosen cinacalcet var 0,55 mg/kg/dygn. Studien uppnådde inte det primära effektmåttet ( $\geq 30$  % minskning från baslinjen i genomsnittlig plasma-iPTH under effektutvärderingsfasen, vecka 17 till 20). En  $\geq 30$  % minskning från baslinjen i genomsnittlig plasma-iPTH under effektutvärderingsfasen uppnåddes hos 22 % av patienterna som fick cinacalcet plus standardbehandling och hos 32 % av patienterna som enbart fick standardbehandling.

Studie 3 var en 26 veckor lång, öppen, enarmad säkerhetsstudie med patienter mellan 8 månader och  $< 6$  år (medelålder 3 år). Patienterna som samtidigt medicinerades med läkemedel som är kända att förlänga det korrigerade QT-intervallet fick ej delta i studien. Den genomsnittliga torrvikten vid baslinjen var 12 kg. Startdosen av cinacalcet var 0,20 mg/kg. Majoriteten av patienterna (89 %) använde vitamin D-steroler vid baslinjen.

Sjutton patienter fick minst en dos cinacalcet och 11 fullföljde minst 12 veckors behandling. Ingen av dem hade korrigerat serumkalciump  $< 8,4$  mg/dl (2,1 mmol/l) för åldrarna 2-5 år. iPTH-koncentrationerna från baslinjen var reducerade med  $\geq 30$  % hos 71 % (12 av 17) av patienterna i studien.

#### Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyroidism

I en studie behandlades 46 vuxna patienter (29 med paratyreoideakarcinom och 17 med primär HPT och svår hyperkalcemi, med misslyckad eller kontraindicerad paratyreoidektomi) med cinacalcet i upp till 3 år (i genomsnitt 328 dagar för patienter med paratyreoideakarcinom och 347 dagar för patienter med primär HPT). Den administrerade dosen cinacalcet varierade från 30 mg 2 gånger dagligen till 90 mg 4 gånger dagligen. Det primära effektmåttet för studien var en minskning av serumkalciump på  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). Hos patienter med paratyreoideakarcinom minskade de genomsnittliga serumkalciumpnivåerna från 14,1 mg/dl till 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l till 3,1 mmol/l), medan serumkalciumpnivåerna hos patienter med primär HPT minskade från 12,7 mg/dl till 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l till 2,6 mmol/l). Hos 18 av 29 patienter (62 %) med paratyreoideakarcinom och 15 av 17 patienter (88 %) med primär HPT minskade serumkalciumpnivån  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l). I en 28 veckor lång, placebokontrollerad studie inkluderades 67 patienter med primär HPT som baserat på korrigerad

kalciumpåhalt i totalserum uppfyllde kriterierna för paratyreoidektomi > 11,3 mg/dl (2,82 mmol/l) men ≤ 12,5 mg/dl (3,12 mmol/l), men som inte kunde genomgå ett sådant ingrepp. Cinacalcet sattes in vid en dos på 30 mg två gånger dagligen och titrerades för att upprätthålla den korrigerade kalciumpåkoncentrationen i totalserum inom de normala gränsvärdena. En signifikant högre procentandel av de cinacalcetbehandlade patienterna nådde korrigerade kalciumpåkoncentrationer i totalserum ≤ 10,3 mg/dl (2,57 mmol/l) och en minskning från baseline på ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) av de korrigerade kalciumpåkoncentrationerna i totalserum jämfört med placebobehandlade patienter (75,8 % mot 0 % respektive 84,8 % mot 5,9 %).

## 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

### Absorption

Vid oral tillförsel av Cinacalcet Accord uppnås en maximal plasmakoncentration av cinacalcet efter ca 2-6 timmar. Den absoluta biotillgängligheten för cinacalcet hos fastande patienter har uppskattats vara ungefär 20-25 %, baserat på jämförelser mellan studier. Intag av Cinacalcet Accord i samband med måltid ökar biotillgängligheten för cinacalcet med ca 50-80 %. Ökningen i plasmakoncentrationen av cinacalcet är likartad och oberoende av måltidens fetthalt.

Vid doser över 200 mg mättades absorptionen, troligen på grund av låg löslighet.

### Distribution

Distributionsvolymen är stor (cirka 1 000 liter) vilket tyder på omfattande distribution. Cinacalcet är till ca 97 % bundet till plasmaproteiner och distribueras i obetydlig utsträckning till röda blodkroppar.

Efter absorption sjunker cinacalcetkoncentrationen bifasiskt med en initial halveringstid på ca 6 timmar och en terminal halveringstid på 30-40 timmar. Läkemedlets steady-state-nivå uppnås inom 7 dygn med minimal ackumulation. Farmakokinetiken för cinacalcet förändras inte över tid.

### Metabolism

Cinacalcet metaboliseras av ett flertal enzymer, huvudsakligen CYP3A4 och CYP1A2 (det är ej kliniskt klarlagt i vilken utsträckning CYP1A2 bidrar). De huvudsakliga cirkulerande metaboliterna är inaktiva.

På basis av *in vitro*-data är cinacalcet en potent hämmare av CYP2D6, men hämmar varken andra CYP-enzymen, däribland CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 och CYP3A4, eller inducerar CYP1A2, CYP2C19 och CYP3A4, vid kliniskt uppnådda koncentrationer.

### Eliminering

Efter administrering av en radiomärkt dos på 75 mg till friska försökspersoner metaboliserades cinacalcet snabbt och i stor utsträckning genom oxidering med efterföljande konjugering. Radioaktiviteten eliminerades huvudsakligen genom utsöndring av metaboliter via njurarna. Ca 80 % av dos en återfanns i urinen och 15 % i avföringen.

### Linjäritet/icke-linjäritet

AUC och  $C_{max}$  för cinacalcet ökar i princip linjärt med dosen inom doseringsområdet 30-180 mg en gång dagligen.

## Farmakokinetiskt (farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande (n)

Inom kort efter dosering börjar PTH sjunka till ett nadir ca 2-6 timmar efter dosering, vilket motsvarar  $C_{max}$  för cinacalcet. Därefter börjar cinacalcetnivån sjunka och PTH-nivån öka till 12 timmar efter dosering. Därefter undertrycks PTH ungefär i samma grad till slutet av doseringsintervallet en gång dagligen. I kliniska prövningar med Cinacalcet Accord mättes PTH-nivåerna i slutet av doseringsintervallet.

*Äldre:* Det förekommer inga kliniskt relevanta åldersrelaterade skillnader i farmakokinetiken för cinacalcet.

*Njursvikt:* Den farmakokinetiska profilen för cinacalcet hos patienter med lindrig, måttlig respektive grav njursvikt samt patienter som behandlas med hemodialys eller peritonealdialys är jämförbar med profilen hos friska försökspersoner.

*Leverinsufficiens:* Lindrig leverinsufficiens hade ingen påtaglig effekt på farmakokinetiken för cinacalcet. Jämfört med hos personer med normal leverfunktion var det genomsnittliga AUC-värdet för cinacalcet ca 2 gånger högre hos patienter med måttlig leverinsufficiens och ca 4 gånger högre hos patienter med grav leverinsufficiens. Den genomsnittliga halveringstiden för cinacalcet förlängs med 33 % och 70 % hos patienter med måttlig, respektive grav, leverinsufficiens. Proteinbindningen av cinacalcet påverkas inte av nedsatt leverfunktion. Eftersom dosen titreras för varje patient på basis av säkerhets- och effektparametrar krävs ingen ytterligare dosjustering hos patienter med leverinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4).

*Kön:* Clearance av cinacalcet kan vara lägre hos kvinnor än män. Eftersom dosen titreras för varje patient är ingen ytterligare könsbaserad dosjustering nödvändig.

*Pediatrik population:* Farmakokinetiken för cinacalcet har studerats hos pediatrika patienter (3 till 17 år) med ESRD i dialysbehandling. Efter en enkeldos och upprepade orala doser en gång dagligen av cinacalcet, var plasmakoncentrationerna av cinacalcet (värden för  $C_{max}$  och AUC efter normalisering efter dos och vikt) ungefär desamma som de som observerades hos vuxna patienter.

*Rökning:* Clearance av cinacalcet är högre hos rökare än icke-rökare. Det beror troligen på induktion av CYP1A2-medierad metabolism. Om en patient slutar eller börjar röka, kan plasmanivåerna av cinacalcet förändras och dosjustering vara nödvändig.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Cinacalcet har ej visat sig ha teratogena effekter hos kanin vid doser på 0,4 gånger maxdosen för människa vid sekundär HPT (180 mg/dygn) på basis av AUC. Den icke-teratogena dosen hos råtta var 4,4 gånger maxdosen vid sekundär HPT på basis av AUC. Inga effekter på fertiliteten har iakttagits hos hane eller hona vid exponering för upp till 4 gånger humandosen på 180 mg/dygn (säkerhetsmarginalen i den begränsade patientpopulation som tillförts en maximal klinisk dos på 360 mg/dygn motsvarar ungefär hälften av ovanstående dosering).

Hos dräktiga råttor iakttogs en mindre nedgång i kroppsvikt och födointag vid den högsta doseringen.

Lägre fostervikt iakttogs hos råtta vid doser som framkallade grav hypokalcemi hos det dräktiga djuret. Cinacalcet har visat sig passera placentabarriären hos kanin.

Cinacalcet har ej visat sig ha genotoxiska eller karcinogena effekter. Säkerhetsmarginalerna i toxikologiska studier är små pga. den dosbegränsande hypokalcemi som iakttagits i djurförsök. Katarakt och linsgrumlingar har observerats vid toxicitets- och karcinogenicitetsstudier med upprepad dosering på

gnagare men inte på hundar och apor eller vid kliniska studier där bildandet av katarakt kontrollerats. Det är känt att katarakt uppträder hos gnagare som en följd av hypokalcemi.

I *in vitro*-studier var  $IC_{50}$ -värdena för serotonintransportör och  $K_{ATP}$ -kanaler 7 respektive 12 gånger högre än  $EC_{50}$ -värdet för den kalciumavkännande receptorn vid likadana försöksbetingelser. Den kliniska relevansen är okänd, men möjligheten att cinacalcet påverkar dessa sekundära mål kan inte helt uteslutas.

I toxicitetsstudier på unghundar observerades tremor sekundär till minskat serumkalcium, kräkningar, minskad kroppsvikt och minskad kroppsviktsökning, minskad massa av röda blodkroppar, mindre sänkningar i skelettdensitometriparametrar, reversibel vidgning av rörbenens tillväxtplattor samt histologiska lymfoida förändringar (begränsade till brösthålan och som tillskrivs kroniska kräkningar). Samtliga effekter observerades vid systemisk exponering, på AUC-basis, som ungefär motsvarar exponering hos patienter som får den maximala dosen mot sekundär HPT.

## 6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

#### Tablettens kärna

laktosmonohydrat  
cellulosa, mikrokristallin  
stärkelse, pregelatiniserad (majs)  
krospovidon  
magnesiumsterarat  
talk

#### Tablettens dragering

Hypromellos  
Titandioxid (E171)  
Laktosomonohydrat  
Triacetin  
Gul järnoxid (E172)  
Indigokarmin lack (E132)

### 6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

### 6.3 Hållbarhet

3 år

### 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### 6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC/aluminiumblister innehållande 14 tabletter, 28 tabletter, 84 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.



## **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

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

Accord Healthcare B.V.

Winthontlaan 200

3526 KV Utrecht

Nederländerna

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

MTnr:

30 mg: 54923

60 mg: 54924

90 mg: 54925

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

Första godkännandet: 2017-01-18

Förnyat godkännande: 2020-09-17

## **10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

2021-04-20