

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELST NAMN

Cinacalcet STADA 30 mg filmdragerade tabletter

Cinacalcet STADA 60 mg filmdragerade tabletter

Cinacalcet STADA 90 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Cinacalcet Stada 30 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 33,067 mg cinacalcethydroklorid motsvarande 30 mg cinacalcet.

Cinacalcet Stada 60 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 66,133 mg cinacalcethydroklorid motsvarande 60 mg cinacalcet.

Cinacalcet Stada 90 mg filmdragerade tabletter

Varje filmdragerad tablett innehåller 99,200 mg cinacalcethydroklorid motsvarande 90 mg cinacalcet.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Cinacalcet Stada 30 mg filmdragerade tabletter

Ovala, bikonvexa, gröna filmdragerade tabletter, längd cirka 10,1 mm och bredd cirka 5,2 mm.

Cinacalcet Stada 60 mg filmdragerade tabletter

Ovala, bikonvexa, gröna filmdragerade tabletter, med enpräglad linje på ena sidan, längd cirka 14,6 mm och bredd cirka 6,8 mm.

Cinacalcet Stada 90 mg filmdragerade tabletter

Ovala, bikonvexa, gröna filmdragerade tabletter, längd cirka 16,4 mm och bredd cirka 7,7 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Sekundär hyperparatyroidism

Vuxna

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

Pediatrisk population

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

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

Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism hos vuxna

Reduktion av hyperkalcemi hos vuxna patienter med:

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

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Sekundär hyperparatyreoidism

Vuxna och äldre (>65 år)

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

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

Dosjustering baserad på serumkalciumnivån

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

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

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

Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi	Rekommendationer
	Behandlingen ska återinsättas med nästa lägre dosnivå av Cinacalcet Stada.

Pediatrisk population

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

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

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

Tabell 1: Daglig dos cinacalcet hos pediatrika patienter

Patientens torrsvikt (kg)	Startdos (mg)	Tillgängliga sekventiella dosnivåer (mg)
10 till $<12,5$	1	1, 2,5, 5, 7,5, 10 och 15
$\geq 12,5$ till <25	2,5	2,5, 5, 7,5, 10, 15 och 30
≥ 25 till <36	5	5, 10, 15, 30 och 60
≥ 36 till <50		5, 10, 15, 30, 60 och 90
≥ 50 till <75	10	10, 15, 30, 60, 90 och 120
≥ 75	15	15, 30, 60, 90, 120 och 180

Observera:

För barn som behöver doser lägre än 30 mg, eller som inte kan svälja tabletter, finns andra doseringsstyrkor/läkemedelsformer av cinacalcet tillgängliga.

Dosjustering baserad på PTH-nivån

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

Dosen ska justeras baserat på iPTH i enlighet med följande:

Om iPTH är <150 pg/ml (15,9 pmol/l) och ≥ 100 pg/ml (10,6 pmol/l) ska dosen av cinacalcet sänkas till nästa lägre dosnivå.

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

Dosjustering baserad på serumkalciumnivån

Serumkalcium bör mätas inom 1 vecka efter påbörjad behandling med cinacalcet samt efter dosjustering av cinacalcet.

När underhållsdosen har fastställts rekommenderas kontroll av serumkalciumnivån varje vecka.

Serumkalciumnivån hos pediatrika patienter ska hållas inom normalområdet. Om serumkalciumnivån faller under normalområdet eller om det uppträder symtom på hypokalcemi ska lämplig dosjustering i enlighet med tabell 2 nedan göras:

Tabell 2: Dosjustering hos pediatrika patienter ≥ 3 till <18 år

Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi	Dosrekommendationer
Korrigerat serumkalciumvärde är vid eller under den åldersspecifierade nedre normalgränsen <u>eller</u> om symtom på hypokalcemi uppträder, oavsett kalciumnivån.	Avsluta behandlingen med cinacalcet.* Ge kalciumtillskott, kalciuminnehållande fosfatbindare och/eller vitamin D-steroler såsom det är kliniskt motiverat.
Korrigerat totalserumkalcium är över den åldersspecifierade nedre normalgränsen, <u>och</u> symtomen på hypokalcemi har gått tillbaka.	Återuppta behandlingen med nästa lägre dosnivå. Om behandlingsuppehållet har varat mer än 14 dagar ska behandlingen återupptas med rekommenderad startdos. Om patient fick den lägsta dosen (1 mg/dag) före behandlingsuppehållet, ska behandlingen återupptas med samma dos (1 mg/dag).

*Om doseringen har avslutats ska korrigerat serumkalcium mätas inom 5 till 7 dagar

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

Observera:

För barn som behöver doser lägre än 30 mg, eller som inte kan svälja tabletter, finns andra doseringsstyrkor/läkemedelsformer av cinacalcet tillgängliga.

Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyroidism

Vuxna och äldre (>65 år)

Rekommenderad startdos av Cinacalcet Stada till vuxna är 30 mg 2 gånger dagligen. Cinacalcet Stada dosen bör vid behov upptitreras stegvis med 2–4 veckors intervall med doser på 30 mg 2 gånger dagligen, 60 mg 2 gånger dagligen, 90 mg 2 gånger dagligen respektive 90 mg 3 eller 4 gånger dagligen tills serumkalciumnivån minskat till eller understiger den övre normalgränsen. I kliniska prövningar var maxdosen 90 mg fyra gånger dagligen.

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

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt av cinacalcet för barn för behandling av paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyroidism har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Nedsatt leverfunktion

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

Administreringssätt

För oral användning.

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

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

4.3 Kontraindikationer

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

4.4 Varningar och försiktighet

Serumkalций

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

Eftersom cinacalcet sänker kalciumnivån i serum bör patienterna övervakas noggrant med avseende på tecken på hypokalcemi (se avsnitt 4.2). Serumkalций ska mätas inom 1 vecka efter behandlingsstart eller dosjustering av cinacalcet.

Vuxna

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

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

Pediatrik population

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

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

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

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

Icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom

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

Krampanfall

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

Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

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

Samtidig administrering med andra läkemedel

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

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

Allmänt

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

Testosteronnivån

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

Nedsatt leverfunktion

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

Hjälpämnen

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, dvs. är näst intill "natriumfritt".

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Läkemedel som sänker serumkalciumvärdet

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

Effekten av andra läkemedel på cinakalcet

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

In vitro-data visar att cinakalcet delvis metaboliseras av CYP1A2. Rökning inducerar CYP1A2 och clearance av cinakalcet var 36–38 % högre hos rökare jämfört med icke-rökare. Effekten av CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin) på plasmanivåerna av cinakalcet har inte studerats. Dosjustering kan vara nödvändig om en patient börjar eller slutar röka eller om samtidig behandling med potenta CYP1A2-hämmare påbörjas eller avbryts.

Kalciumkarbonat: Samtidig administrering av kalciumkarbonat (engångsdos på 1500 mg) påverkade inte farmakokinetiken för cinakalcet.

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

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

Effekten av cinakalcet på andra läkemedel

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

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

Amning

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

Fertilitet

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

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

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

4.8 Biverkningar

a) Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Sekundär hyperparatyreoidism, paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism

Baserat på tillgängliga data från patienter som fått cinakalcet i placebokontrollerade studier och enarmade studier var de vanligaste rapporterade biverkningarna illamående och kräkning. Illamående och kräkning var av mild till måttlig svårighetsgrad och övergående hos de flesta patienterna. Utsättning av behandlingen till följd av biverkningar berodde främst på illamående och kräkning.

b) Biverkningar i tabellform

Biverkningar med åtminstone ett möjligt samband med cinakalcetbehandling ansågs föreligga i placebokontrollerade studier och enarmade studier baserat på bästa bevisbedömning av orsakssamband listas nedan med användning av följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$); vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$); sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$); mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

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

MedDRA-databasen om klassificering av organsystem	Incidens	Biverkning
Immunsystemet	Vanliga*	Överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	Vanliga	Anorexi minskad aptit
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Krampanfall [†] yrsel parestesi huvudvärk
Hjärtat	Ingen känd frekvens*	Förvärrad hjärtsvikt [†] QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi [†]
Blodkärll	Vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Övre luftvägsinfektion dyspné hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående kräkning
	Vanliga	Dyspepsi

		diarré buksmärta buksmärta – övre förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hututslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi muskelspasmer ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni
Undersökningar	Vanliga	Hypokalcemi [†] hyperkalemi sänkta testosteronnivåer [†]

[†]se avsnitt 4.4

*se avsnitt c

c) Beskrivning av valda biverkningar

Överkänslighetsreaktioner

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

Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

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

QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi

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

d) Pediatrik population

Säkerheten av cinakalcet för behandling av sekundär HPT hos barn med avancerad njurinsufficiens (ESRD) i dialysbehandling utvärderades i två randomiserade, kontrollerade studier och en enarmad studie (se avsnitt 5.1). Bland de pediatrika patienterna som exponerats för cinakalcet i kliniska studier har totalt 19 patienter (24,1 %; 64,5 per 100 patientår) drabbats av minst en hypokalcemirelaterad biverkning. I en klinisk prövning hos en pediatrik patient med svår hypokalcemi rapporterades ett fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

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

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till (se detaljer nedan):

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

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

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

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

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

Verkningsmekanism

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

Nedgången i PTH-nivån är avhängig av cinakalcetkoncentrationen.

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

Sekundär Hyperparatyroidism

Vuxna

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

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

Nedgången i PTH var förenad med icke-signifikant minskning av markörer för benmetabolism (benspecifikt alkaliskt fosfatas, N-telopeptid, benomsättning och benfibros). Vid post-hoc-analyser av

poolade data från 6 och 12 månaders kliniska studier uppvisade Kaplan-Meier-skattning av benfrakturer och paratyreoidektomi lägre värden i cinakalcetgruppen än i kontrollgruppen.

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

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

Pediatrisk population

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

Studie 1 var en dubbelblind, placebokontrollerad studie i vilken 43 patienter mellan 6 år och <18 år randomiserades till att få antingen cinakalcet ($n = 22$) eller placebo ($n = 21$). Studien bestod av en 24 veckor lång dositeringsperiod följt av en 6 veckor lång effektvärderingsfas och en 30 veckor lång öppen förlängning. Medelåldern vid baslinjen var 13 (intervall 6 till 18) år. Majoriteten av patienterna (91 %) använde vitamin D-steroler vid baslinjen. Den genomsnittliga (SD) iPTH-koncentrationen vid baslinjen var 757,1 (440,1) pg/ml för cinakalcetgruppen och 795,8 (537,9) pg/ml för placebogruppen. Den genomsnittliga (SD) korrigerade totalserumkalciumkoncentrationen vid baslinjen var 9,9 (0,5) mg/dl för cinakalcetgruppen och 9,9 (0,6) mg/dl för placebogruppen. Genomsnittlig högsta dygnsdos av cinakalcet var 1,0 mg/kg/dygn.

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

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

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

Sjutton patienter fick minst en dos cinakalcet och 11 fullföljde minst 12 veckors behandling. Ingen av dem hade korrigerat serumkalcium <8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) för åldrarna 2–5 år.

iPTHkoncentrationerna från baslinjen var reducerade med ≥ 30 % hos 71 % (12 av 17) av patienterna i studien.

Paratyreoideakarcinom och Primär Hyperparatyreoidism

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

I en 28 veckor lång, placebokontrollerad studie inkluderades 67 patienter med primär HPT som baserat på korrigerad kalciumhalt i totalserum uppfyllde kriterierna för paratyreoidektomi ($> 11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l) men $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l)), men som inte kunde genomgå ett sådant ingrepp.

Cinakalcet sattes in vid en dos på 30 mg två gånger dagligen och titrerades för att upprätthålla den korrigerade kalciumkoncentrationen i totalserum inom de normala gränsvärdena. En signifikant högre procentandel av de cinakalcetbehandlade patienterna nådde korrigerade kalciumkoncentrationer i totalserum $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) och en minskning från baseline på ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) av de korrigerade kalciumkoncentrationerna i totalserum jämfört med de placebobehandlade patienterna (75,8 % mot 0 % respektive 84,8 % mot 5,9 %).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

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

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

Distribution

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

Efter absorption sjunker cinakalcetkoncentrationen bifasiskt med en initial halveringstid på cirka 6 timmar och en terminal halveringstid på 30–40 timmar. Cinakalcets steady-state-nivå uppnås inom 7 dygn med minimal ackumulation. Farmakokinetiken för cinakalcet förändras inte över tid.

Metabolism

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

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

Eliminering

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

Linjäritet/icke-linjäritet

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

Farmakokinetiskt (Farmakokinetiska)/farmakodynamiskt (farmakodynamiska) förhållande(n)

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

<i>Äldre:</i>	Det förekommer inga kliniskt relevanta åldersrelaterade skillnader i farmakokinetiken för cinacalcet.
<i>Njursvikt:</i>	Den farmakokinetiska profilen för cinacalcet hos patienter med lindrig, måttlig respektive grav njursvikt samt patienter som behandlas med hemodialys eller peritonealdialys är jämförbar med profilen hos friska försökspersoner.
<i>Leverinsufficiens:</i>	Lindrig leverinsufficiens hade ingen påtaglig effekt på farmakokinetiken för cinacalcet. Jämfört med hos personer med normal leverfunktion var det genomsnittliga AUC-värdet för cinacalcet cirka 2 gånger högre hos patienter med måttlig leverinsufficiens och cirka 4 gånger högre hos patienter med grav leverinsufficiens. Den genomsnittliga halveringstiden för cinacalcet förlängs med 33 % och 70 % hos patienter med måttlig, respektive grav leverinsufficiens. Proteinbindningen av cinacalcet påverkas inte av nedsatt leverfunktion. Eftersom dosen titreras för varje patient på basis av säkerhets- och effektparametrar krävs ingen ytterligare dosjustering hos patienter med leverinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4).
<i>Kön:</i>	Clearance av cinacalcet kan vara lägre hos kvinnor än män. Eftersom dosen titreras för varje patient är ingen ytterligare könsbaserad dosjustering nödvändig.
<i>Pediatrisk population</i>	farmakokinetiken för cinacalcet har studerats hos pediatrika patienter (3 till 17 år) med ESRD i dialysbehandling. Efter en enkeldos och upprepade orala doser en gång dagligen av cinacalcet, var plasmakoncentrationerna av cinacalcet (värden för $C_{\max}$ och AUC efter normalisering efter dos och vikt) ungefär desamma som de som observerades hos vuxna patienter. En farmakokinetisk populationsanalys utfördes för att utvärdera effekten av demografiska karakteristika. I denna analys hade varken ålder, kön, etnicitet,

kroppsyta eller kroppsvikt någon signifikant effekt på cinakalcets farmakokinetik.

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

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

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

Hos dräktiga råttor iakttogs en mindre nedgång i kroppsvikt och födointag vid den högsta doseringen. Lägre fostervikt iakttogs hos råtta vid doser som framkallade grav hypokalcemi hos det dräktiga djuret. Cinakalcet har visat sig passera placentabarriären hos kanin.

Cinakalcet har ej visat sig ha genotoxiska eller karcinogena effekter. Säkerhetsmarginalerna i toxikologiska studier är små pga. den dosbegränsande hypokalcemi som iakttagits i djurförsök. Katarakt och linsgrumlingar har observerats vid toxicitets- och karcinogenicitetsstudier med upprepad dosering på gnagare men inte på hundar och apor eller vid kliniska studier där bildandet av katarakt kontrollerats. Det är känt att katarakt uppträder hos gnagare som en följd av hypokalcemi.

I *in vitro*-studier var IC₅₀-värdena för serotonintransportör och KATP-kanaler 7 respektive 12 gånger högre än EC₅₀-värdet för den kalciumavkännande receptorn vid likadana försöksbetingelser. Den kliniska relevansen är okänd, men möjligheten att cinakalcet påverkar dessa sekundära mål kan inte helt uteslutas.

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

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettens kärna

Mikrokristallin cellulosa
Maltodextrin
Krospovidon
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Natriumstärkelseglykolat
Magnesiumstearat

Tablettens dragering

Hypromellos
Titandioxid (E171)
Triacetin

Gul järnoxid (E172)
indigokarmin (E132)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar. Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Genomskinlig, transparent PVC-PCTFE-PVC/ Al-blister.

För 30 mg: 28, 30, 50 och 84 filmdragerade tabletter eller 28x1, 30x1, 50x1 och 84x1 filmdragerade tabletter (endosblister).

För 60 mg: 28, 30 och 84 filmdragerade tabletter eller 28x1, 30x1 och 84x1 filmdragerade tabletter (endosblister).

För 90 mg: 28, 30 och 84 filmdragerade tabletter eller 28x1, 30x1 och 84x1 filmdragerade tabletter (endosblister).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

STADA Arzneimittel AG
Stadastrasse 2-18
61118 Bad Vilbel
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

30 mg: 57591

60 mg: 57592

90 mg: 57593

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2019-02-25

Datum för den senaste förnyelsen: 2024-01-21

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-06-02