

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cinacalcet STADA 30 mg filmdrasjerte tabletter
Cinacalcet STADA 60 mg filmdrasjerte tabletter
Cinacalcet STADA 90 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 33,067 mg cinacalcet hydroklorid tilsvarende 30 mg cinacalcet.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 66,133 mg cinacalcet hydroklorid tilsvarende 60 mg cinacalcet.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 99,200 mg cinacalcet hydroklorid tilsvarende 90 mg cinacalcet.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Cinacalcet STADA 30 mg Tablett, filmdrasjert
Ovale, bikonvekse, grønne filmdrasjerte tabletter, ca. 10,1 mm lange og 5,2 mm brede

Cinacalcet STADA 60 mg Tablett, filmdrasjert
Ovale, bikonvekse, grønne filmdrasjerte tabletter preget med en strek på den ene siden, ca. 14,6 mm lange og 6,8 mm brede
Tabletten har delestrek, men skal ikke deles.

Cinacalcet STADA 60 mg Tablett, filmdrasjert
Ovale, bikonvekse, grønne filmdrasjerte tabletter, ca. 16,4 mm lange og 7,7 mm brede

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Sekundær hyperparatyreose

Voksne

Behandling av sekundær hyperparatyreose (HPT) hos pasienter med terminal nyresvikt (ESRD) ved opprettholdt dialyseterapi.

Pediatrisk populasjon

Behandling av sekundær hyperparatyreose (HPT) hos barn i alderen 3 år eller eldre med terminal nyresvikt (ESRD) ved opprettholdt dialyseterapi hvor sekundær HPT ikke kontrolleres på adekvat måte med standardbehandling (se pkt. 4.4).

Cinacalcet STADA kan brukes som del av en behandling som inkluderer fosfatbindere og/eller vitamin D-steroler, etter behov (se pkt. 5.1).

Kreft i biskjoldbruskkjertelen og primær hyperparatyreoidisme hos voksne

Reduksjon av hyperkalsemi hos voksne pasienter med:

- kreft i biskjoldbruskkjertel
- primær HPT med indikasjon for paratyreoidektomi basert på serumkalsiumnivåer (definert etter gjeldende retningslinjer for behandling), men hvor paratyreoidektomi ikke er klinisk relevant eller er kontraindisert

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Sekundær hyperparatyreose

Voksne og eldre (over 65 år)

Anbefalt startdose for voksne er 30 mg én gang daglig. Cinacalcet STADA bør titreres hver andre til fjerde uke til en maksimal dose på 180 mg én gang daglig, for å oppnå ønsket paratyreoideahormon (PTH) hos dialysepasienter med 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) for intakt PTH-resultat (iPTH-resultat). PTH-nivåer bør vurderes minst 12 timer etter dosering med Cinacalcet STADA. Sammenlign med aktuelle retningslinjer for behandling.

PTH-nivået bør måles én til fire uker etter start eller endret dosering av Cinacalcet STADA. PTH-nivået bør kontrolleres ca. hver første til tredje måned under behandling. Det kan enten brukes intakt PTH (iPTH) eller biointakt PTH (biPTH) for å måle PTH-nivået. Behandling med Cinacalcet STADA endrer ikke forholdet mellom iPTH og biPTH.

Dosejustering basert på serumkalsiumnivåer

Korrigert serumkalsium bør måles og overvåkes og bør tilsvare eller være høyere enn nedre normalområde før administrering av den første dosen av Cinacalcet STADA (se pkt. 4.4). Normale kalsiumverdier kan variere avhengig av metodene som benyttes av ditt lokale laboratorium.

Under dosetitrering bør serumkalsiumnivåene kontrolleres hyppig, samt innen én uke etter start eller endret dosering av Cinacalcet STADA. Når vedlikeholdsdosen er fastsatt, bør serumkalsiumnivået måles ca. én gang i måneden. Hvis de korrigerte nivåene av serumkalsium faller til under 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) og/eller symptomer på hypokalsemi forekommer, anbefales følgende tiltak:

Korrigert serumkalsiumverdi eller kliniske symptomer på hypokalsemi	Anbefalinger
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) og > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l), eller ved tilstedeværelse av kliniske symptomer på hypokalsemi	Kalsiumholdige fosfatbindere, vitamin D-steroler og/eller justering av kalsiumkonsentrasjonene i dialysevæsken kan brukes til å øke serumkalsium i henhold til klinisk vurdering.
< 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) og > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller vedvarende symptomer på hypokalsemi til tross for forsøk på å øke serumkalsium	Reduser eller seponer dosen av Cinacalcet STADA.
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller vedvarende symptomer på hypokalsemi, og vitamin D kan ikke økes	Seponer Cinacalcet STADA inntil serumkalsiumnivåene når 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) og/eller symptomene på hypokalsemi har opphørt. Behandlingen bør gjenopptas med en dose av Cinacalcet STADA som er redusert med ett dosenivå.

Pediatrik populasjon

Korrigert serumkalsium bør ligge i øvre del av eller over aldersspesifikke referanseverdier før administrering av den første cinacalcet-dosen, og bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4). Normale kalsiumverdier kan variere avhengig av metodene som benyttes av ditt lokale laboratorium og alderen til barnet/pasienten.

Anbefalt startdose til barn i alderen ≥ 3 år til < 18 er $\leq 0,20$ mg/kg én gang daglig basert på pasientens tørrvekt (se tabell 1).

Dosen kan økes for å oppnå ønskede iPTH-verdier. Dosen bør økes sekvensielt gjennom tilgjengelige dosenivåer (se tabell 1), og ikke oftere enn hver fjerde uke. Dosen kan økes opptil en maksimumsdose på 2,5 mg/kg/dag, og må ikke overskride en total daglig dose på 180 mg.

Tabell 1: Cinacalcet daglig dose til pediatriske pasienter

Pasientens tørrvekt (kg)	Startdose (mg)	Tilgjengelige sekvensielle dosenivåer (mg)
10 til < 12,5	1	1; 2,5; 5; 7,5; 10 og 15
≥ 12,5 til < 25	2,5	2,5; 5; 7,5; 10; 15 og 30
≥ 25 til < 36	5	5; 10; 15; 30 og 60
≥ 36 til < 50		5; 10; 15; 30; 60 og 90
≥ 50 til < 75	10	10; 15; 30; 60; 90 og 120
≥ 75	15	15; 30; 60; 90; 120 og 180

Merk:

Andre dosestyrker/legemiddelformer av cinacalcet er tilgjengelige for barn som krever mindre doser enn 30 mg, eller som ikke kan svelge tabletter.

Dosejustering basert på PTH-nivåer

PTH-nivåer bør kontrolleres minst 12 timer etter en cinacalcet-dosering og iPTH bør måles 1 til 4 uker etter behandlingsstart eller etter dosejustering av cinacalcet.

Dosen bør justeres basert på iPTH som vist nedenfor:

- Hvis iPTH er < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) og ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), reduser cinacalcet-dosen til neste lavere dose.
- Hvis iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), stopp behandling med cinacalcet, og gjenoppstart cinacalcet ved neste lavere dose så snart iPTH er > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Hvis behandling med cinacalcet har vært stanset i over 14 dager, gjenoppstart med anbefalt startdose.

Dosejustering basert på serumkalsiumnivåer

Serumkalsium bør måles innen 1 uke etter behandlingsstart eller etter dosejustering av cinacalcet.

Så snart vedlikeholdsdosen er etablert, anbefales ukentlig måling av serumkalsium.

Serumkalsiumnivåer hos pediatriske pasienter bør holdes innenfor normalområdet. Hvis serumkalsiumnivået synker til under normalområdet eller symptomer på hypokalsemi forekommer, bør det foretas egnet dosejustering som vist i tabell 2 nedenfor:

Tabell 2: Dosejustering hos pediatriske pasienter i alderen ≥ 3 til < 18 år

Korrigert serumkalsiumverdi eller kliniske symptomer på hypokalsemi	Doseanbefalinger
Korrigert serumkalsiumnivå ligger på eller under aldersspesifikk nedre normalområde <u>eller</u> hvis det oppstår symptomer på hypokalsemi, uavhengig av kalsiumnivå.	Stopp behandlingen med cinacalcet.* Administrer kalsiumtilskudd, kalsiumholdige fosfatbindere og/eller vitamin D-steroler etter klinisk indikasjon.
Korrigert totalt serumkalsium ligger over aldersspesifikk nedre normalområde, <u>og</u> symptomer på hypokalsemi har opphørt.	Gjenoppstart ved neste lavere dose. Hvis behandling med cinacalcet har vært stanset i over 14 dager, gjenoppstart med anbefalt startdose. Hvis pasienten fikk den laveste dosen (1 mg/dag) før seponering, gjenoppstart med samme dose (1 mg/dag).

*Hvis dosen er blitt stoppet, bør korrigert serumkalsium måles innen 5 til 7 dager

Sikkerhet og effekt av cinacalcet hos barn under 3 år til behandling av sekundær hyperparatyreoidisme har ikke blitt fastslått. Det finnes ikke tilstrekkelige data.

Merk:

Andre dosestyrker/legemiddelformer av cinacalcet er tilgjengelige for barn som krever mindre doser enn 30 mg, eller som ikke kan svelge tabletter.

Kreft i biskjoldbruskkjertelen og primær hyperparatyreoidisme

Voksne og eldre (over 65 år)

Anbefalt startdose av Cinacalcet STADA for voksne er 30 mg to ganger daglig. Doseringen av Cinacalcet STADA bør titreres hver andre til fjerde uke ved sekvensielle doser på 30 mg to ganger daglig, 60 mg to ganger daglig, 90 mg to ganger daglig og 90 mg tre eller fire ganger daglig etter behov for å redusere serumkalsiumkonsentrasjon til eller under øvre normal verdi. Den maksimale dosen som ble brukt i den kliniske utprøvingen var 90 mg fire ganger daglig.

Serumkalsium bør måles innen 1 uke etter behandlingsstart eller etter dosejustering av Cinacalcet STADA. Når opprettholdt dosering er fastsatt, bør serumkalsiumnivået måles hver andre til tredje måned. Etter titrering til maksimal dose av Cinacalcet STADA bør serumkalsium undersøkes periodisk; hvis klinisk relevante reduksjoner i serumkalsium ikke blir opprettholdt, bør seponering av Cinacalcet STADA vurderes (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av cinacalcet hos barn til behandling av kreft i biskjoldbruskkjertelen og primær hyperparatyreoidisme har ikke blitt fastslått. Ingen data er tilgjengelige.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke nødvendig å endre startdosen. Cinacalcet STADA bør brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat til sterkt nedsatt leverfunksjon, og behandlingen bør overvåkes nøye under dosetitrering og fortsatt behandling (se pkt. 4.4 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Til oral bruk.

Tabletter bør tas hele og må ikke tygges, knuses eller deles.

Det anbefales å ta Cinacalcet STADA sammen med mat eller kort tid etter et måltid, da studier har vist at biotilgjengeligheten til cinacalcet økes når det tas samtidig med mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1. Hyperkalsemi (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Serumkalsium

Det er rapportert livstruende hendelser og dødelig utfall forbundet med hypokalsemi hos voksne og pediatriske pasienter behandlet med cinacalcet. Tegn på hypokalsemi kan være parestesi, myalgi, kramper, tetani og konvulsjoner. Reduksjoner i serumkalsium kan også forlenge QT-intervallet, noe som potensielt kan føre til ventrikulær arytmi sekundært til hypokalsemi. Det er rapportert tilfeller av QT-forlengelse og ventrikulær arytmi hos pasienter som ble behandlet med cinacalcet (se pkt. 4.8). Det bør utvises forsiktighet hos pasienter med andre risikofaktorer for QT-forlengelse, som pasienter med kjent kongenitalt langt QT-syndrom, eller pasienter som behandles med legemidler som er kjent for å forårsake QT-forlengelse.

Ettersom cinacalcet reduserer mengden av serumkalsium, bør pasientene holdes under nøye oppsyn for å unngå hypokalsemi (se pkt. 4.2). Serumkalsium bør måles innen 1 uke etter behandlingsstart eller etter dosejustering av cinacalcet.

Voksne

Pasienter med en serumkalsiumverdi (korrigert for albumin) under den laveste grensen for normal verdi, bør ikke behandles med cinacalcet.

Hos CKD-pasienter på dialyse som fikk cinacalcet, hadde omkring 30 % av pasientene minst én serumkalsiumverdi lavere enn 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Pediatrisk populasjon

Cinacalcet bør kun igangsettes til behandling av sekundær HPT hos barn ≥ 3 år med ESRD ved opprettholdt dialyseterapi hvor sekundær HPT ikke kontrolleres på adekvat måte med standardbehandling, og hvor serumkalsium ligger i øvre del av eller over aldersspesifikke referanseverdier.

Overvåk serumkalsiumnivåer (se pkt. 4.2) og pasientetterlevelse nøye under behandling med cinacalcet. Ikke start behandling med cinacalcet eller øk dosen hvis det mistenkes manglende etterlevelse.

Før oppstart av behandling med cinacalcet og under behandlingen, vurder risiko og nytte av behandlingen og pasientens evne til å etterleve anbefalingene om å overvåke og håndtere risikoen for hypokalsemi.

Informer pediatriske pasienter og/eller deres omsorgspersoner om symptomene på hypokalsemi og viktigheten av overholdelse av instruksjonene om overvåkning av serumkalsium, dosering og administrasjonsmetode.

CKD-pasienter som ikke får dialyse

Cinacalcet er ikke indisert for CKD-pasienter som ikke får dialyse. Studier har vist at voksne CKD-pasienter som ikke får dialyse og som behandles med cinacalcet, har økt risiko for hypokalsemi (serumkalsiumnivå $< 8,4$ mg/dl [$2,1$ mmol/l]) sammenlignet med cinacalcetbehandlede CKD-pasienter som får dialyse, noe som kan ha sammenheng med et lavere kalsiumnivå ved baseline og/eller residual nyrefunksjon.

Krampeanfall

Tilfeller av krampeanfall har blitt rapportert hos pasienter behandlet med cinacalcet (se pkt. 4.8). Terskelverdien for krampeanfall er forminsket ved betydelig reduksjon av serumkalsiumnivået. Derfor bør serumkalsiumnivået overvåkes nøye hos pasienter som får cinacalcet, spesielt hos pasienter med en sykehistorie med en tilstand som gir krampeanfall.

Hypotensjon og/eller forverring av hjertesvikt

Tilfeller av hypotensjon og/eller forverring av hjertesvikt har vært rapportert hos pasienter med nedsatt hjertefunksjon. En kausal sammenheng med cinacalcet kan ikke utelukkes fullstendig, og den kan være mediert av det reduserte serumkalsiumnivået (se pkt. 4.8).

Samtidig administrering av andre legemidler

Cinacalcet må administreres med forsiktighet til pasienter som får andre legemidler kjent for å senke serumkalsium. Overvåk serumkalsium nøye (se pkt. 4.5).

Pasienter som får cinacalcet, må ikke få etecalcetid. Samtidig administrering kan føre til alvorlig hypokalsemi.

Generelt

Det er fare for adynamiske beinsykdommer dersom PTH-verdiene kronisk ligger under omkring 1,5 ganger den øvre grensen av det normale iPTH-resultatet. Dersom PTH-nivået synker under anbefalt verdi hos pasienter som behandles med cinacalcet, bør dosen av cinacalcet og/eller vitamin D-steroler reduseres eller behandlingen bør avbrytes.

Testosteronnivå

Testosteronnivået er ofte lavere enn normalt hos pasienter med terminal nyresvikt. En klinisk studie av voksne ESRD-pasienter på dialysebehandling viste at det frie testosteronnivået etter seks måneders behandling ble redusert med en medianverdi på 31,3 % hos pasienter som fikk cinacalcet, og med en medianverdi på 16,3 % hos pasienter som fikk placebo. En åpen forlengelse av denne studien viste ingen ytterligere reduksjoner i fritt testosteron og totalt testosteron over en periode på tre år hos pasienter behandlet med cinacalcet. Den kliniske betydningen av disse reduksjonene i serumtestosteronet er ikke kjent.

Nedsatt leverfunksjon

På grunn av risikoen for å utvikle to til fire ganger høyere plasmaverdier av cinacalcet hos pasienter med moderat til alvorlig leversvikt (Child-Pugh-klassifisering), bør cinacalcet brukes med forsiktighet hos disse pasientene og behandlingen overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2).

Hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler kjent for å redusere serumkalsium

Samtidig administrering av cinacalcet og andre legemidler kjent for å redusere serumkalsium, kan føre til en økt risiko for hypokalsemi (se pkt. 4.4). Pasienter som får cinacalcet, bør ikke få etelkalsetid (se pkt. 4.4).

Hvordan andre legemidler virker på cinacalcet

Cinacalcet blir delvis metabolisert av CYP3A4-enzymet. Ved samtidig bruk av 200 mg ketokonazol, som er en sterk CYP3A4-hemmer, to ganger daglig, vil cinacalcet-nivået omtrent fordobles. Det kan bli nødvendig å justere cinacalcet-dosen hvis en pasient som bruker cinacalcet, begynner eller avslutter behandlingen med en sterk hemmer (f.eks. ketokonazol, itraconazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) eller en induktor (f.eks. rifampicin) av dette enzymet.

In vitro-data indikerer at cinacalcet blir delvis metabolisert av CYP1A2. Røyking induserer CYP1A2; clearance for cinacalcet viste seg å være 36-38 % høyere hos røykere enn hos ikke-røykere.

Virkningen av sterke CYP1A2-hemmere (f.eks. fluvoksamin, ciprofloxacin) på plasmanivået av cinacalcet har ikke vært studert. Justering av dosen kan være nødvendig hvis en pasient begynner eller slutter å røyke eller hvis samtidig behandling med sterke CYP1A2-hemmere blir innledet eller seponert.

Kalsiumkarbonat: Samtidig bruk av kalsiumkarbonat (1500 mg enkeltdose) endret ikke farmakokinetikken til cinacalcet.

Sevelamer: Samtidig bruk av sevelamer (2400 mg tre ganger daglig) hadde ingen virkning på farmakokinetikken til cinacalcet.

Pantoprazol: Samtidig bruk av pantoprazol (80 mg én gang daglig) endret ikke farmakokinetikken til cinacalcet.

Hvordan cinacalcet virker på andre legemidler

Legemidler som er metabolisert av P450 2D6-enzymet (CYP2D6): Cinacalcet er en sterk CYP2D6-hemmer. Hvis en pasient bruker cinacalcet sammen med et individuelt titrert legemiddel med liten terapeutisk indeks, som til en stor del blir metabolisert av CYP2D6 (f.eks. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin), kan det bli nødvendig å justere dosen av samtidig behandling.

Desipramin: Samtidig administrering av 90 mg cinacalcet én gang daglig og 50 mg desipramin, som er et trisyklisk antidepressiv som primært metaboliseres av CYP2D6, økte nivået av desipramin betydelig med ca. 3,6 ganger (90 % KI

3,0; 4,4) hos raske omsettere av CYP2D6.

Dekstrometorfan: Gjentatte doser av 50 mg cinacalcet økte AUC for 30 mg deksstrometorfan (metaboliseres primært av CYP2D6) 11 ganger, hos raske omsettere av CYP2D6.

Warfarin: Inntak av flere cinacalcet-doser hadde ingen innvirkning på warfarins farmakokinetikk eller farmakodynamikk (som målt ved protrombin-tid og koagulasjonsfaktor VII).

Det faktum at cinacalcet ikke har noen innvirkning på farmakokinetikken til R- og S-warfarin, i tillegg til fraværet av autoinduksjon etter inntak av flere doser, tyder på at cinacalcet ikke er en induktor av CYP3A4, CYP1A2 eller CYP2C9 hos mennesker.

Midazolam: Samtidig administrering av cinacalcet (90 mg) med peroralt administrert midazolam (2 mg), et CYP3A4- og CYP3A5-substrat, endret ikke midazolams farmakokinetikk. Disse dataene tyder på at cinacalcet ikke vil påvirke farmakokinetikken til de legemiddelgruppene som metaboliseres via CYP3A4 og CYP3A5, slik som noen immunsupprimerende midler, som ciklosporin og takrolimus.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det foreligger ikke kliniske data på bruk av cinacalcet hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige effekter med hensyn til graviditet, fødsel eller postnatal utvikling. Ingen embryo-/fostertoksisitet ble vist i studier på drektige rotter og kaniner, med unntak av redusert fostervekt hos rotter ved doser forbundet med toksisitet hos moren (se pkt. 5.3). Cinacalcet bør kun brukes under graviditet dersom de potensielle fordelene er større enn risikoen fosteret utsettes for.

Amming

Det er ukjent om cinacalcet skilles ut i morsmelk hos mennesker. Cinacalcet skilles ut i melk hos diegivende rotter som har et stort forhold mellom melk og plasma. Det bør foretas nøye vurdering av fordeler og ulemper for å avgjøre hvorvidt amming eller behandling med cinacalcet bør avbrytes.

Fertilitet

Det foreligger ingen kliniske data om effekten av cinacalcet på fertilitet. Dyrestudier har ikke vist effekter på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Svimmelhet og anfall, som kan ha stor påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner, er blitt rapportert av pasienter som bruker cinacalcet (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

a) Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sekundær hyperparatyreoidisme, kreft i biskjoldbruskkjertelen og primær hyperparatyreoidisme

Basert på tilgjengelige data fra pasienter som fikk cinacalcet i placebo-kontrollerte studier og enkeltarm-studier, var kvalme og oppkast de mest vanlige rapporterte bivirkningene. Kvalme og oppkast var milde til moderate og forbigående hos flertallet av pasientene. Seponering av behandlingen som følge av bivirkninger skyldtes hovedsakelig kvalme og oppkast.

b) Tabulert liste over bivirkninger

Bivirkninger som anses for i det minste muligens å kunne tilskrives behandling med cinacalcet i placebo-kontrollerte studier og enkeltarm-studier basert på beste vurdering av årsakssammenheng, er ført opp nedenfor etter følgende inndeling: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Hyppigheten av bivirkninger fra kontrollerte kliniske studier og erfaringer etter markedsføring er:

MedDRA-organklassesystem	Hyppighet	Bivirkning
Forstyrrelser i immunsystemet	Vanlige*	hypersensitivitetsreaksjoner
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Vanlige	anoreksi, redusert appetitt
Nevrologiske sykdommer	Vanlige	kramper [†] , svimmelhet, parestesi, hodepine
Hjertesykdommer	Ikke kjent*	forverring av hjertesvikt [†] , QT-forlengelse og ventrikulær arytmi sekundært til hypokalsemi [†]
Karsykdommer	Vanlige	hypotensjon
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Vanlige	infeksjoner i øvre luftveier, dyspné, hoste
Gastrointestinale sykdommer	Svært vanlige	kvalme, oppkast
	Vanlige	dyspepsi, diaré, abdominalsmerter, abdominalsmerter – øvre del, forstoppelse
Hud- og underhudssykdommer	Vanlige	hudutslett
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	Vanlige	myalgi, muskelspasmer, ryggsmarter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Vanlige	asteni
Undersøkelser	Vanlige	hypokalsemi [†] , hyperkalemi, redusert testosteronnivå [†]

[†]se pkt. 4.4

*se pkt. c

c) Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hypersensitivitetsreaksjoner

Det er observert hypersensitivitetsreaksjoner, inklusive angioødem og urtikaria, ved bruk av cinacalcet etter markedsføring. Hyppigheten av de individuelt foretrukne begrepene, inklusive angioødem og urtikaria, kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data.

Hypotensjon og/eller forverring av hjertesvikt

I overvåkingsperioden av legemiddelsikkerhet i perioden etter markedsføring er det rapportert idiosynkratiske tilfeller av hypotensjon og/eller forverring av hjertesvikt hos cinacalcet-behandlede pasienter med nedsatt hjertefunksjon. Frekvensen av bivirkningene kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data.

QT-forlengelse og ventrikulær arytmi sekundært til hypokalsemi

Det er observert QT-forlengelse og ventrikulær arytmi sekundært til hypokalsemi ved bruk av cinacalcet etter markedsføring. Frekvensen av bivirkningene kan ikke fastslås utifra tilgjengelige data (se pkt. 4.4).

d) Pediatrisk populasjon

Sikkerhet av cinacalcet til behandling av sekundær HPT hos pediatriske pasienter med ESRD som får dialyseterapi ble evaluert i to randomiserte, kontrollerte studier og en enkeltarm-studie (se pkt. 5.1). Blant alle pediatriske pasienter som fikk cinacalcet i kliniske studier, hadde totalt 19 pasienter (24,1 %; 64,5 per 100 pasientår) minst én uønsket hendelse med hypokalsemi. Et dødelig utfall ble rapportert hos en pediatrisk pasient med alvorlig hypokalsemi i en klinisk studie (se pkt. 4.4). Cinacalcet bør kun brukes av pediatriske pasienter hvis den potensielle fordelen er større enn den potensielle risikoen.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Doser titrert opp til 300 mg daglig har blitt administrert til voksne pasienter på dialysebehandling uten uønskede hendelser. En daglig dose på 3,9 mg/kg ble forskrevet til en pediatrisk pasient på dialysebehandling i en klinisk studie, med påfølgende milde magesmerter, kvalme og oppkast.

Overdosering av cinacalcet kan føre til hypokalsemi. I tilfeller av overdosering bør pasienten holdes under tett oppsikt for å oppdage eventuelle tegn og symptomer på hypokalsemi, og behandlingen bør være symptomrettet og støttende. Ettersom cinacalcet er sterkt proteinbundet, vil ikke hemodialyse være en effektiv behandling ved overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsiumhomeostase, antiparathyreoideahormoner. ATC-kode: H05B X01.

Virkningsmekanisme

Den kalsiumfølsomme reseptoren på overflaten av hovedcellen i biskjoldbruskkjertelen regulerer sekresjonen av PTH. Cinacalcet er et kalsimimetikum som reduserer PTH-verdien direkte ved å øke sensitiviteten til den kalsiumfølsomme reseptoren overfor ekstracellulært kalsium. Reduksjonen i PTH er knyttet til en samtidig reduksjon i serumkalsiumnivåene.

Reduksjon i PTH-nivået står i korrelasjon til cinacalcet-konsentrasjonen.

Når man har oppnådd steady state, vil konsentrasjonen av serumkalsium holde seg konstant i doseringsintervallet.

Sekundær hyperparatyreose

Voksne

Det ble gjennomført tre dobbeltblinde, placebo-kontrollerte kliniske studier over en 6-månedersperiode hos ESRD-pasienter med ukontrollert sekundær HPT som fikk dialyse (n = 1136). Demografi- og baselinekarakteristikker var representative for dialysepasientpopulasjonen med sekundær HPT. iPTH-konsentrasjonene ved baseline for disse tre studiene var på henholdsvis 733 og 683 pg/ml (77,8 og 72,4 pmol/l) for cinacalcet-gruppen og placebo-gruppen. 66 % av pasientene fikk

vitamin D-steroler i begynnelsen av studien, og mer enn 90 % fikk fosfatbindere. De ble observert signifikant reduksjon i nivåene av iPTH, serumkalsiumfosforprodukter (Ca x P), kalsium og fosfor hos pasientene som ble behandlet med cinacalcet, sammenlignet med placebo-behandlede pasienter som fikk standardbehandling. Resultatene var ensartede for alle de tre studiene. I hver av studiene ble primærendepunktet (andel pasienter med iPTH ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) oppnådd av 41 %, 46 % og 35 % av pasientene som fikk cinacalcet, sammenlignet med 4 %, 7 % og 6 % av pasientene som fikk placebo. Omkring 60 % av de cinacalcet-behandlede pasientene oppnådde ≥ 30 % reduksjon i iPTH-nivået, og denne virkningen var ensartet for spektrumet av iPTH-nivåer ved baseline. Den gjennomsnittlige reduksjonen av Ca x P, kalsium og fosfor i serum var henholdsvis 14 %, 7 % og 8 %.

Reduksjonen av iPTH og Ca x P ble opprettholdt i opptil 12 måneder med behandling. Cinacalcet reduserte nivåene av iPTH, Ca x P, kalsium og fosfor uavhengig av iPTH- eller Ca x P-verdiene ved baseline, dialysemodaliteten (peritonealdialyse i forhold til hemodialyse), dialysevarighet og om det ble brukt vitamin D-steroler eller ikke.

De reduserte PTH-verdiene ble knyttet til ikke-signifikant reduksjon i beinmetabolismeindikatorer (beinspesifikke alkaliske fosfataser, N-telopeptid, beinturnover og beinfibrose). Post hoc-analyse av samlede data fra 6- og 12-måneders kliniske studier viste at Kaplan-Meier-estimat av beinbrudd og paratyreoidektomi var lavere i cinacalcet-gruppen enn i kontrollgruppen.

Studier på pasienter med kronisk nyresykdom (CKD) og sekundær HPT som ikke fikk dialyse, indikerte at cinacalcet førte til reduserte PTH-nivåer i samme grad som hos pasienter med ESRD og sekundær HPT som fikk dialyse. Effekt, sikkerhet, optimale doser og behandlingsmål er imidlertid ikke fastsatt når det gjelder behandling av pasienter med nyresvikt som ikke får dialyse. Disse studiene viser at voksne CKD-pasienter som ikke får dialyse, og som behandles med cinacalcet, har økt risiko for hypokalsemi sammenlignet med cinacalcet-behandlede ESRD-pasienter som får dialyse, noe som kan ha sammenheng med et lavere kalsiumnivå ved baseline og/eller residual nyrefunksjon.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events) var en randomisert, dobbeltblind klinisk studie som sammenlignet cinacalcet versus placebo med tanke på reduksjon av risikoen for dødelighet av alle årsaker, samt kardiovaskulære hendelser, hos 3883 pasienter med sekundær HPT og CKD som mottok dialyse. Studien nådde ikke sin primære målsetting, som var å dokumentere redusert risiko for dødelighet av alle årsaker eller kardiovaskulære hendelser, inkludert hjerteinfarkt, sykehusinnleggelse for ustabil angina, hjertesvikt eller perifer vaskulær hendelse (HR 0,93; 95 % KI: 0,85; 1,02; $p = 0,112$). Etter korrigering for baseline-karakteristika i en sekundær analyse, var HR for det primære sammensatte endepunktet 0,88; 95 % KI: 0,79; 0,97.

Pediatrisk populasjon

Effekt og sikkerhet av cinacalcet til behandling av sekundær HPT hos pediatriske pasienter med ESRD på dialysebehandling, ble evaluert i to randomiserte, kontrollerte studier og en enkeltarm-studie.

Studie 1 var en dobbeltblind, placebo-kontrollert studie der 43 pasienter i alderen 6 til < 18 år ble randomisert for å få enten cinacalcet ($n = 22$) eller placebo ($n = 21$). Studien besto av en 24-ukers dosetitreringsperiode etterfulgt av en 6-ukers effektevalueringsfase (EAP), og en 30-ukers åpen utvidelse. Gjennomsnittsalder ved baseline var 13 (aldersspenn fra 6 til 18) år. Flertallet av pasientene (91 %) brukte vitamin D-steroler ved baseline. Gjennomsnittlige iPTH-konsentrasjoner ved baseline var på 757,1 (440,1) pg/ml for cinacalcet-gruppen og 795,8 (537,9) pg/ml for placebo-gruppen. Gjennomsnittlig korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon ved baseline var 9,9 (0,5) mg/dl for cinacalcet-gruppen og 9,9 (0,6) mg/dl for placebo-gruppen. Gjennomsnittlig maksimal daglig dose av cinacalcet var 1,0 mg/kg/dag.

Prosentandelen av pasienter som oppnådde primærendepunktet (≥ 30 % reduksjon fra baseline i gjennomsnittlig iPTH i plasma under EAP; uke 25 til 30), var 55 % i cinacalcet-gruppen og 19,0 % i placebo-gruppen ($p = 0,02$). Gjennomsnittlige serumkalsiumnivåer under EAP var innenfor normalområdet for cinacalcet-gruppen. Denne studien ble avsluttet tidlig grunnet et dødsfall med alvorlig hypokalsemi i cinacalcet-gruppen (se pkt. 4.8).

Studie 2 var en åpen studie der 55 pasienter i alderen 6 til < 18 år (gjennomsnittsalder 13 år) ble randomisert for å få enten cinacalcet i tillegg til standardbehandling (standard of care – SOC, n = 27) eller kun SOC (n = 28). Flertallet av pasientene (75 %) brukte vitamin D-steroler ved baseline. Gjennomsnittlige iPTH-konsentrasjoner ved baseline var 946 (635) pg/ml for gruppen som fikk cinacalcet + SOC, og 1228 (732) pg/ml for SOC-gruppen. Gjennomsnittlig korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon ved baseline var 9,8 (0,6) mg/dl for gruppen som fikk cinacalcet + SOC, og 9,8 (0,6) mg/dl for SOC-gruppen. 25 pasienter fikk minst én dose cinacalcet og gjennomsnittlig maksimal daglig dose av cinacalcet var 0,55 mg/kg/dag. Studien oppnådde ikke sitt primærendepunkt (≥ 30 % reduksjon fra baseline i gjennomsnittlig iPTH i plasma under EAP, uke 17 til 20). Reduksjon på ≥ 30 % fra baseline i gjennomsnittlig iPTH i plasma under EAP ble oppnådd av 22 % av pasientene i gruppen som fikk cinacalcet + SOC, og av 32 % av pasientene i SOC-gruppen.

Studie 3 var en 26-ukers, åpen enkeltarmet sikkerhetsstudie hos pasienter i alderen 8 måneder til < 6 år (gjennomsnittsalder 3 år). Pasienter som samtidig fikk legemidler kjent for å forlenge det korrigerte QT-intervallet, ble ekskludert fra studien. Gjennomsnittlig tørrvekt ved baseline var 12 kg. Startdosen av cinacalcet var 0,20 mg/kg. Flertallet av pasientene (89 %) brukte vitamin D-steroler ved baseline. 17 pasienter fikk minst én dose med cinacalcet og 11 fullførte minst 12 ukers behandling. Ingen hadde korrigert serumkalsium < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) i aldersgruppen 2-5 år. iPTH-konsentrasjoner fra baseline ble redusert med ≥ 30 % hos 71 % (12 av 17) pasienter i studien.

Kreft i biskjoldbruskkjertelen og primær hyperparatyreoidisme

I én studie fikk 46 voksne pasienter (29 hadde kreft i biskjoldbruskkjertelen og 17 hadde primær HPT og alvorlig hyperkalsemi hvor paratyreoidektomi var mislykket eller kontraindisert) cinacalcet i opptil 3 år (gjennomsnittlig 328 dager for pasienter med kreft i biskjoldbruskkjertelen og gjennomsnittlig 347 dager for pasienter med primær HPT). Cinacalcet ble gitt i doser fra 30 mg to ganger om dagen til 90 mg fire ganger om dagen. Primærendepunktet i studien var en reduksjon i serumkalsium på ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Hos pasienter med kreft i biskjoldbruskkjertelen sank gjennomsnittlig serumkalsiumverdi fra 14,1 mg/dl til 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l til 3,1 mmol/l), mens hos pasienter med primær HPT sank serumkalsiumverdien fra 12,7 mg/dl til 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l til 2,6 mmol/l). 18 av 29 pasienter (62 %) med kreft i biskjoldbruskkjertelen og 15 av 17 pasienter (88 %) med primær HPT oppnådde en reduksjon i serumkalsiumnivået på ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

En 28-ukers placebo-kontrollert studie inkluderte 67 voksne pasienter med primær HPT som oppfylte kriteriene for paratyreoidektomi basert på korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon på $> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l), men $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l), men som ikke kunne få paratyreoidektomi.

Oppstart med cinacalcet skjedde med en dose på 30 mg to ganger daglig og ble titrert til å opprettholde korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon innenfor referanseområdet. En signifikant høyere prosentandel av cinacalcet-behandlede pasienter oppnådde gjennomsnittlig korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon på $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) og en nedgang på ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) fra baseline i gjennomsnittlig korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon, sammenlignet med placebo-behandlede pasienter (henholdsvis 75,8 % mot 0 % og 84,8 % mot 5,9 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Ved peroral administrasjon av cinacalcet oppnår man maksimal plasmakonsentrasjon av cinacalcet etter 2-6 timer. Basert på sammenligning mellom studier er den absolutte biotilgjengeligheten av cinacalcet hos fastende pasienter beregnet til ca. 20-25 %. Administrasjon av cinacalcet i forbindelse med måltid viste en økning i biotilgjengeligheten av cinacalcet på ca. 50-80 %. Økningen i plasmakonsentrasjon av cinacalcet er lik, uavhengig av fettinnholdet i maten.

Ved doser på over 200 mg var absorpsjonen mettet, sannsynligvis på grunn av dårlig oppløselighet.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er høyt (ca. 1000 liter), noe som tyder på omfattende distribusjon. Cinacalcet er ca. 97 % bundet til plasmaproteiner og distribueres minimalt til røde blodlegemer.

Etter absorpsjon reduseres cinacalcet-konsentrasjonen bifasisk med en innledende halveringstid på ca. 6 timer og en terminal halveringstid på 30-40 timer. Steady state-nivåer av cinacalcet oppnås innen 7 dager med minimal akkumulasjon. Farmakokinetikken til cinacalcet endrer seg ikke over tid.

Biotransformasjon

Cinacalcet blir metabolisert av flere enzymer, hovedsakelig CYP3A4 og CYP1A2 (medvirkning av CYP1A2 er ikke klinisk bevist). De fleste sirkulerende metabolittene er inaktive.

Ifølge *in vitro*-data er cinacalcet en sterk CYP2D6-hemmer, men hemmer ingen andre CYP-enzymmer ved klinisk oppnådde konsentrasjoner, som CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, og er heller ikke en induktor av CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4.

Eliminasjon

Etter administrasjon av en radiomerket dose på 75 mg til friske frivillige testpersoner ble cinacalcet raskt og omfattende metabolisert ved oksidasjon etterfulgt av konjugasjon. Renal utskillelse av metabolitter var den vanligste måten å eliminere radioaktiviteten på. Ca. 80 % av dosen ble utskilt i urinen og 15 % i avføringen.

Linearitet/ikke-linearitet

AUC og C_{max} av cinacalcet øker omtrent lineært i doseområdet 30-180 mg én gang daglig.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Kort tid etter dosering begynner PTH å synke til nadir ca. 2-6 timer etter doseringen, som tilsvarer C_{max} av cinacalcet. Etter hvert som cinacalcet-nivået begynner å synke, øker PTH-nivået frem til 12 timer etter dosering, deretter forblir PTH-suppresjonen omtrent konstant til slutten av doseringsintervallet på én gang daglig. I kliniske studier av cinacalcet ble PTH-nivåene målt på slutten av doseringsintervallet.

<i>Eldre personer</i>	Det er ikke påvist noen relevante forskjeller innen farmakokinetikken av cinacalcet sett i sammenheng med alder.
<i>Nedsatt nyrefunksjon</i>	Den farmakokinetiske profilen til cinacalcet hos pasienter med mild, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon og hos pasienter med hemodialyse eller peritonealdialyse, kan sammenlignes med cinacalcet-profilen hos friske, frivillige testpersoner.
<i>Nedsatt leverfunksjon</i>	Mild nedsatt leverfunksjon påvirker i liten grad farmakokinetikken til cinacalcet. Sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon, er gjennomsnittlig AUC for cinacalcet omkring dobbelt så høy hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon, og omkring fire ganger så høy hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Gjennomsnittlig halveringstid for cinacalcet er forlenget med henholdsvis 33 % og 70 % hos pasienter med moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Proteinbindingen av cinacalcet påvirkes ikke av nedsatt leverfunksjon. Ettersom dosene titreres for hver pasient på grunnlag av parametre for sikkerhet og effekt, er det ikke nødvendig å tilpasse dosering for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).
<i>Kjønn</i>	Clearance for cinacalcet kan være lavere hos kvinner enn hos menn. Ettersom dosen titreres for hver pasient, er det ikke nødvendig med ytterligere justering etter kjønn.
<i>Pediatrisk populasjon</i>	Farmakokinetikken til cinacalcet ble undersøkt hos pediatriske pasienter i alderen 3 til 17 år med ESRD som fikk dialyse. Etter enkeltdoser og flere daglige doser av cinacalcet, var plasmakonsentrasjoner av cinacalcet (C_{max} - og AUC-verdier etter normalisering etter dose og vekt) sammenlignbare med

de som ble observert hos voksne pasienter.

Det ble utført en farmakokinetisk populasjonsanalyse for å evaluere effekten av demografiske karakteristika. Denne analysen viste ingen betydelig påvirkning fra alder, kjønn, rase, kroppsoverflate og kroppsvekt på farmakokinetikken til cinacalcet.

Røyking

Clearance for cinacalcet er høyere hos røykere enn hos ikke-røykere, sannsynligvis pga. indusering av CYP1A2-relatert metabolisme. Hvis en pasient slutter eller begynner å røyke, kan plasmanivået av cinacalcet endre seg, og dosejustering bli nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Cinacalcet var ikke teratogent hos kaniner ved en dose som var 0,4 ganger større, på AUC-basis, av maksimal dose for voksne mennesker med sekundær HPT (180 mg daglig). Den ikke-teratogene dosen for rotter var 4,4 ganger større, på AUC-basis, enn maksimal dose for sekundær HPT. Det ble ikke registrert noen effekt på fruktbarheten hos verken hunn- eller hannrotter ved doser på opptil det firedobbelte av en menneskelig dose på 180 mg/dag (sikkerhetsmarginen i den lille pasientpopulasjonen som får en maksimal medisinsk dose på 360 mg daglig vil være omtrent halvparten av den som ble gitt ovenfor).

Hos drektige rotter ble det observert små vektreduksjoner og et lavere matinntak ved den høyeste dosen. Det ble registrert redusert fostervekt ved dosering av drektige rotter med alvorlig hypokalsemi. Cinacalcet har vist seg å passere placentabarrieren hos kaniner.

Cinacalcet viste ingen gentoksisk eller kreftfremkallende virkning. Sikkerhetsmarginene fra toksikologistudiene er små på grunn av dosebegrenset hypokalsemi som ble observert i dyremodellene. Katarakter og linseuklaheter ble observert ved studier av toksikologi og karsinogenitet der gjentatte doser ble gitt til gnagere, men ble ikke observert hos hunder eller aper eller i kliniske studier der dannelse av katarakt ble overvåket. Katarakter er kjent for å forekomme hos gnagere som resultat av hypokalsemi.

I *in vitro*-studier var IC₅₀-verdiene for serotonintransportøren og KATP-kanalene henholdsvis 7 og 12 ganger høyere enn EC₅₀-verdien for den kalsiumfølsomme reseptoren ved like forsøksbetingelser. Den kliniske relevansen er ukjent, men muligheten for cinacalcet å reagere med disse sekundære mål kan ikke utelukkes helt.

I toksisitetsstudier hos unghunder ble det observert skjelvinger sekundært til nedsatt serumkalsium, emesis, redusert kroppsvekt og økning i kroppsvekt, redusert rød blodcellemasse, lett nedsatte bentetthetsparametre, reversibel utvidelse av vekstplatene i lange bein og histologiske lymfoide endringer (begrenset til thoraxhulen og tilskrevet kronisk emesis). Alle disse bivirkningene ble sett ved systemisk eksponering, på AUC-basis, tilnærmet tilsvarende eksponeringen hos pasienter ved maksimumsdosen for sekundær HTP.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpetoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Maltodekstrin

Krysspovidon

Silika, kolloidal vannfri

Natriumstivelseglykolat

Magnesiumstearat

Tablettdrasjering
Hypromellose
Titandioksid (E171)
Triacetin
Gult jernoksid (E172)
Indigokarmin aluminiumslake (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant

6.3 Holdbarhet

4 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur . Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Klar, gjennomsiktig PVC-PCTFE-PVC-/aluminium bisterpakning.

For 30 mg: 28, 30, 50 og 84 filmdrasjerte tabletter eller 28x1, 30x1, 50x1, 84x1 endoseblisterpakning.

For 60 mg: 28, 30 og 84 filmdrasjerte tabletter eller 28x1, 30x1, 84x1 endoseblisterpakning.

For 90 mg: 28, 30 og 84 filmdrasjerte tabletter eller 28x1, 30x1, 84x1 endoseblisterpakning.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

30 mg: 18-12177

60 mg: 18-12178

90 mg: 18-12179

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29.01.2019

Dato for siste fornyelse: 21.01.2024

10. OPPDATERINGSDATO

23.06.2023