

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cinacalcet Accord 30 mg filmdrasjerte tabletter
Cinacalcet Accord 60 mg filmdrasjerte tabletter
Cinacalcet Accord 90 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 30 mg cinacalcet (som hydroklorid).
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 60 mg cinacalcet (som hydroklorid).
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

Hjelpestoff(er) med kjent effekt:

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 67,2 mg laktosemonohydrat.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 134,3 mg laktosemonohydrat.
Hver filmdrasjerte tablett inneholder 202,0 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lysegrønn, oval, bikonveks filmdrasjert tablett med 9,6–10,00 mm lengde, merket "C" på én side og "30" på den andre.

Lysegrønn, oval, bikonveks filmdrasjert tablett med 12,3–12,7 mm lengde, merket "C" på én side og "60" på den andre.

Lysegrønn, oval, bikonveks filmdrasjert tablett med 14,05–14,45 mm lengde, merket "C" på én side og "90" på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Sekundær hyperparatyreoidisme

Voksne

Behandling av sekundær hyperparatyreose (HPT) hos voksne pasienter med nyresykdom i sluttstadiet (ESRD) på vedlikeholdende dialysebehandling.

Pediatrisk populasjon

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

Cinacalcet Accord kan brukes som en del av et behandlingsregime som inkluderer fosfatbindere og/eller vitamin D-steroler, når det er egnet (se pkt. 5.1).

Kreft i biskjoldbruskkjertelen og primær hyperparatyreoidisme hos voksne

Reduksjon av hyperkalsemi hos voksne pasienter med:

- parathyreoideakarsinom.
- primær HPT der paratyreoidektomi ville vært indisert på grunnlag av serumkalsiumnivåer (som angitt av de relevante behandlingsretningslinjene), men der paratyreoidektomi ikke er klinisk egnet eller er kontraindisert.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Sekundær hyperparatyreose

Voksne og eldre (> 65 år)

Anbefalt startdose for voksne er 30 mg én gang daglig. Cinacalcet Accord skal titreres hver 2. til 4. uke til en maksimumsdose på 180 mg én gang daglig for å oppnå en målverdi av parathyreoideahormon (PTH) hos dialysepasienter mellom 150–300 pg/ml (15,9–31,8 pmol/l) i den intakte PTH (iPTH)-analysen. PTH-nivåer skal evalueres minst 12 timer etter dosering med Cinacalcet Accord. Gjeldende behandlingsretningslinjer skal brukes som referanse.

PTH skal måles 1 til 4 uker etter initiering eller dosejustering av Cinacalcet Accord. PTH skal overvåkes omtrent hver 1–3. måned under vedlikehold. Enten det intakte PTH (iPTH) eller det biointakte PTH (biPTH) kan brukes for å måle PTH-nivåer; behandling med cinacalcet endrer ikke forholdet mellom iPTH og biPTH.

Dosejustering basert på serumkalsiumnivå

Korrigert serumkalsium bør måles og monitoreres og bør tilsvare eller ligge over nedre normalverdi før administrering av den første Cinacalcet Accord -dosen (se pkt. 4.4). Normale kalsiumverdier kan variere avhengig av metodene som benyttes av ditt lokale laboratorium.

Under dosetitrering skal serumkalsiumnivåer overvåkes hyppig, og innen 1 uke etter initiering eller dosejustering av Cinacalcet Accord. Når vedlikeholdsdosen er etablert, skal serumkalsium måles omtrent hver måned. Hvis det korrigerte nivået 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. ≤ 7,5
≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller vedvarende symptomer på hypokalsemi, og vitamin D kan ikke økes	Seponer Cinacalcet inntil serumkalsiumnivåene når 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) og/eller symptomene på hypokalsemi har opphørt. Behandlingen bør gjenopptas med nest laveste dose av Cinacalcet Accord.

Pediatrisk populasjon

Korrigert serumkalsium bør måles og monitoreres og bør ligge i øvre del av eller over aldersspesifikke referanseverdier før administrering av den første Cinacalcet Accord-dosen (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 Accord 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	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

Dosejustering basert på PTH-nivåer

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

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

Dosejustering basert på serumkalsiumnivå

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

Så snart vedlikeholdsdosen er etablert, anbefales ukentlig måling av serumkalsium. Serumkalsiumnivåer hos pediatriske pasienter bør holdes innenfor normalverdiene. Hvis serumkalsiumnivået synker til under normalverdi 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 normalverdi eller hvis det oppstår symptomer på hypokalsemi, uavhengig av kalsiumnivå.	Stopp behandlingen med Cinacalcet Accord.* Administrer kalsiumtilskudd, kalsiumholdige fosfatbindere og/eller vitamin D-steroler etter klinisk indikasjon.
Korrigert totalt serumkalsium ligger over aldersspesifikk nedre normalverdi, og symptomer på hypokalsemi har opphørt.	Gjenoppstart ved neste lavere dose. Hvis behandling med Cinacalcet Accord 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.

Bytte fra etelcalcetid til Cinacalcet Accord

Byttet fra etelcalcetid til Cinacalcet Accord og den egnede utvaskingsperioden har ikke blitt studert hos pasienter. For pasienter som har seponert etelcalcetid, må behandlingen med Cinacalcet Accord ikke startes opp før minst tre påfølgende økter med hemodialyse er fullført. Serumkalsium må da måles. Kontroller at serumkalsiumnivåene er innenfor normalverdien før behandlingen med Cinacalcet Accord startes opp (se avsnitt 4.4 og 4.8).

Parathyreoiedakarsinom og primær hyperparatyreose

Voksne og eldre (> 65 år)

Anbefalt startdose av Cinacalcet Accord for voksne er 30 mg to ganger daglig. Dosen med Cinacalcet Accord skal titreres hver 2. til 4. uke ved bruk av 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 ved behov for å redusere kalsiumkonsentrasjonen til eller under den øvre normalgrensen. Maksimumsdosen brukt i kliniske studier var 90 mg fire ganger daglig.

Serumkalsium skal måles innen 1 uke etter behandlingsstart eller dosejustering av Cinacalcet Accord. Når vedlikeholds nivåer av dosen er etablert, skal serumkalsium måles hver 2. til 3. måned. Etter titrering til maksimumsdosen av cinacalcet skal serumkalsium overvåkes ved jevne mellomrom. Hvis klinisk relevante reduksjoner av serumkalsium ikke opprettholdes, bør man overveie å seponere cinacalcetbehandlingen (se pkt. 5.1).

Pediatrisk populasjon

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

Nedsatt leverfunksjon

Ingen endring av startdosen er nødvendig. Cinacalcet Accord skal brukes med forsiktighet hos pasienter med moderat til kraftig nedsatt leverfunksjon, og behandling skal 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 sammen med mat eller rett etter et måltid, siden studier har vist at biotilgjengeligheten av cinacalcet økes når det tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

Cinacalcet finnes også som granulat til pediatrik bruk. Barn som behøver lavere doser enn 30 mg eller som ikke kan svelge tabletter, bør få cinacalcet granulat.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Hypokalsemi (se pkt. 4.2 og 4.4).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Serumkalsium

Livstruende episoder og fatale utfall forbundet med hypokalsemi er rapportert hos voksne og pediatrike pasienter behandlet med cinacalcet. Manifestasjoner av hypokalsemi kan inkludere parestesi, myalgi, kramper, tetani og krampetrekninger. Reduksjoner av serumkalsium kan også forlenge QT-intervallet, hvilket kan føre til ventrikkelarytmi sekundært til hypokalsemi. Tilfeller med QT-forlengelse og ventrikkelarytmi er rapportert hos pasienter behandlet med cinacalcet (se pkt. 4.8). Forsiktighet anbefales hos pasienter med andre risikofaktorer for QT-forlengelse, for eksempel pasienter med kjent kongenitalt langt QT-syndrom eller pasienter som får legemidler kjent for å forårsake QT-forlengelse.

Siden cinacalcet senker serumkalsium, skal pasienter overvåkes nøye for forekomst av hypokalsemi (se pkt. 4.2). Serumkalsium skal måles innen 1 uke etter behandlingsstart eller dosejustering av Cinacalcet Accord.

Voksne

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

Hos pasienter med kronisk nyresvikt (CKD) som fikk dialyse og ble administrert cinacalcet, hadde omtrent 30 % av pasienter minst én serumkalsiumverdi under 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Pediatrik populasjon

Cinacalcet Accord 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.

Monitorer serumkalsiumnivåer (se pkt. 4.2) og pasientetterlevelse nøye under behandling med cinacalcet. Ikke igangsett behandling med cinacalcet eller øke 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 monitorere og håndtere risikoen for hypokalsemi.

Informér pediatriske pasienter og/eller deres foresatte om symptomene på hypokalsemi og viktigheten av å etterfølge instruksjonene om monitorering av serumkalsium, dosering og administrasjonsmetode.

CKD-pasienter som ikke får dialyse

Cinacalcet er ikke indisert for CKD-pasienter som ikke er på dialyse. Utprøvende studier har vist at CKD-pasienter som ikke er på dialyse som behandles med cinacalcet har en økt risiko for hypokalsemi (serumkalsiumnivåer < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) sammenlignet med cinacalcetbehandlede CKD-pasienter på dialyse, som kan skyldes lavere kalsiumnivåer ved baseline og/eller forekomst av residual nyrefunksjon.

Krampeanfall

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

Hypotensjon og/eller forverret 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 kalsiumnivået i serum (se pkt. 4.8).

Samtidig administrering av andre legemidler

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

Pasienter som får Cinacalcet Accord må ikke få etecalcetid. Samtidig administrering kan føre til alvorlig hypokalsemi.

Generelt

Adynamisk bensykdom kan utvikles hvis PTH-nivåer er kronisk supprimert under ca. 1,5 ganger den øvre normalgrensen med iPTH-analysen. Hvis PTH-nivåer reduseres under det anbefalte målområdet hos pasienter behandlet med cinacalcet, skal dosen av Cinacalcet Accord og/eller vitamin D-steroler reduseres eller behandlingen seponeres.

Testosteronnivåer

Testosteronnivåer er ofte under normalområdet hos pasienter med nyresykdom i sluttstadiet. I en klinisk studie av voksne ESRD-pasienter på dialyse, ble nivåer av fritt testosteron redusert med en median på 31,3 % hos de cinacalcetbehandlede pasienter og 16,3 % hos de placebobehandlede pasientene etter 6 måneders behandling. En åpen forlengelse av denne studien viste ingen ytterligere reduksjoner av konsentrasjonene av fritt og totalt testosteron over en periode på 3 år hos cinacalcetbehandlede pasienter. Den kliniske signifikansen av disse reduksjonene av serumtestosteron er ukjent.

Nedsatt leverfunksjon

Grunnet potensialet for 2 til 4 ganger høyere plasmanivåer av cinacalcet hos pasienter med moderat til kraftig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh-klassifikasjon), Cinacalcet Accord skal brukes med forsiktighet hos disse pasientene, og behandling skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2).

Laktose

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, en spesiell form for arvelig laktosemangel (Lapp lactase deficiency) eller malabsorpsjon av glukose-galaktose, bør ikke ta denne medisinen.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Legemidler kjent for å redusere serumkalsium

Samtidig administrering av Cinacalcet Accord og andre legemidler kjent for å redusere serumkalsium kan føre til en økt risiko for hypokalsemi (se pkt. 4.4).

Pasienter som får Cinacalcet Accord bør ikke få etelcalcedid (se pkt. 4.4).

Effekt av andre legemidler på cinacalcet

Cinacalcet metaboliseres delvis av enzymet CYP3A4. Samtidig administrasjon av 200 mg dosering to ganger i døgnet av ketokonazol, en sterk hemmer av CYP3A4, forårsaket en ca. 2 ganger økning av cinacalcetnivåer. Dosejustering av Cinacalcet Accord kan være nødvendig hvis en pasient som får cinacalcet initierer eller seponering behandling med en sterk hemmer (f.eks. ketokonazol, itraconazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) eller induktor (f.eks. rifampicin) av dette enzymet.

In vitro-data indikerer at cinacalcet metaboliseres delvis av CYP1A2. Røyking inducerer CYP1A2; clearance av cinacalcet ble observert å være 36–38 % høyere hos røykere enn hos ikke-røykere. Effekten av CYP1A2-hemmere (f.eks. fluvoksamin, ciprofloksacin) på plasmanivåer av cinacalcet, er ikke undersøkt. Dosejustering kan være nødvendig hvis en pasienter begynner eller slutter å røyke, eller når samtidig behandling med sterke CYP1A2-hemmere initieres eller seponeres.

Kalsiumkarbonat: Samtidig administrasjon av kalsiumkarbonat (1500 mg enkeltdose) endrer ikke farmakokinetikken til cinacalcet.

Sevelamer: Samtidig administrasjon av sevelamer (2400 mg dose tre ganger i døgnet) påvirket ikke farmakokinetikken til cinacalcet.

Pantoprazol: Samtidig administrasjon av pantoprazol (80 mg dose én gang i døgnet) endret ikke farmakokinetikken til cinacalcet.

Effekt av cinacalcet på andre legemidler

Legemidler metabolisert av enzymet P450 2D6 (CYP2D6): Cinacalcet er en sterk hemmer av CYP2D6. Dosejusteringer av samtidige legemidler kan være nødvendig når Cinacalcet Accord administreres med individuelt titrerte substanser med smal terapeutisk indeks som er hovedsakelig metabolisert av CYP2D6 (f.eks. flekainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptylin, klomipramin).

Desipramin: Samtidig administrasjon av 90 mg cinacalcet én gang daglig med 50 mg desipramin, et trisyklisk antidepressivum metabolisert primært av CYP2D6, økte eksponeringen av desipramin signifikant 3,6 ganger (90 % KI 3,0, 4,4) hos raske CYP2D6-metaboliserere.

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

Warfarin: Flere orale doser av cinacalcet påvirket ikke farmakokinetikken eller farmakodynamikken (som målt av protrombintid og koagulasjonsfaktor VII) eller warfarin.

Cinacalcets manglende effekt på farmakokinetikken til R- og S-warfarin og fraværet av automatisk induksjon ved administrasjon av flere doser hos pasienter, indikerer at cinacalcet ikke er en induktor for CYP3A4, CYP1A2 eller CYP2C9 hos mennesker.

Midazolam: Samtidig administrasjon av cinacalcet (90 mg) med oralt administrert midazolam (2 mg), et CYP3A4- og CYP3A5-substrat, endret ikke farmakokinetikken til midazolam. Disse data antyder at cinacalcet ikke påvirker farmakokinetikken til disse legemiddelklassene som metaboliseres av CYP3A4 og CYP3A5, for eksempel enkelte immunsuppressiva, inkludert cyklosporin og takrolimus.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Det er ingen kliniske data på bruk av cinacalcet hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter med hensyn på graviditet, forløsning eller postnatal utvikling. Ingen embryonale/føtale toksisiteter ble observert i studier av drektige rotter og kaniner, med unntak av redusert føtal kroppsvekt hos rotter ved doser assosiert med maternale toksisiteter (se pkt. 5.3). Cinacalcet Accord skal kun brukes under graviditet hvis den mulige fordelene berettiger den mulige risikoen for fosteret.

Amming

Det er ukjent om cinacalcet blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Cinacalcet blir skilt ut i melken til diegivende rotter med et høyt melk-/plasmaforhold. Etter en nøye fordels-/risikoevaluering må man beslutte om man skal avslutte enten amming eller behandling med Cinacalcet Accord.

Fertilitet

Det finnes ingen kliniske data angående effekten av cinacalcet på fertilitet. Det var ingen effekter på fertilitet i dyrestudier.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil eller 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 Accord (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

a) Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sekundær hyperparatyreose, parathyroideakarsinom og primær hyperparatyreose

Basert på tilgjengelige data fra pasienter som får cinacalcet i placebokontrollerte studier og i enkeltgruppestudier, var kvalme og brekninger de vanligste rapporterte bivirkningene. Kvalmen og brekningene var av mild til moderat alvorlighetsgrad, og forbigående hos de fleste pasientene. Seponering av behandling som følge av bivirkninger skyldtes hovedsakelig kvalme og brekninger.

b) Tabell over bivirkninger

Bivirkninger ansett å ha minst mulig sammenheng med cinacalcetbehandling i de placebokontrollerte studiene og enkeltgruppestudiene basert på evidensbasert evaluering av kausalitetsforhold, er oppført nedenfor ved bruk av følgende konvensjon: svært vanlige ($> 1/10$), 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 ($< 1/10\,000$). Insidens av bivirkninger fra kontrollerte kliniske studier og erfaring etter markedsføring er:

MedDRA-organklassesytem	Insidens hos forsøkspersoner	Bivirkning
<i>Forstyrrelser i immunsystemet</i>	vanlige*	overfølsomhetsreaksjoner
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</i>	vanlige	anoreksi, nedsatt appetitt
<i>Nevrologiske sykdommer</i>	vanlige	krampeanfall [†] , svimmelhet, parestesi, hodepine
<i>Hjertesykdommen</i>	ikke kjent*	forverret hjertesvikt [†] , QT-forlengelse og ventrikkelarytmi sekundært til hypokalsemi [†]
<i>Karsykdommer</i>	vanlige	hypotensjon
<i>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</i>	vanlige	øvre luftveisinfeksjon, dyspné, hoste
<i>Gastrointestinale sykdommer</i>	svært vanlige	kvalme, brekning
	vanlige	dyspepsi, diaré, abdominalsmerter, øvre abdominalsmerter, forstoppelse
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	vanlige	utslett
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	vanlige	myalgi, muskelspasmer, ryggsmarter
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	vanlige	asteni
<i>Undersøkelser</i>	vanlige	hypokalsemi [†] , hyperkalemi, reduserte testosteronnivåer [†]

[†] se pkt. 4.4

* se pkt. c

c) Beskrivelse av valgte bivirkninger

Overfølsomhetsreaksjoner

Overfølsomhetsreaksjoner, inkludert angioødem og urtikaria, er identifisert under bruk av cinacalcet etter markedsføring. Frekvensen av de individuelle foretrukne betegnelsene, inkludert angioødem og urtikaria kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

Hypotensjon og/eller forverret hjertesvikt

Det foreligger rapporter om idiosynkratiske tilfeller med hypotensjon og/eller forverret hjertesvikt hos cinacalcetbehandlede pasienter med nedsatt hjerterfunksjon ved sikkerhetsovervåking etter markedsføring. Frekvensene av disse kan ikke anslås utifra tilgjengelige data.

QT-forlengelse og ventrikkelarytmi sekundært til hypokalsemi

QT-forlengelse og ventrikkelarytmi sekundært til hypokalsemi er identifisert under bruk av cinacalcet etter markedsføring. Frekvensene av disse kan ikke anslås utifra tilgjengelige data (se pkt. 4.4).

d) Pediatrisk populasjon

Sikkerhet av Cinacalcet Accord til behandling av sekundær HPT hos pediatriske pasienter med ESRD som får dialyseterapi ble evaluert i to randomiserte, kontrollerte studier og en enarmet 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 pediatrik pasient med alvorlig hypokalsemi i en klinisk studie (se pkt. 4.4).

Cinacalcet Accord bør kun brukes av pediatriske pasienter hvis potensiell nytte utveier potensiell risiko.

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 pediatrik pasient på dialysebehandling i en klinisk studie, med påfølgende milde magesmerter, kvalme og oppkast.

Overdosering av cinacalcet kan føre til hypokalsemi. Ved overdosering skal pasienter overvåkes for tegn og symptomer på hypokalsemi, og behandling skal være symptomatisk og støttende. Siden cinacalcet er svært proteinbasert, er ikke hemodialyse en effektiv behandling for overdosering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Kalsiumhomeostase, anti-paratyreoideamidler. ATC-kode: H05BX01.

Virkningsmekanisme

Kalsiumregistreringsreseptoren på overflaten av hovedcellen i parathyreoideakjertelen er den primære regulatoren for PTH-sekresjon. Cinacalcet er kalsimimetika som direkte senker PTH-nivåer ved å øke kalsiumregistreringsreseptorens følsomhet for ekstracellulært kalsium. Reduksjonen av PTH er forbundet med en samtidig reduksjon av serumkalsiumnivåer.

Reduksjoner av PTH-nivåer samsvarer med cinacalcetkonsentrasjon.

Når steady state er nådd, holdes konsentrasjonene av serumkalsium konstante over doseringsintervallet.

Sekundær hyperparatyreose

Voksne

Tre 6-måneders, dobbeltblinde, placebokontrollerte kliniske studier ble utført hos ESRD-pasienter med ukontrollert sekundær HPT som fikk dialyse (n=1136). Demografi- og baselineegenskaper var representative for dialysepasientpopulasjonen med sekundær HPT. Gjennomsnittlige iPTH-konsentrasjoner ved baseline på tvers av de tre studiene var 733 og 683 pg/ml (77,8 og 72,4 pmol/l) for henholdsvis cinacalcet- og placebogruppen. 66 % av pasientene fikk vitamin D-steroler ved inngangen av studien, og > 90 % fikk fosfatbindere. Signifikante reduksjoner av iPTH, serumkalsiumfosforprodukt (Ca x P), kalsium og fosfor ble observert hos de cinacalcetbehandlede pasientene sammenlignet med placebobehandlede pasienter som fikk standard behandling, og resultatene var konsekvente på tvers av de tre studiene. I hver av studiene ble det primære endepunktet (andel pasienter med en iPTH $\leq$ 250 pg/ml ($\leq$ 26,5 pmol/l)) oppnådd av 41 %, 46 % og 35 % av pasienter som fikk cinacalcet, sammenlignet med 4 %, 7 % og 6 % av pasienter som fikk placebo.

Ca. 60 % av cinacalcetbehandlede pasienter oppnådde en ≥ 30 % reduksjon av iPTH-nivåer, og denne effekten var konsekvent på tvers av spekteret av iPTH-nivåer ved baseline. De gjennomsnittlige reduksjonene av Ca x P, kalsium og fosfor i serum var henholdsvis 14 %, 7 % og 8 %.

Reduksjoner av iPTH og Ca x P ble vedlikeholdt i opptil 12 måneders behandling. Cinacalcet reduserte iPTH- og Ca x P-, kalsium- og fosfornivåer uavhengig av iPTH- eller Ca x P-nivå ved baseline, dialysemodalitet (PD kontra HD), varighet av dialyse og hvorvidt vitamin D-steroler ble administrert.

Reduksjoner av PTH var forbundet med ikke-signifikante reduksjoner av benmetabolismemarkører (benspesifikk alkalisk fosfatase, N-telopeptid, benresorpsjon og benfibrose). I post-hoc-analyser av kombinerte data fra kliniske studier fra 6 og 12 måneder, var Kaplan-Meier-estimer av benfraktur og paratyreoidektomi lavere i cinacalcetgruppen sammenlignet med kontrollgruppen.

Utpøvende studier hos pasienter med CKD og sekundær HPT som ikke gjennomgår dialyse indikerte at cinacalcet reduserte PTH-nivåer til et lignende nivå hos pasienter med ESRD og sekundær HPT som får dialyse. Effekt, sikkerhet, optimale doser og behandlingsmål er imidlertid ikke fastslått i behandling av predialytiske pasienter med nyresvikt. Utpøvende studier har vist at CKD-pasienter som behandles med cinacalcet og ikke er på dialyse har en økt risiko for hypokalsemi sammenlignet med cinacalcetbehandlede CKD-pasienter på dialyse, hvilket kan skyldes lavere kalsiumnivåer ved baseline og/eller forekomst av residual nyrefunksjon.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) var en randomisert, dobbeltblind klinisk studie som evaluerer cinacalcet HCI vs. placebo for reduksjon av risiko for mortalitet av alle årsaker og kardiovaskulære hendelser hos 3883 pasienter med sekundær HPT og CKD som får dialyse. Studien oppfylte ikke dets primære mål med å vise en reduksjon av risiko for mortalitet av alle årsaker eller kardiovaskulære hendelser, inkludert myokardinfarkt, sykehusinnleggelse grunnet ustabil angina, hjertesvikt eller perifer vaskulær hendelse (hr 0,93; 95 % KI: 0,85, 1,02; $p = 0,112$). Etter justering for baselineegenskaper 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 enarmet studie.

Studie 1 var en dobbeltblindet, placebokontrollert 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 maksimumsdose av cinacalcet var 1,0 mg/kg/dag.

Prosentandelen pasienter som oppnådde primærendepunktet (≥ 30 % reduksjon fra baseline i gjennomsnittlig iPTH i plasma under EAP; uke 25 til 30) var på 55 % i cinacalcet-gruppen og 19,0 % i placebo-gruppen ($p = 0,02$). Gjennomsnittlige serumkalsiumnivåer under EAP var innenfor normalverdiene 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. Gjennomsnittlig 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 enarmet sikkerhetsstudie hos pasienter i alderen 8 måneder til < 6 år (gjennomsnittsalder 3 år). Pasienter som samtidig fikk legemidler kjent for å forlenge 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.

Sytten 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.

Parathyreoideakarsinom og primær hyperparatyreose

I én studie fikk 46 voksne pasienter (29 med parathyreoideakarsinom og 17 med primær HPT (som hadde mislykket eller kontraindikasjoner for paratyreoidektomi)) cinacalcet i opptil 3 år (gjennomsnitt 328 dager for pasienter med parathyreoideakarsinom og gjennomsnittlig 347 dager for pasienter med primær HPT): Cinacalcet ble administrert ved doser fra 30 mg to ganger daglig til 90 mg fire ganger daglig. Det primære endepunktet av studien var en reduksjon av serumkalsium på ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Hos pasienter med parathyreoideakarsinom ble gjennomsnittlig serumkalsium redusert 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 ble serumkalsiumnivået redusert fra 12,7 mg/dl til 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l til 2,6 mmol/l). Atten av 29 pasienter (62 %) med parathyreoideakarsinom og 15 av 17 forsøkspersoner (88 %) med primær HPT oppnådde en reduksjon av serumkalsium på ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

I en 28-ukers placebokontrollert studie ble 67 pasienter med primær HPT som oppfylte kriteriene for paratyreoidektomi på grunnlag av korrigert totalt serumkalsium ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l) men $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l), men som ikke kunne gjennomgå paratyreoidektomi, inkludert. Cinacalcet ble initiert ved en dose på 30 mg to ganger daglig og titrert for å opprettholde en korrigert serumkalsiumkonsentrasjon innen normalområdet. En signifikant høyere prosentandel av cinacalcetbehandlede pasienter oppnådde en reduksjon av gjennomsnittlig korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) og ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) fra baseline i gjennomsnittlig korrigert total serumkalsiumkonsentrasjon, sammenlignet med de placebobehandlede pasientene (henholdsvis 75,8 % kontra 0 % og 84,8 % kontra 5,9 %).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Etter oral administrasjon av Cinacalcet Accord oppnås maksimal plasmakonsentrasjon av cinacalcet innen ca. 2 til 6 timer. Basert på sammenligninger mellom studier er den absolutte biotilgjengeligheten til cinacalcet hos fastende forsøkspersoner anslått å være ca. 20–25 %. Administrasjon av Cinacalcet Accord

med mat resultater i en ca. 50–80 % økning av biotilgjengeligheten til cinacalcet. Økninger i plasmakonsentrasjonen av cinacalcet er lignende, uavhengig av måltidets fettinnhold.

Ved doser over 200 mg ble absorpsjonen mett, sannsynligvis grunnet dårlig oppløsningsevne.

Distribusjon

Distribusjonsvolumet er høyt (ca. 1000 liter), hvilket indikerer omfattende distribusjon. Cinacalcet er ca. 97 % bundet til plasmaproteiner, og distribueres minimalt inn i røde blodceller.

Etter absorpsjon reduseres cinacalcetkonsentrasjoner på en bifasisk måte, med en initiell halveringstid på ca. 6 timer og en terminal halveringstid på 30 til 40 timer. Steady state-nivåer av cinacalcet oppnås innen 7 dager med minimal akkumulasjon. Farmakokinetikken til cinacalcet endres ikke over tid.

Biotransformasjon

Cinacalcet metaboliseres av flere enzymer, hovedsakelig CYP3A4 og CYP1A2 (medvirkningen til CYP1A2 er ikke klinisk karakterisert). De viktigste sirkulerende metabolittene er inaktive.

Basert på *in vitro*-data er cinacalcet en sterk hemmer av CYP2D6, men er verken en hemmer av andre CYP-enzymmer ved konsentrasjoner oppnådd klinisk, inkludert CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4 eller en induktor av CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4.

Eliminasjon

Etter administrasjon av en 75 mg radiomerket dose til friske frivillige ble cinacalcet hurtig og omfattende metabolisert av oksidasjon etterfulgt av konjugasjon. Renal utskillelse av metabolitter var den primære eliminasjonsveien for radioaktivitet. Omtrent 80 % av dosen ble gjenvunnet i urin, og 15 % i feces.

Linearitet/ikke-linearitet

AUC og $C_{\max}$ for cinacalcet øker omtrent lineært over doseområdet 30 til 180 mg én gang daglig.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

Snart etter dosering begynner PTH å reduseres til en nadir på ca. 2 til 6 timer etter dosering, hvilket samsvarer med $C_{\max}$ for cinacalcet. Deretter etter hvert som cinacalcetnivåer begynner å reduseres, øker PTH-nivåer til 12 timer etter dosering, og PTH-suppresjon forblir deretter omtrent konstant til slutten av doseringsintervallet én gang daglig. PTH-nivåer i kliniske studier av cinacalcet ble målt ved slutten av doseringsintervallet.

Eldre: Det finnes ingen klinisk relevante forskjeller i farmakokinetikken til cinacalcet grunnet alder.

Nedsatt nyrefunksjon: Den farmakokinetiske profilen til cinacalcet hos pasienter med lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon, samt de på hemodialyse eller peritoneal dialyse, er sammenlignbar med den til friske frivillige.

Nedsatt leverfunksjon: Lett nedsatt leverfunksjon hadde ikke en merkbar effekt på farmakokinetikken til cinacalcet. Sammenlignet med forsøkspersoner med normal leverfunksjon var gjennomsnittlig AUC for cinacalcet omtrent to ganger høyere hos forsøkspersoner med moderat nedsatt funksjon og omtrent fire ganger høyere hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt funksjon. Den gjennomsnittlige halveringstiden til cinacalcet forlenges med 33 % og 70 % hos pasienter med henholdsvis moderat og alvorlig nedsatt leverfunksjon. Proteinbinding av cinacalcet påvirkes ikke av nedsatt leverfunksjon. Siden doser titreres for hver forsøksperson basert på sikkerhets- og effektparametre, er ingen ytterligere dosejustering nødvendig for forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Kjønn: Clearance av cinacalcet kan være lavere hos kvinner enn hos menn. Siden doser titreres for hver forsøksperson, er ingen ytterligere dosejustering nødvendig basert på kjønn.

Pediatrisk populasjon:

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 av cinacalcet er høyere hos røykere enn hos ikke-røykere, sannsynligvis grunnet induksjon av CYP1A2-mediert metabolisme. Hvis en pasient slutter eller begynner å røyke, kan plasmanivåer av cinacalcet endres, og dosejustering kan være nødvendig.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Cinacalcet var ikke teratogent i kanin når det ble administrert ved en dose på 0,4 ganger på AUC-basis, den maksimale humane dosen for sekundær HPT (180 mg daglig). Den ikke-teratogene dosen i rotte var 4,4 ganger på AUC-basis, den maksimale dosen for sekundær HPT. Det var ingen effekter på fertilitet hos hanner eller hunner ved eksponeringer på opptil fire ganger en human dose av 180 mg/døgn (sikkerhetsmarginer i den lille pasientpopulasjonen som fikk en maksimal klinisk dose på 360 mg daglig ville være omtrent halvparten av de angitt ovenfor).

I drektige rotter forekom det lette reduksjoner av kroppsvekt og matinntak ved den høyeste dosen. Redusert fostervekt ble observert i rotter ved doser der moren hadde alvorlig hypokalsemi. Cinacalcet er påvist å krysse placentabarrieren hos kanin.

Cinacalcet viste ikke gentoksisk eller karsinogent potensiale. Sikkerhetsmarginer fra toksikologistudiene er små grunnet dosebegrensende hypokalsemi observert i dyremodellene. Katarakter og uklarhet i øyelinsen ble observert i toksikologi- og karsinogenisitsstudier ved gjentatt dosering, men ble ikke observert i hund eller ape eller i kliniske studier der utvikling av katarakter ble overvåket. Katarakter er kjent for å oppstå hos gnagere som en følge av hypokalsemi.

I *in vitro*-studier ble IC₅₀-verdier for serotonintransportøren og K_{ATP}-kanaler ble påvist å være henholdsvis 7 til 12 ganger høyere enn EC₅₀ for den kalsiumregistrerende reseptoren oppnådd under de samme eksperimentelle forholdene. Den kliniske relevansen er ukjent, men cinacalcets potensiale til å påvirke disse sekundære målene kan ikke fullstendig utelukkes.

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

laktosemonohydrat
cellulose, mikrokrySTALLinsk
stivelse, pregelatinisert (mais)

krysspovidon
magnesiumstearat
talkum

Tablettedrasjering

hypromellose
titandioksid (E171)
laktosemonohydrat
triacetin
gult jernoksid (E172)
indigokarmin (E132)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PE/PVDC/aluminiumsbliester inneholdende 14, 28 eller 84 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

30 mg: MT nr: 14-10389
60 mg: MT nr: 14-10390
90 mg: MT nr: 14-10391

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26.10.2015

Dato for siste fornyelse: 17.09.2020

10. OPPDATERINGSDATO

20.01.2021