

 11. december 2023

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Cinacalcet "Amarox", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

31136

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cinacalcet "Amarox"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder cinacalcethydrochlorid svarende til 30 mg, 60 mg eller 90 mg cinacalcet.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

30 mg: Hver tablet indeholder 1,5 mg lactose.

60 mg: Hver tablet indeholder 3,0 mg lactose.

90 mg: Hver tablet indeholder 4,5 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

30 mg

Lysegrøn, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet (cirka 9,9 mm lang og 6,2 mm bred) mærket “H” på den ene side og “C6” på den anden side.

60 mg

Lysegrøn, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet (cirka 12,5 mm lang og 7,8 mm bred) mærket “H” på den ene side og “C7” på den anden side.

90 mg

Lysegrøn, oval, bikonveks, filmovertrukket tablet (cirka 14,3 mm lang og 8,9 mm bred) mærket “H” på den ene side og “C8” på den anden side.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Sekundær hyperparatyroidisme

*Voksne*

Behandling af sekundær hyperparatyroidisme (HPT) hos voksne patienter med slutstadium af nyresygdom (ESRD) i vedligeholdelsesdialyseterapi.

*Pædiatrisk population*

Behandling af sekundær hyperparatyroidisme (HPT) hos børn i alderen 3 år og derover med slutstadium af nyresygdom (ESRD) i vedligeholdelsesdialyseterapi, hvor sekundær HPT ikke kontrolleres i tilstrækkelig grad med standardbehandling (se pkt. 4.4).

Cinacalcet Amarox kan bruges som en del af en terapeutisk behandling, som omfatter fosfatbindere og/eller D-vitamin-steroler efter behov (se pkt. 5.1).

Cancer i paratyroidea og primær hyperparatyroidisme hos voksne

Reduktion af hyperkalcæmi hos voksne patienter med:

* cancer i paratyroidea,
* primær HPT hos patienter, hvor der ville være indikation for paratyroidektomi på grundlag af serumcalciumniveauerne (som angivet i relevante behandlingsretningslinjer), men hos hvem paratyroidektomi ikke er klinisk mulig eller er kontraindiceret.

**4.2 Dosering og administration**

**Dosering**

Sekundær hyperparatyroidisme

*Voksne og ældre (> 65 år)*

Den anbefalede startdosis er for voksne 30 mg en gang daglig. Cinacalcet skal titreres hver 2. til 4. uge til en maksimal dosis på 180 mg en gang daglig for at opnå mål-paratyroideahormon (PTH) hos dialysepatienter på 150-300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) i analysen af det intakte PTH (iPTH).

PTH-niveauet bør vurderes mindst 12 timer efter dosering med Cinacalcet. De aktuelle retningslinjer for behandling skal følges.

PTH skal måles 1-4 uger efter påbegyndelse af Cinacalcet "Amarox" eller justering af Cinacalcet "Amarox"-dosis. PTH skal måles ca. hver 1.-3. måned under vedligeholdelsesterapi. Enten det intakte PTH (iPTH) eller biointakte PTH (biPTH) kan bruges til at måle PTH-niveauet. Behandling med Cinacalcet "Amarox" ændrer ikke forholdet mellem iPTH og biPTH.

*Dosisjustering baseret på serumcalciumniveauer*

Korrigeret serumcalcium bør måles og monitoreres og bør være ved eller over den nedre grænse for normalområdet inden administration af den første dosis Cinacalcet "Amarox" (se pkt. 4.4). Normalområdet for calcium kan variere afhængigt af de metoder, der bruges af det lokale laboratorium.

Under dosistitrering skal serumcalciumniveauet måles regelmæssigt og inden for 1 uge efter påbegyndelse af Cinacalcet "Amarox" eller justering af Cinacalcet "Amarox"-dosis. Når vedligeholdelsesdosen er blevet fastslået, skal serumcalciumniveauet måles ca. 1 gang om måneden. Hvis de korrigerede serumcalciumniveauer falder til under 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l), og/eller der opstår symptomer på hypocalcæmi, anbefales følgende behandling:

|  |  |
| --- | --- |
| **Korrigeret serumcalciumniveau eller kliniske symptomer på hypocalcæmi**  | **Anbefalinger**  |
| < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) og > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller ved kliniske symptomer på hypocalcæmi  | Calciumholdige fosfatbindere, D-vitamin-steroler og/eller justering af calciumkoncentrationerne i dialysevæske kan bruges til at hæve serumcalcium i overensstemmelse med den kliniske vurdering. |
| < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) og > 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller vedvarende symptomer på hypocalcæmi på trods af forsøg på at forhøje serumcalcium  | Nedsæt eller seponer Cinacalcet "Amarox"-dosen.  |
| ≤ 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) eller vedvarende symptomer på hypocalcæmi, og vitamin D kan ikke forhøjes  | Seponer Cinacalcet "Amarox", indtil serumcalciumniveauerne når 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l), og/eller symptomer på hypocalcæmi er svundet. Behandling bør reinitieres ved den næste laveste Cinacalcet "Amarox"-dosis. |

*Pædiatrisk population*

Korrigeret serumcalcium bør være i det øvre område af det aldersspecifikke referenceinterval eller derover inden administration af den første dosis Cinacalcet "Amarox" (se pkt. 4.4) og bør monitoreres nøje. Normalområdet for calcium varierer afhængigt af de metoder, der bruges af det lokale laboratorium, og af barnets/patientens alder.

Den anbefalede initialdosis for børn i alderen ≥ 3 år til < 18 år er ≤ 0,20 mg/kg en gang daglig baseret på patientens tørvægt (se tabel 1).

Dosen kan forhøjes for at opnå et ønsket mål-iPTH-område. Dosen skal forhøjes fortløbende med de tilgængelige dosisniveauer (se tabel 1) og ikke oftere end hver 4. uge. Dosen kan forhøjes op til en maksimumdosis på 2,5 mg/kg/dag, der ikke overstiger en samlet daglig dosis på 180 mg.

**Tabel 1. Daglig dosis Cinacalcet "Amarox" hos pædiatriske patienter**

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Patientens tørvægt (kg)**  | **Initialdosis (mg)**  | **Tilgængelige fortløbende dosisniveauer (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 |

*Dosisjustering baseret på PTH-niveauer*

PTH-niveauerne skal måles mindst 12 timer efter dosering af Cinacalcet "Amarox", og iPTH skal måles 1-4 uger efter initiering eller dosisjustering af Cinacalcet "Amarox".

Dosen skal justeres på baggrund af iPTH som vist nedenfor:

* Hvis iPTH er < 150 pg/ml (15,9 pmol/l) og ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l), skal Cinacalcet "Amarox"-dosen sænkes til den næste lavere dosis.
* Hvis iPTH < 100 pg/ml (10,6 pmol/l), skal Cinacalcet "Amarox" seponeres og reinitieres ved den næste lavere dosis, når iPTH er > 150 pg/ml (15,9 pmol/l). Hvis behandling med Cinacalcet "Amarox" har været seponeret i mere end 14 dage, reinitieres ved den anbefalede initialdosis.

*Dosisjustering baseret på serumcalciumniveauer*

Serumcalcium skal måles inden for 1 uge efter initiering eller dosisjustering af Cinacalcet "Amarox".

Når vedligeholdelsesdosen er fastlagt, anbefales ugentlige målinger af serumcalcium.

Serumcalciumniveauerne hos pædiatriske patienter skal holdes inden for normalområdet. Relevante foranstaltninger til justering af dosen skal træffes, som vist i nedenstående tabel 2, hvis serumcalciumniveauerne falder til under normalområdet, eller der opstår symptomer på hypocalcæmi:

**Tabel 2. Dosisjustering hos pædiatriske patienter ≥ 3 til < 18 år**

|  |  |
| --- | --- |
| **Korrigeret serumcalciumværdi eller kliniske symptomer på hypocalcæmi**  | **Anbefalinger til dosering**  |
| Korrigeret serumcalcium på eller under den aldersspecifikke nedre grænse af normalområdet eller i tilfælde af symptomer på hypocalcæmi, uanset calciumniveauet. | Seponer Cinacalcet "Amarox".\*  Administrer calciumtilskud, calciumholdige fosfatbindere og/eller D-vitamin-steroler som klinisk indiceret.  |
| Korrigeret total serumcalcium er over den aldersspecifikke nedre grænse af normalområdet, og  symptomerne på hypocalcæmi er svundet.  | Reinitier ved næste lavere dosis. Hvis behandling med Cinacalcet "Amarox" har været seponeret i mere end 14 dage, reinitieres ved den anbefalede initialdosis.  Hvis patienten fik den laveste dosis (1 mg/dag) inden seponering, reinitieres ved den samme dosis (1 mg/dag). |

\*Korrigeret serumcalcium skal måles inden for 5-7 dage, hvis dosis har været seponeret.

Cinacalcet "Amarox"s sikkerhed og virkning hos børn under 3 år til behandling af sekundær hyperparatyroidisme er ikke klarlagt. Der foreligger ikke tilstrækkelige data.

Skift fra etelcalcetid til Cinacalcet "Amarox"

Skiftet fra etelcalcetid til Cinacalcet "Amarox" og den relevante udvaskningsperiode er ikke undersøgt hos patienter. Hos patienter, der har afbrudt behandlingen med etelcalcetid, bør Cinacalcet "Amarox" ikke påbegyndes, før der er udført mindst tre på hinanden følgende hæmodialysebehandlinger, hvorefter serumcalcium skal måles. Sørg for, at serumcalciumniveauer er inden for det normale område, før Cinacalcet "Amarox" påbegyndes (se pkt. 4.4 og 4.8).

Cancer i paratyroidea og primær hyperparatyroidisme

*Voksne og ældre (> 65 år)*

Den anbefalede startdosis af Cinacalcet "Amarox" er for voksne 30 mg to gange daglig. Doseringen af Cinacalcet "Amarox" skal titreres hver 2.-4. uge i sekventielle doser på 30 mg to gange daglig, 60 mg to gange daglig, 90 mg to gange daglig og 90 mg tre eller fire gange daglig efter behov for at reducere serumcalciumkoncentrationen til eller til under den øvre grænse for normalområdet. Den maksimale dosis, der blev anvendt til kliniske forsøg, var 90 mg fire gange daglig.

Serumcalcium skal måles inden for 1 uge efter initiering eller dosisjustering af Cinacalcet "Amarox". Når niveauerne for vedligeholdelsesdosis er blevet fastslået, skal serumcalcium måles hver 2.-3. måned. Efter titrering til den maksimale Cinacalcet "Amarox"-dosis skal serumcalciumniveauet kontrolleres regelmæssigt. Hvis der ikke opretholdes klinisk relevante reduktioner i serumcalciumniveauet, bør det overvejes at afbryde Cinacalcet "Amarox"-behandlingen (se pkt. 5.1).

*Pædiatrisk population*

Cinacalcet "Amarox"s sikkerhed og virkning hos børn til behandling af cancer i paratyroidea og primær hyperparatyroidisme er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Nedsat leverfunktion

Det er ikke nødvendigt at ændre startdosis. Cinacalcet "Amarox" skal anvendes med forsigtighed til patienter med moderat til svær leverinsufficiens, og behandlingen skal monitoreres nøje under dosistitrering og den videre behandling (se pkt. 4.4 og 5.2).

**Administration**

Til oral brug.

Tabletterne skal tages hele og må ikke tygges, knuses eller deles.

Det anbefales, at Cinacalcet "Amarox" tages sammen med mad eller kort tid efter et måltid, da studier har vist, at biotilgængeligheden af cinacalcet forøges, når præparatet indtages sammen med mad (se pkt. 5.2).

Cinacalcet fås også som granulat til børn. Børn, der har brug for lavere doser end 30 mg, eller som ikke kan synke tabletterne, bør få cinacalcet som granulat.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Hypocalcæmi (se pkt. 4.2 og 4.4).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Serumcalcium

Der er indberettet livstruende hændelser og dødelige udfald i forbindelse med hypokalcæmi hos voksne og pædiatriske patienter, der blev behandlet med cinacalcet. Manifestationer af hypokalcæmi kan omfatte paræstesier, myalgier, kramper, tetani og konvulsioner. Fald i serumcalcium kan desuden forlænge QT-intervallet og potentielt medføre ventrikulær arytmi sekundært til hypokalcæmi. Der er indberettet tilfælde af QT-forlængelse og ventrikulær arytmi hos patienter, der blev behandlet med cinacalcet (se pkt. 4.8). Der tilrådes forsigtighed hos patienter, som har andre risikofaktorer for QT-forlængelse, for eksempel patienter med kongenit langt QT-syndrom eller patienter, der får lægemidler, som vides at forårsage QT-forlængelse.

Da cinacalcet sænker serumcalciumniveauet, skal patienterne omhyggeligt overvåges for forekomst af hypokalcæmi (se pkt. 4.2). Serumcalcium skal måles inden for 1 uge efter initiering eller dosisjustering af Cinacalcet "Amarox".

*Voksne*

Cinacalcet "Amarox"-behandling må ikke påbegyndes hos patienter med et serumcalcium (justeret for albumin), der ligger under den nedre grænse af normalområdet.

Hos de CKD-patienter, der var i dialyse, og som indtog cinacalcet, havde cirka 30 % af patienterne mindst én serumcalciumværdi på under 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

*Pædiatrisk population*

Cinacalcet "Amarox" bør kun initieres til behandling af sekundær HPT hos børn ≥ 3 år med ESRD, der er i vedligeholdelsesdialyseterapi, hvor sekundær HPT ikke kontrolleres tilstrækkeligt med standardbehandling, og hvor serumcalcium er i det øvre område af det aldersspecifikke referenceinterval eller derover.

Serumcalciumniveauerne (se pkt. 4.2) og patientens komplians skal monitoreres nøje under behandling med cinacalcet. Cinacalcet må ikke initieres eller dosis forhøjes, hvis der er mistanke om manglende komplians.

Behandlingens risici og fordele og patientens evne til at følge anbefalingerne til monitorering og håndtering af risikoen for hypocalcæmi skal overvejes inden initiering af cinacalcet og under behandlingen.

Pædiatriske patienter og/eller deres omsorgspersoner skal informeres om symptomerne på hypocalcæmi og om vigtigheden af at følge anvisningerne vedrørende monitorering af serumcalcium samt dosering og administration.

*CKD-patienter, der ikke er i dialysebehandling*

Cinacalcet er ikke indiceret til CKD-patienter, der ikke er i dialysebehandling. Studier har vist, at voksne CKD-patienter, der ikke er i dialysebehandling, og som behandles med cinacalcet, har øget risiko for hypokalcæmi (serumcalcium < 8,4 mg/dl [2,1 mmol/l]) sammenlignet med CKD-patienter i dialysebehandling, der behandles med cinacalcet. Dette kan skyldes lavere calciumniveauer ved *baseline* og/eller resterende nyrefunktion.

Krampeanfald

Der er rapporteret tilfælde af krampeanfald hos patienter, der blev behandlet med cinacalcet (se pkt. 4.8). Tærsklen for krampeanfald sænkes ved betydelig reduktion i serumcalciumniveauet. Serumcalciumniveauet skal derfor monitoreres nøje hos patienter, der får Cinacalcet "Amarox", især patienter med krampelidelser i anamnesen.

Hypotension og/eller forværring af hjerteinsufficiens

Der er rapporteret tilfælde af hypotension og/eller forværring af hjerteinsufficiens hos patienter med nedsat hjertefunktion. En kausal årsagssammenhæng med cinacalcet kunne ikke helt udelukkes, men tilfældene kan afhjælpes ved at reducere serumcalciumniveauet (se pkt. 4.8).

Samtidig administration af andre lægemidler

Cinacalcet "Amarox" skal anvendes med forsigtighed til patienter, der får andre lægemidler, som vides at sænke serumcalcium. Serumcalcium skal monitoreres nøje (se pkt. 4.5).

Patienter, der får Cinacalcet "Amarox", må ikke få etelcalcetid. Samtidig administration kan medføre svær hypocalcæmi.

Generelt

Adynamisk knoglesygdom kan opstå, hvis PTH-niveauet konstant undertrykkes til under ca. 1,5 gange den øvre grænse for normalområdet i analysen af iPTH. Hvis PTH-niveauet falder til under det anbefalede målområde hos patienter, der behandles med Cinacalcet "Amarox", skal dosen af Cinacalcet "Amarox" og/eller D-vitamin-steroler reduceres, eller behandlingen skal afbrydes.

Testosteronniveau

Testosteronniveauet ligger ofte under normalområdet hos patienter med nyresygdom i slutstadiet. I et klinisk studie af voksne ESRD-patienter (*end-stage renal disease*) i dialyse faldt det fri testosteronniveau i gennemsnit med 31,3 % hos de patienter, der blev behandlet med cinacalcet, og med 16,3 % hos patienterne i placebogruppen efter 6 måneders behandling. En åben udvidelse af dette studie viste ingen yderligere reduktioner af koncentrationerne af frit og totalt testosteron i en periode på 3 år hos patienter, der blev behandlet med cinacalcet. Den kliniske signifikans af disse reduktioner i serumtestosteron kendes ikke.

Nedsat leverfunktion

På grund af risikoen for 2 til 4 gange højere plasmaniveau af cinacalcet hos patienter med moderat til svær leverinsufficiens (Child-Pugh-klassifikation) skal Cinacalcet "Amarox" anvendes med forsigtighed hos disse patienter, og behandlingen skal monitoreres nøje (se pkt. 4.2 og 5.2).

Lactose

Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af arvelig lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose-/galactose-malabsorption.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Lægemidler, der vides at sænke serumcalcium

Samtidig administration af andre lægemidler, der vides at sænke serumcalcium, og cinacalcet kan medføre øget risiko for hypocalcæmi (se pkt. 4.4). Patienter, der får Cinacalcet "Amarox", må ikke få etelcalcetid (se pkt. 4.4).

Andre lægemidlers virkning på cinacalcet

Cinacalcet metaboliseres delvist af enzymet CYP3A4. Co-administration af ketoconazol (200 mg 2 gange daglig), en stærk hæmmer af CYP3A4, forårsagede en stigning i cinacalcet-niveauerne til ca.

det dobbelte. Det kan være nødvendigt at justere dosen af Cinacalcet "Amarox", hvis en patient, der er i behandling med Cinacalcet "Amarox", påbegynder eller afbryder behandling med en stærk hæmmer (f.eks. ketoconazol, itraconazol, telithromycin, voriconazol eller ritonavir) eller induktor (f.eks. rifampicin) af dette enzym.

*In vitro*-data indikerer, at cinacalcet metaboliseres delvist af CYP1A2. Rygning inducerer CYP1A2. Clearance af cinacalcet blev observeret som 36-38 % højere hos rygere end hos ikke-rygere. Effekten af CYP1A2-hæmmere (f.eks. fluvoxamin, ciprofloxacin) på cinacalcets plasmaniveau kendes ikke. Det kan være nødvendigt at justere dosis, hvis en patient begynder eller holder med at ryge, eller hvis samtidig behandling med stærke CYP1A2-hæmmere påbegyndes eller afbrydes.

*Calciumcarbonat*

Co-administration af calciumcarbonat (enkeltdosis på 1.500 mg) påvirkede ikke de farmakokinetiske egenskaber af cinacalcet.

*Sevelamer*

Co-administration af sevelamer (2.400 mg 3 gange daglig) påvirkede ikke de farmakokinetiske egenskaber af cinacalcet.

*Pantoprazol*

Co-administration af pantoprazol (80 mg 1 gang daglig) påvirkede ikke de farmakokinetiske egenskaber af cinacalcet.

Cinacalcets virkning på andre lægemidler

*Lægemidler metaboliseret af enzymet P450 2D6 (CYP2D6)*

Cinacalcet er en stærk hæmmer af CYP2D6. Det kan være nødvendigt at justere dosen af samtidigt indtagne lægemidler, når cinacalcet administreres med individuelt titrerede stoffer med et snævert terapeutisk indeks, der hovedsageligt metaboliseres af CYP2D6 (f.eks. flecainid, propafenon, metoprolol, desipramin, nortriptylin og clomipramin).

*Desipramin*

Samtidig administration af 90 mg cinacalcet en gang daglig med 50 mg desipramin, som er et tricyklisk antidepressivum, der primært metaboliseres af CYP2D6, øgede desipramineksponeringen betydeligt med ca. 3,6 gange (90 % CI 3,0; 4,4) hos ekstensive CYP2D6-metabolisers.

*Dextromethorphan*

Flere doser af 50 mg cinacalcet øgede AUC for 30 mg dextromethorphan (der primært metaboliseres af CYP2D6) med 11 gange hos ekstensive CYP2D6-metabolisers.

*Warfarin*

Flere orale doser af cinacalcet påvirkede ikke de farmakokinetiske eller farmakodynamiske egenskaber (målt med protrombintid og koagulationsfaktor VII) for warfarin.

Cinacalcets manglende påvirkning af de farmakokinetiske egenskaber for R- og S-warfarin og mangel på automatisk induktion efter multipel dosering hos patienter indikerer, at cinacalcet ikke er en induktor for CYP3A4, CYP1A2 og CYP2C9 hos mennesker.

*Midazolam*

Co-administration af cinacalcet (90 mg) med oralt administreret midazolam (2 mg), et CYP3A4- og CYP3A5-substrat, ændrede ikke farmakokinetikken for midazolam. Disse data tyder på, at cinacalcet ikke vil påvirke farmakokinetikken af de lægemidler, som metaboliseres af CYP3A4 og CYP3A5, såsom visse immunsupprimerende midler, herunder ciclosporin og tacrolimus.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

Der er ingen erfaring med anvendelse af cinacalcet til gravide. Dyrestudier indikerer ingen direkte skadelige virkninger på graviditet, fødslen eller den postnatale udvikling. Der blev ikke observeret nogen embryonal/føtal toksicitet i studier af gravide rotter og kaniner, med undtagelse af lavere føtal kropsvægt hos rotter ved doser forbundet med toksicitet hos moderen (se pkt. 5.3). Cinacalcet "Amarox" må kun bruges under graviditet, hvis den potentielle nyttevirkning berettiger den potentielle risiko for fosteret.

Amning

Det vides ikke, hvorvidt cinacalcet udskilles i human mælk. Cinacalcet udskilles i mælken hos ammende rotter med en høj mælk/plasma-ratio. Efter omhyggelig vurdering af nyttevirkning/risiko skal der tages en beslutning om enten at afbryde amningen eller behandlingen med Cinacalcet "Amarox".

Fertilitet

Der findes ingen kliniske data vedrørende cinacalcets effekt på fertiliteten. I dyrestudier var der ingen virkninger på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Cinacalcet kan påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner i væsentlig grad, da der er rapporteret svimmelhed og krampeanfald hos patienter, der fik dette lægemiddel (se pkt. 4.4).

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofilen

*Sekundær hyperparatyroidisme, paratyroidt karcinom og primær hyperparatyroidisme*

De hyppigst indberettede bivirkninger er nausea og opkastning baseret på de tilgængelige data fra patienter, der har fået cinacalcet i placebokontrollerede studier og enkeltarms-studier. Hos størstedelen af patienterne var nausea og opkastning let til moderat i sværhedsgrad og forbigående. Seponering af behandlingen som følge af bivirkninger skyldtes fortrinsvis nausea og opkastning.

Liste over bivirkninger

De bivirkninger, der på grundlag af en vurdering af kausaliteten med rimelighed kan henføres til cinacalcet-behandling i placebo-kontrollerede forsøg og enkeltarms-studier, er vist i nedenstående tabel under anvendelse af følgende konvention: Meget almindelig (≥ 1/10); almindelig (≥ 1/100 til < 1/10); ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100); sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000); meget sjælden (< 1/10.000).

Forekomsten af bivirkninger i kontrollerede kliniske forsøg og efter markedsføring:

|  |  |  |
| --- | --- | --- |
| **Systemorganklasse i henhold til** **MedDRA**  | **Hyppighed**  | **Bivirkning**  |
| Immunsystemet  | Almindelig\* | Overfølsomhedsreaktioner  |
| Metabolisme og ernæring  | Almindelig  | AnoreksiNedsat appetit  |
| Nervesystemet  | Almindelig  | Krampeanfald† Svimmelhed Paræstesi Hovedpine  |
| Hjerte  | Ikke kendt\*  | Forværring af hjerteinsufficiens† QT-forlængelse og ventrikulær arytmi sekundært til hypokalcæmi†  |
| Vaskulære sygdomme  | Almindelig | Hypotension  |
| Luftveje, thorax og mediastinum  | Almindelig  | Infektion i øvre luftveje Dyspnø Hoste  |
| Mave-tarm-kanalen  | Meget almindelig  | NauseaOpkastning  |
| Almindelig  | Dyspepsi Diarré Abdominalsmerter Abdominalsmerter – øvre Obstipation  |
| Hud og subkutane væv  | Almindelig | Udslæt |
| Knogler, led, muskler og bindvæv  | Almindelig  | Myalgi Muskelspasmer Rygsmerter  |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet  | Almindelig  | Asteni  |
| Undersøgelser  | Almindelig  | Hypokalcæmi† Hyperkaliæmi Reduceret testosteronniveau†  |

†se pkt. 4.4

\*se "Beskrivelse af udvalgte bivirkninger"

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

*Overfølsomhedsreaktioner*

Der er påvist overfølsomhedsreaktioner, herunder angioødem og urticaria, i forbindelse med anvendelse af cinacalcet efter markedsføring. Hyppigheden af de enkelte foretrukne termer, der inkluderer angioødem og urticaria, kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data.

*Hypotension og/eller forværring af hjerteinsufficiens*

I overvågningen af sikkerheden efter markedsføring har der været rapporteret idiosynkratiske tilfælde af hypotension og/eller forværring af hjerteinsufficiens hos cinacalcet-behandlede patienter med nedsat hjertefunktion. Hyppigheden af disse kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data.

*QT-forlængelse og ventrikulær arytmi sekundært til hypokalcæmi*

I forbindelse med anvendelse af cinacalcet efter markedsføring er der påvist QT-forlængelse og ventrikulær arytmi sekundært til hypokalcæmi, men hyppigheden kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

Cinacalcets sikkerhed i behandlingen af sekundær HPT hos pædiatriske patienter med ESRD, der er i dialysebehandling, blev undersøgt i to randomiserede, kontrollerede studier og et studie med en enkelt behandlingsarm (se pkt. 5.1). Blandt alle pædiatriske patienter, der fik cinacalcet i kliniske studier, havde i alt 19 patienter (24,1 %; 64,5 pr. 100 patientår) mindst én bivirkning af hypocalcæmi. Der blev indberettet et dødeligt tilfælde af alvorlig hypokalcæmi hos et barn i et klinisk forsøg (se pkt. 4.4).

Cinacalcet "Amarox" bør kun bruges til pædiatriske patienter, hvis den potentielle fordel opvejer den potentielle risiko.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Doser titreret op til 300 mg en gang daglig er blevet administreret til voksne dialysepatienter uden utilsigtede udfald. En daglig dosis på 3,9 mg/kg blev i et klinisk studie ordineret til en pædiatrisk patient, der fik dialysebehandling, med efterfølgende let mavepine, kvalme og opkastning.

Overdosering af cinacalcet kan medføre hypokalcæmi. I tilfælde af overdosis skal patienterne overvåges for tegn og symptomer på hypokalcæmi, og behandlingen bør være symptomatisk og understøttende. Da cinacalcet er meget proteinbundet, er hæmodialyse ikke en effektiv form for behandling i forbindelse med overdosering.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Calciumhomeostase, anti-parathyroide midler.

ATC-kode: H 05 BX 01.

Virkningsmekanisme

Den calciumfølende receptor på overfladen af paratyroideas hovedcelle er den primære regulator af PTH-udskillelsen. Cinacalcet er et calciummimetisk stof, der sænker PTH-niveauet direkte ved at øge den calciumfølende receptors følsomhed over for ekstracellulært calcium. Reduktionen i PTH forbindes med et samtidigt fald i serumcalciumniveauet.

Reduktioner i PTH-niveauet stemmer overens med cinacalcet-koncentrationen.

Når *steady state* er nået, forbliver serumcalciumkoncentrationen konstant i doseringsintervallet.

Sekundær hyperparatyroidisme

*Voksne*

Der blev udført tre 6 måneder lange dobbeltblinde, placebokontrollerede kliniske studier med ESRD-patienter med ukontrolleret sekundær HPT, der gennemgik dialyse (n = 1.136). Demografi- og *baseline* karakteristika var repræsentative for dialysepatientgruppen med sekundær HPT. De gennemsnitlige *baseline*-iPTH-koncentrationer i de 3 studier var henholdsvis 733 og 683 pg/ml (77,8 og 72,4 pmol/l) for grupperne med cinacalcet og placebo. 66 % af patienterne fik administreret D-vitamin-steroler ved studiets start, og >90 % fik administreret fosfatbindere. Der blev observeret signifikante reduktioner i iPTH, serumcalcium-fosforprodukt (Ca x P), serumcalcium og -fosfor hos de patienter, der blev behandlet med cinacalcet, sammenlignet med de patienter, der gennemgik standardplacebobehandling, og resultaterne var konsekvente i alle 3 studier. I hver undersøgelse blev det primære endepunkt (andel af patienter med iPTH ≤250 pg/ml (≤26,5 pmol/l)) opnået af 41 %, 46 % og 35 % af de patienter, der blev behandlet med cinacalcet, sammenlignet med 4 %, 7 % og 6 % af patienterne i placebogruppen. Cirka 60 % af de patienter, der blev behandlet med cinacalcet, opnåede en reduktion på ≥30 % i iPTH-niveauet, og denne virkning var konsekvent for hele spektret af *baseline*-iPTH-niveauer. De gennemsnitlige reduktioner i serum-Ca x P, -calcium og -fosfor var henholdsvis 14 %, 7 % og 8 %.

Reduktioner i iPTH og Ca x P blev opretholdt i op til 12 måneder med behandling. Cinacalcet sænkede niveauet af iPTH og Ca x P, calcium og fosfor uanset *baseline*-iPTH- eller Ca x P-niveau, dialysemodalitet (PD i forhold til HD), dialysens varighed, og hvorvidt der blev administreret D-vitamin-steroler eller ej.

Reduktionerne i PTH var forbundet med ubetydelige reduktioner af knoglemetabolismemarkører (knoglespecifik alkalisk fosfatase, N-telopeptid, omsætning i knogler og knoglefibrose). I indsamlede data fra kliniske studier, der løb over 6 og 12 måneder, blev Kaplan-Meier-estimater af knoglefraktur og paratyroidektomi sænket i cinacalcet-gruppen sammenlignet med kontrolgruppen.

Studier af patienter med CKD og sekundær HPT, der ikke var i dialysebehandling, indikerede, at cinacalcet reducerede PTH-niveauet i et lignende omfang som hos patienter med ESRD og sekundær HPT, der var i dialyse. Effekt, sikkerhed, optimale doser og behandlingsmål er dog ikke blevet fastslået ved behandling af patienter med prædialytisk nyresvigt. Studierne viser, at CKD-patienter, der ikke er i dialyse, og som behandles med cinacalcet, har øget risiko for hypokalcæmi sammenlignet med ESRD-patienter, der er i dialyse og behandles med cinacalcet, hvilket kan skyldes lavere *baseline*-calciumniveauer og/eller resterende nyrefunktion.

EVOLVE (*EValuation Of Cinacalcet Therapy to Lower CardioVascular Events*) var et randomiseret, dobbeltblindet klinisk studie til undersøgelse af cinacalcet *vs.* placebo til reduktion af risikoen for *allcause*-mortalitet og kardiovaskulære hændelser hos 3.883 patienter med sekundær HPT og CKD, der var i dialyse. Studiet opfyldte ikke det primære formål med påvisning af en reduktion af risikoen for *all-cause*-mortalitet eller kardiovaskulære hændelser, herunder myokardieinfarkt, hospitalsindlæggelse på grund af ustabil angina, hjerteinsufficiens eller perifer vaskulær hændelse (HR 0,93; 95 % CI: 0,85; 1,02; p = 0,112). Efter justering for *baseline*-karakteristika i en sekundær analyse var HR for det primære sammensatte endepunkt 0,88; 95 % CI: 0,79-0,97.

*Pædiatrisk population*

Cinacalcets virkning og sikkerhed i behandlingen af sekundær HPT hos pædiatriske patienter med ESRD, der er i dialysebehandling, blev undersøgt i to randomiserede, kontrollerede studier og et studie med en enkelt behandlingsarm.

Studie 1 var et dobbeltblindet, placebokontrolleret studie, hvor 43 patienter i alderen 6 til < 18 år blev randomiseret til at få enten cinacalcet (n = 22) eller placebo (n = 21). Studiet bestod af en 24-ugers periode med dosistitrering efterfulgt af en 6-ugers fase med vurdering af effekten (EAP) og en 30-ugers åben udvidelse. Gennemsnitsalderen ved *baseline* var 13 (inden for intervallet 6 til 18) år. Størstedelen af patienterne (91 %) brugte vitamin D-steroler ved *baseline*. De gennemsnitlige (SD) iPTH-koncentrationer ved *baseline* var 757,1 (440,1) pg/ml i cinacalcet-gruppen og 795,8 (537,9) pg/ml i placebogruppen. De gennemsnitlige (SD) korrigerede totale serumcalciumkoncentrationer ved *baseline* var 9,9 (0,5) mg/dl i cinacalcet-gruppen og 9,9 (0,6) mg/dl i placebogruppen. Den gennemsnitlige maksimale daglige dosis cinacalcet var 1,0 mg/kg/dag.

Procentdelen af patienter, der nåede det primære endepunkt (≥ 30 % reduktion i forhold til *baseline* i gennemsnitlig plasma-iPTH under EAP; uge 25 til 30), var 55 % i cinacalcet-gruppen og 19,0 % i placebogruppen (p = 0,02). De gennemsnitlige serumcalciumniveauer under EAP var inden for normalområdet for cinacalcet-gruppen. Dette studie blev afbrudt før det planlagte tidspunkt på grund af et dødsfald som følge af svær hypocalcæmi i cinacalcet-gruppen (se pkt. 4.8).

Studie 2 var et åbent studie, hvor 55 patienter i alderen 6 til < 18 år (gennemsnitsalder 13 år) blev randomiseret til at få enten cinacalcet udover standardbehandlingen (SOC, n = 27) eller SOC alene (n = 28). Størstedelen af patienterne (75 %) brugte vitamin D-steroler ved *baseline*. De gennemsnitlige (SD) iPTH-koncentrationer ved *baseline* var 946 (635) pg/ml i cinacalcet + SOC-gruppen og 1.228 (732) pg/ml i SOC-gruppen. De gennemsnitlige (SD) korrigerede totale serumcalciumkoncentrationer ved *baseline* var 9,8 (0,6) mg/dl i cinacalcet + SOC-gruppen og 9,8 (0,6) mg/dl i SOC-gruppen. 25 patienter fik mindst én dosis cinacalcet, og den gennemsnitlige maksimale daglige dosis cinacalcet var 0,55 mg/kg/dag. Studiet opfyldte ikke det primære endepunkt (≥ 30 % fald i forhold til *baseline* i gennemsnitlig plasma-iPTH under EAP; uge 17 til 20). Et fald på ≥ 30 % i forhold til *baseline* i gennemsnitlig plasma-iPTH under EAP blev opnået af 22 % af patienterne i cinacalcet + SOC-gruppen og 32 % af patienterne i SOC-gruppen.

Studie 3 var et 26-ugers åbent sikkerhedstudie med en enkelt behandlingsarm med patienter i alderen 8 måneder til < 6 år (gennemsnitsalder 3 år). Patienter, der fik samtidige lægemidler, som vides at forlænge det korrigerede QT-interval, blev udelukket fra studiet. Den gennemsnitlige tørvægt ved *baseline* var 12 kg. Initialdosis af cinacalcet var 0,20 mg/kg. Størstedelen af patienterne (89 %) brugte vitamin D-steroler ved *baseline*.

Sytten patienter fik mindst én dosis cinacalcet, og 11 fuldførte mindst 12 ugers behandling. Ingen havde korrigeret serumcalcium på < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) for alderen 2-5 år.

iPTH-koncentrationerne i forhold til *baseline* blev reduceret med ≥ 30 % hos 71 % (12 ud af 17) af patienterne i studiet.

Cancer i paratyroidea og primær hyperparatyroidisme

I et studie fik 46 voksne patienter (29 med cancer i paratyroidea og 17 med primær HPT og svær hyperkalcæmi hvor paratyroidektomi var mislykket eller kontraindiceret) cinacalcet i op til 3 år (gennemsnitligt 328 dage for patienter med cancer i paratyroidea og gennemsnitligt 347 dage for patienter med primær HPT). Cinacalcet blev administreret i doser fra 30 mg to gange daglig til 90 mg fire gange daglig. Det primære endepunkt for studiet var en reduktion af serumcalcium på ≥ 1 mg/dl (≥ 0,25 mmol/l). Hos patienter med cancer i paratyroidea faldt det gennemsnitlige serumcalciumniveau fra 14,1 mg/dl til 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l til 3,1 mmol/l) medens serumcalciumniveauet hos patienter med primær HPT faldt fra 12,7 mg/dl til 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l til 2,6 mmol/l). Atten (18) af 29 (62 %) patienter med cancer i paratyroidea samt 15 af 17 (88 %) patienter med primær HPT opnåede en reduktion i serumcalciumniveauet på ≥ 1 mg/dl (≥ 0,25 mmol/l).

I et 28 ugers placebokontrolleret studie deltog 67 voksne patienter med primær HPT, der opfyldte kriterierne for paratyreoidektomi med hensyn til korrigeret total serumcalcium >11,3 mg/dl (2,82 mmol/l), men ≤ 12,5 mg/dl (3,12 mmol/l), men som ikke kunne gennemgå paratyreoidektomi. Cinacalcet blev initieret med en dosis på 30 mg to gange daglig og titreret til at opretholde et korrigeret serumcalcium inden for normal området. En betydeligt højere procentdel af patienter, der blev behandlet med cinacalcet, opnåede et gennemsnitligt korrigeret total serumcalcium på ≤ 10,3 mg/dl (2,57 mmol/l) og et fald på ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) i forhold til *baseline* i gennemsnitligt korrigeret total serumcalcium sammenlignet med placebobehandlede patienter (henholdsvis 75,8 % *vs.* 0 % og 84,8 % *vs.* 5,9 %).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administration af cinacalcet opnås den maksimale plasma-cinacalcetkoncentration efter ca. 2-6 timer. På grundlag af sammenligninger mellem studier er den absolutte biotilgængelighed for cinacalcet hos fastende forsøgspersoner blevet anslået til ca. 20-25 %. Administration af cinacalcet sammen med mad giver en stigning på ca. 50-80 % i biotilgængeligheden for cinacalcet. Stigningen i plasma-cinacalcet-koncentrationen er den samme uanset måltidets fedtindhold.

Ved doser over 200 mg var absorptionen mættet, sandsynligvis på grund af dårlig opløselighed.

Fordeling

Fordelingsvolumenet er højt (ca. 1.000 liter), hvilket indikerer omfattende fordeling. Cinacalcet er ca. 97 % bundet til plasmaproteiner og fordeles i minimalt omfang til røde blodlegemer.

Efter absorption falder cinacalcet-koncentrationerne tofaset med en indledende halveringstid på ca. 6 timer og en terminal halveringstid på 30 til 40 timer. *Steady state*-niveauer for cinacalcet nås i løbet af 7 dage med minimal akkumulation. De farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet ændres ikke med tiden.

Biotransformation

Cinacalcet metaboliseres af flere enzymer, hovedsageligt CYP3A4 og CYP1A2 (bidraget fra CYP1A2 er ikke blevet karakteriseret klinisk). De cirkulerende hovedmetabolitter er inaktive.

Baseret på *in vitro*-data er cinacalcet en stærk hæmmer af CYP2D6, men ved koncentrationer, der opnås klinisk, hverken som hæmmer af andre CYP-enzymer, herunder CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 og CYP3A4, eller som induktor for CYP1A2, CYP2C19 og CYP3A4.

Elimination

Efter administration af en 75 mg radioaktivt mærket dosis til raske, frivillige forsøgspersoner blev cinacalcet metaboliseret hurtigt og i stort omfang ved oxidation efterfulgt af konjugation. Renal ekskretion af metabolitterne var den primære eliminationsvej af radioaktiviteten. Cirka 80 % af dosen blev genvundet i urinen og 15 % i fæces.

Linearitet/non-linearitet

AUC og Cmax for cinacalcet stiger omtrent lineært over dosisintervallet på 30 til 180 mg en gang daglig.

Farmakokinetiske/farmakodynamiske forhold

PTH begynder at falde kort tid efter dosering indtil nadir ca. 2–6 timer efter dosering, som stemmer overens med cinacalcet-Cmax. Når cinacalcet-niveauet derefter begynder at falde, stiger PTH-niveauet indtil 12 timer efter dosering, og derefter forbliver PTH-suppressionen tilnærmelsesvist konstant resten af doseringsintervallet (en gang daglig). PTH-niveauet i kliniske forsøg med cinacalcet blev målt sidst i doseringsintervallet.

*Ældre personer*

Der er ingen klinisk relevante forskelle forårsaget af alder i de farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet.

*Nyreinsufficiens*

Den farmakokinetiske profil for cinacalcet hos patienter med mild, moderat og svær nyreinsufficiens og hos patienter i hæmodialyse eller peritoneal dialyse er sammenlignelig med profilen hos raske frivillige forsøgspersoner.

*Leverinsufficiens*

Let nedsat leverfunktion påvirkede ikke cinacalcets farmakokinetiske egenskaber i nævneværdig grad. Sammenlignet med personer med normal leverfunktion var den gennemsnitlige AUC for cinacalcet ca. det dobbelte hos personer med moderat svækkelse og ca. det 4-dobbelte hos personer med svær svækkelse. Den gennemsnitlige halveringstid for cinacalcet forlænges med henholdsvis 33 % og 70 % hos patienter med moderat og svær leversvækkelse. Proteinbindingen for cinacalcet påvirkes ikke af svækket leverfunktion. Fordi doserne titreres for hver person på grundlag af sikkerheds- og effektparametre, kræves der ingen yderligere dosisjustering for personer med leversvækkelse (se pkt. 4.2 og 4.4).

*Køn*

Clearance af cinacalcet er muligvis lavere hos kvinder end hos mænd. Da doserne titreres for hver forsøgsperson, er det ikke nødvendigt med yderligere justering af dosis på grund af køn.

*Pædiatrisk population*

De farmakokinetiske egenskaber for cinacalcet blev undersøgt hos pædiatriske patienter med ESRD i dialysebehandling i alderen 3 til 17 år. Efter enkelte og flere orale doser cinacalcet en gang daglig var plasmakoncentrationerne af cinacalcet (Cmax og AUC-værdier efter normalisering efter dosis og vægt) de samme som dem, der er observeret hos voksne patienter.

Der blev lavet en farmakokinetisk populationsanalyse for at evaluere virkningerne af demografiske karakteristika. Denne analyse viste ingen signifikant indvirkning på cinacalcets farmakokinetik som følge af alder, køn, race, legemsoverfladeareal og legemsvægt.

*Rygning*

Clearance af cinacalcet er større hos rygere end hos ikke-rygere, hvilket sandsynligvis skyldes induktion af CYP1A2-fremmet metabolisme. Hvis en patient begynder eller holder op med at ryge, kan cinacalcets plasmaniveau ændre sig, og det kan være nødvendigt at justere dosis.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

Cinacalcet var ikke teratogent hos kaniner ved en dosis på 0,4 gange, på AUC-basis, den maksimale humane dosis for sekundær HPT (180 mg daglig). Den ikke-teratogene dosis hos rotter var 4,4 gange, på AUC-basis, den maksimale dosis for sekundær HPT. Der var ingen påvirkning af fertiliteten hos hanner og hunner ved eksponeringer på op til 4 gange en human dosis på 180 mg/dag (sikkerhedsmarginerne i den lille patientpopulation, der fik administreret en maksimal klinisk dosis på 360 mg daglig, ville være ca. det halve af det ovenfor oplyste).

Hos gravide rotter var der en let sænkning i kropsvægt og fødeindtagelse ved den højeste dosis. Lavere fostervægt blev registreret hos rotter ved doser, hvor moderdyrene oplevede svær hypokalcæmi. Der er registreret tilfælde, hvor cinacalcet har gennemtrængt placentamembranen hos kaniner.

Cinacalcet viste ikke nogen tegn på at være genotoksisk eller carcinogent. Sikkerhedsmarginerne fra de toksikologiske studier er lave på grund af den dosisbegrænsende hypokalcæmi, der blev observeret hos dyr. Grå stær og linseuklarhed blev observeret ved toksicitets- og karcinogenicitetsstudier med gentagne doser hos gnavere, men blev ikke observeret hos hunde og aber eller i kliniske studier, hvor dannelsen af grå stær blev overvåget. Grå stær er bekræftet hos gnavere som et resultat af hypokalcæmi.

I *in vitro*-studier var IC50-værdierne for serotonin-transportør- og KATP-kanaler 7 respektive 12 gange højere end EC50 for calciumreceptoren ved samme forsøgsbetingelser. Den kliniske relevans er ukendt, men muligheden for, at cinacalcet kan reagere med disse sekundære mål, kan ikke helt udelukkes.

I toksicitetsstudier af unge hunde blev der observeret tremor sekundært til nedsat serumcalcium, emesis, reduceret legemsvægt og nedsat vægtstigning, nedsat antal røde blodlegemer, lette fald i parametrene for knogledensitrometri, reversibel udvidelse af lange knoglers vækstplader samt histologiske lymfoide forandringer (begrænset til brysthulen og tilskrevet kronisk emesis). Alle disse virkninger blev observeret ved en systemisk eksponering på AUC-basis, omtrent svarende til eksponeringen hos patienter i den maksimale dosis til behandling af sekundær HPT.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Pregelatineret majsstivelse

Crospovidon

Talcum

Magnesiumstearat

Tabletovertræk

Hypromellose

Lactosemonohydrat

Titandioxid (E171)

Triacetin

Indigo carmine aluminium lake (E132)

Gul jernoxid (E172)

Macrogol

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blister: 30 måneder.

HDPE-beholder: 30 måneder.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

PVC/Aclar-aluminium blister

Pakningsstørrelser: 7, 14, 28, 56 og 84 tabletter.

Perforeret enkeltdosis blister

Pakningsstørrelser: 28×1, 30×1, 84×1, 90×1 og 100×1 tabletter.

HDPE-beholder med en bomuldsring samt børnesikret polypropylenlåg med induktionsforsegling

Pakningsstørrelser: 30 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ingen særlige forholdsregler.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Amarox Pharma B.V.

Rouboslaan 32

2252 TR Voorschoten

Holland

**Repræsentant**

Newbury Pharmaceuticals AB

Medicon Village

Scheeletorget 1

223 81 Lund

Sverige

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

30 mg: 60994

60 mg: 60995

90 mg: 60996

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

9. juni 2020

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

11.december 2023