

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cinacalcet Accordpharma 30 mg filmdragerade tabletter  
Cinacalcet Accordpharma 60 mg filmdragerade tabletter  
Cinacalcet Accordpharma 90 mg filmdragerade tabletter

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 30 mg, 60 mg eller 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

### Cinacalcet Accordpharma 30 mg filmdragerade tabletter

Ljusgröna, ovalformade (cirka 9,65 mm långa och 6,00 mm breda), bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "HB1" på ena sidan och släta på den andra sidan.

### Cinacalcet Accordpharma 60 mg filmdragerade tabletter

Ljusgröna, ovalformade (cirka 12,20 mm långa och 7,60 mm breda), bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "HB2" på ena sidan och släta på den andra sidan.

### Cinacalcet Accordpharma 90 mg filmdragerade tabletter

Ljusgröna, ovalformade (cirka 14,00 mm långa och 8,70 mm breda), bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "HB3" på ena sidan och släta på den andra sidan.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

#### Sekundär hyperparatyreoidism

##### *Vuxna*

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

##### *Pediatrisk population*

Behandling av sekundär hyperparatyreoidism (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 Accordpharma kan ingå i en behandlingsregim som inkluderar fosfatbindare och/eller vitamin D-steroler, enligt patientens behov (se avsnitt 5.1).

## Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyroidism hos vuxna

Reduktion av hyperkalcemi hos vuxna patienter med:

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

### **4.2 Dosering och administreringsätt**

#### Sekundär hyperparatyroidism

*Vuxna och äldre (> 65 år)*

Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg en gång dagligen. Cinakalcetdosen 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 ska tas minst 12 timmar efter dosering av cinakalcet. Aktuella behandlingsriktlinjer bör följas.

PTH-värdet bör mätas 1–4 veckor efter påbörjad behandling med cinakalcet 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 cinakalcet 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 cinakalcetdosen administreras (se avsnitt 4.4). Normalområdet för serumkalcium kan variera i enlighet med de mätmetoder som används vid ditt lokala laboratorium.

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

<b>Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi</b>	<b>Rekommendationer</b>
< 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 cinakalcet 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 cinakalcet tillfälligt tills nivå av serumkalcium stiger till 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) och/eller symtomen på hypokalcemi har försvunnit. Behandlingen ska återinsättas med nästa lägre dosnivån av cinakalcet.

*Pediatrik population*

Korrigerat serumkalcium ska ligga i den övre delen av, eller över, det ålderspecificerade referensområdet innan den första dosen cinakalcet 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  $\geq 3$  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
$\geq 25$ till $< 36$	5	5, 10, 15, 30 och 60
$\geq 36$ till $< 50$		5, 10, 15, 30, 60 och 90
$\geq 50$ till $< 75$	10	10, 15, 30, 60, 90 och 120
$\geq 75$	15	15, 30, 60, 90, 120 och 180

Cinacalcet Accordpharma är endast tillgänglig som filmdragerad tablett. Det är således inte möjligt att administrera Cinacalcet Accordpharma till pediatrika patienter som kräver mindre än en full dos på 30 mg. Om en alternativ dos krävs, ska andra läkemedel med cinacalcet som erbjuder ett sådant alternativ användas.

#### *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  $\geq 100$  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 behandlingssuppehållet har varat mer än 14 dagar ska behandlingen med cinacalcet återupptas med rekommenderad startdos.

#### *Dosjustering baserad på serumkalciumnivån*

Serumkalcium bör kontrolleras inom en vecka efter behandlingsstart eller 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  $\geq 3$  till  $< 18$  år**

<b>Korrigerat serumkalciumvärde eller kliniska symtom på hypokalcemi</b>	<b>Dosrekommendationer</b>
Korrigerat serumkalciumvärde är vid eller under den åldersspecifiserade 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 åldersspecifiserade 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 med cinacalcet 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 hyperparatyreoidism har inte fastställts. Det finns inte tillräckligt med data.

#### Byte från etelkalcetid till Cinacalcet Accordpharma

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

#### Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyreoidism

##### *Vuxna och äldre (> 65 år)*

Rekommenderad startdos till vuxna är 30 mg 2 gånger dagligen. Cinacalcetdosen bör vid behov upptreras 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. Efter att underhållsdosen fastställts bör serumkalcium kontrolleras med 2–3 månaders intervall. Efter titrering av cinacalcet till maxdos, bör serumkalcium kontrolleras regelbundet. Om en kliniskt relevant sänkning av serumkalciumnivån inte kan bibehållas, bör man överväga att avbryta behandlingen med cinacalcet (se avsnitt 5.1).

##### *Pediatrik population*

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

#### Nedsatt leverfunktion

Det krävs ingen förändring av startdosen. Cinacalcet 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).

## Administreringsätt

Oral användning.

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

Det rekommenderas att cinakalcet tas tillsammans med mat eller strax efter en måltid, eftersom studier har visat att biotillgängligheten för cinakalcet 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 cinakalcet. Tecken på hypokalcemi omfattar bl.a. parestesier, myalgi, krampanfall, tetani och konvulsioner. Sänkta kalciumhalter i serum kan också förlänga QT-intervallet, vilket kan ge upphov till ventrikulär arytm sekundär till hypokalcemi. Fall med QT-förlängning och ventrikulär arytm har rapporterats hos patienter som behandlats med cinakalcet (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 cinakalcet sänker kalciumnivån i serum bör patienterna övervakas noggrant med avseende på tecken på hypokalcemi (se avsnitt 4.2). Serumkalций bör kontrolleras inom en vecka efter behandlingsstart eller efter dosjustering av cinakalcet.

#### *Vuxna*

Behandling med cinakalcet 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 cinakalcet hade cirka 30 % av patienterna minst ett serumkalцийvärde som understeg 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

#### *Pediatrik population*

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

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

Innan behandlingen med cinakalcet 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 administreringsätt.

### *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 (serumkalciumnivåer < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l)) jämfört med dialysbehandlade patienter som får cinacalcet, vilket kan bero på lägre kalciumnivåer vid baslinjen och/eller kvarstående njurfunktion.

### Krampanfall

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

### Hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt

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

### Samtidig administrering med andra läkemedel

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

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

### Allmänt

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

### Testosteronnivån

Testosteronnivån ligger ofta under normalområdet hos patienter med avancerad njurinsufficiens. I en klinisk studie på dialysbehandlade vuxna patienter med ESRD minskade fritt testosteron med medianvärdet 31,3 % i gruppen med patienter behandlade med cinacalcet 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 cinacalcetbehandlade patienter under en period om 3 år. Den kliniska betydelsen av den minskade serumtestosteronnivån är okänd.

### Nedsatt leverfunktion

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

## 4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

### Läkemedel som sänker serumkalciumvärdet

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

### Effekten av andra läkemedel på cinakalset

Cinakalset 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 cinakalsetnivån. Cinakalsetdosen kan behöva justeras om en patient som står på cinakalset påbörjar eller avslutar behandling med en potent hämmare (t.ex. ketokonazol, itraconazol, telitromycin, vorikonazol, ritonavir) eller inducerare (t.ex. rifampicin) av detta enzym.

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

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

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

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

### Effekten av cinakalset på andra läkemedel

Läkemedel som metaboliseras av enzymet P450 2D6 (CYP2D6): Cinakalset är en potent CYP2D6-hämmare. Dosen av samtidigt administrerade läkemedel kan behöva justeras om cinakalset 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 cinakalset 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 % KI 3,0; 4,4) hos CYP2D6-extensiva metaboliserare.

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

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

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

*Midazolam*: samtidig administrering av cinakalset (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 ciklosporin 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 ska 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 använder 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 ( $< 1/10\ 000$ ).

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

MedDRA-databasen om klassificering av organsystem	Incidens	Biverkning
Centrala och perifera nervsystemet	Vanliga	Krampanfall <sup>†</sup> yrsel parestesi huvudvärk
Hjärtat	Ingen känd frekvens*	Förvärrad hjärtsvikt <sup>†</sup> QT-förlängning och ventrikulära arytmier sekundära till hypokalcemi <sup>†</sup>
Blodkärl	Vanliga	Hypotension
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Vanliga	Övre luftvägsinfektion dyspné hosta
Magtarmkanalen	Mycket vanliga	Illamående kräkning
	Vanliga	Dyspepsi diarré buksmäta buksmäta – övre Förstoppning
Hud och subkutan vävnad	Vanliga	Hudutslag
Muskuloskeletala systemet och bindväv	Vanliga	Myalgi muskelspasmer ryggsmärta
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Vanliga	Asteni
Undersökningar	Vanliga	Hypokalcemi <sup>†</sup> hyperkalemi sänkta testosteronnivåer <sup>†</sup>

<sup>†</sup>se avsnitt 4.4

\*se avsnitt c

#### c) Beskrivning av valda biverkningar

##### *Överkänslighetsreaktioner*

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

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

Efter marknadsföring av cinacalcet har det förekommit rapporter om idiosynkrastiska fall av hypotension och/eller förvärrad hjärtsvikt hos cinacalcetbehandlade 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 cinacalcet. Frekvenserna kan inte beräknas från tillgängliga data (se avsnitt 4.4).

#### d) Pediatrisk population

Säkerheten för cinacalcet för behandling av sekundär HPT hos barn med avancerad njurinsufficiens (ESRD) i dialysbehandling utvärderades i två randomiserade, kontrollerade studier och en enarmad studie (se avsnitt 5.1). Bland de pediatrika patienterna som exponerats för cinacalcet i kliniska studier har totalt 19 patienter (24,1 %; 64,5 per 100 patientår) drabbats av minst en hypokalcemirelaterad

biverkning. I en klinisk prövning hos en pediatrik patient med svår hypokalcemi rapporterades ett fall med dödlig utgång (se avsnitt 4.4).

Cinacalcet 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 via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

### **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 magsmäta, illamående och kräkningar.

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

## **5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER**

### **5.1 Farmakodynamiska egenskaper**

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

#### Verkningsmekanism

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

Nedgången i PTH-nivån är avhängig av cinacalcetkoncentrationen.

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

#### Sekundär hyperparatyroidism

##### *Vuxna*

Tre sexmånaders dubbelblinda placebokontrollerade kliniska studier har utförts på dialysbehandlade patienter med ESRD och obehandlad sekundär HPT (n = 1 136). Demografiska förhållanden och karakteristika vid baselinjen var representativa för en dialysbehandlad patientpopulation med sekundär HPT. Medelkoncentrationen av iPTH vid baselinjen i de 3 studierna var 733 och 683 pg/ml (77,8 och 72,4 pmol/l) i cinacalcet- respektive placebogrupperna. Vid studiens början behandlades 66 % av patienterna med vitamin D-steroler och > 90 % med fosfatbindare. Signifikant minskning av iPTH, serumkalcium-fosfatprodukt (Ca x P), kalcium- och fosfatnivån iaktogs hos cinacalcetbehandlade jämfört med placebobehandlade patienter på standardbehandling. Jämförbara resultat erhöles i samtliga 3 studier. I var och en av studierna uppnåddes det primära effektmåttet (andelen patienter med iPTH ≤ 250 pg/ml (≤ 26,5 pmol/l)) hos 41 %, 46 % respektive 35 % av de cinacalcetbehandlade

patienterna, jämfört med 4 %, 7 % respektive 6 % av de placebobehandlade patienterna. Hos ungefär 60 % av de cinakalcebehandlade patienterna erhöles en nedgång i iPTH-nivån på  $\geq 30$  %. Denna effekt var jämförbar över hela det spektrum av iPTH-värden som förelåg vid baslinjen. 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 cinakalce sågs en minskning av iPTH och Ca x P, kalcium- och fosfatnivån oavsett iPTH och Ca x P vid baslinjen, dialysmetod (PD eller HD), dialysens duration och eventuell behandling med vitamin D-steroler.

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

Hos icke-dialysbehandlade patienter med kronisk njursjukdom och sekundär HPT har data från undersökande studier visat att cinakalce 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 cinakalce löper ökad risk för hypokalcemi jämfört med dialysbehandlade patienter med ESRD som får cinakalce. Detta kan bero på lägre kalciumnivåer vid baslinjen och/eller kvarstående njurfunktion.

EVOLVE (EValuation Of Cinakalce Therapy to Lower CardioVascular Events) var en randomiserad, dubbelblind klinisk studie som utvärderade cinakalce 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 baslinjen i en sekundär analys var HR för det primära sammansatta effektmåttet 0,88; 95 % KI: 0,79; 0,97.

#### *Pediatrik population*

Effekt och säkerhet av cinakalce 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 cinakalce ( $n = 22$ ) eller placebo ( $n = 21$ ). Studien bestod av en 24 veckor lång dositeringsperiod följt av en 6 veckor lång effektutvärderingsfas och en 30 veckor lång öppen förlängning. Medelåldern vid baslinjen var 13 (intervall 6 till 18) år. Majoriteten av patienterna (91 %) använde vitamin D-steroler vid baslinjen. Den genomsnittliga (SD) iPTH-koncentrationen vid baslinjen var 757,1 (440,1) pg/ml för cinakalcegruppen och 795,8 (537,9) pg/ml för placebogruppen. Den genomsnittliga (SD) korrigerade totalserumkalciumkoncentrationen vid baslinjen var 9,9 (0,5) mg/dl för cinakalcegruppen och 9,9 (0,6) mg/dl för placebogruppen. Genomsnittlig högsta dygnsdos av cinakalce var 1,0 mg/kg/dygn.

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

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

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

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

### Paratyreoideakarcinom och primär hyperparatyroidism

I en studie behandlades 46 vuxna patienter (29 med paratyreoideakarcinom och 17 med primär HPT och svår hyperkalcemi, med misslyckad eller kontraindicerad paratyreoidektomi) med cinacalcet i upp till 3 år (i genomsnitt 328 dagar för patienter med paratyreoideakarcinom och i genomsnitt 347 dagar för patienter med primär HPT). Den administrerade dosen cinacalcet varierade från 30 mg 2 gånger dagligen till 90 mg 4 gånger dagligen. Det primära effektmåttet för studien var en minskning av serumkalcium på  $\geq 1$  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  $\geq 1$  mg/dl ( $\geq 0,25$  mmol/l).

I en 28 veckor lång, placebokontrollerad studie inkluderades 67 vuxna patienter med primär HPT som baserat på korregerad kalciumnivå 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. Cinacalcet sattes in vid en dos på 30 mg två gånger dagligen och titrerades för att upprätthålla den korregerade kalciumkoncentrationen i totalserum inom de normala gränsvärdena. En signifikant högre procentandel av de cinacalcetbehandlade patienterna nådde korregerade kalciumkoncentrationer i totalserum  $\leq 10,3$  mg/dl (2,57 mmol/l) och en minskning från baselinjen på  $\geq 1$  mg/dl (0,25 mmol/l) av de korregerade genomsnittliga kalciumkoncentrationerna i totalserum jämfört med placebobehandlade patienter (75,8 % mot 0 % respektive 84,8 % mot 5,9 %).

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

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

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

### Distribution

Distributionsvolymen är stor (cirka 1 000 liter) vilket tyder på omfattande distribution. 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. Läkemedlets steady-state-nivå uppnås inom 7 dygn med minimal ackumulation. Farmakokinetiken för cinakalcet förändras inte över tid.

### Metabolism

Cinakalcet 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 cinakalcet 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 cinakalcet 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 cinakalcet 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 cinakalcet. Därefter börjar cinakalcetnivån 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 cinakalcet mättes PTH-nivåerna i slutet av doseringsintervallet.

*Äldre:* det förekommer inga kliniskt relevanta åldersrelaterade skillnader i farmakokinetiken för cinakalcet.

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

*Leverinsufficiens:* lindrig leverinsufficiens hade ingen påtaglig effekt på farmakokinetiken för cinakalcet. Jämfört med hos personer med normal leverfunktion var det genomsnittliga AUC-värdet för cinakalcet cirka 2 gånger högre hos patienter med måttlig leverinsufficiens och cirka 4 gånger högre hos patienter med grav leverinsufficiens. Den genomsnittliga halveringstiden för cinakalcet förlängs med 33 % och 70 % hos patienter med måttlig, respektive grav leverinsufficiens. Proteinbindningen av cinakalcet påverkas inte av nedsatt leverfunktion. Eftersom dosen titreras för

varje patient på basis av säkerhets- och effektparametrar krävs ingen ytterligare dosjustering hos patienter med leverinsufficiens (se avsnitt 4.2 och 4.4).

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

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

En farmakokinetisk populationsanalys utfördes för att utvärdera effekten av demografiska karakteristika. I denna analys hade varken ålder, kön, etnicitet, kroppsytta eller kroppsvikt någon signifikant effekt på cinacalcets farmakokinetik.

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

### 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Cinacalcet har ej visat sig ha teratogena effekter hos kanin vid doser på 0,4 gånger maxdosen för människa vid sekundär HPT (180 mg/dygn) på basis av AUC. Den icke-teratogena dosen hos råttor 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 iaktogs en mindre nedgång i kroppsvikt och födointag vid den högsta doseringen. Lägre fostervikt iaktogs hos råttor vid doser som framkallade grav hypokalcemi hos det dräktiga djuret. Cinacalcet har visat sig passera placentabarriären hos kanin.

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

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

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

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

#### Tablettens kärna

Cellulosa, mikrokristallin  
Krospovidon  
Magnesiumstearat

#### Tablettens dragering

Hypromellos (E464)  
Titandioxid (E171)  
Triacetin  
Indigokarmin aluminiumlack (E132)  
Gul järnoxid (E172)

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

#### Blisters

36 månader.

#### Burk:

36 månader.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

#### Blisters

Klart PVC/Aluminium-blisters. Förpackningsstorlekar med 14, 28 eller 84 tabletter och endosblister innehållande 14 x 1, 28 x 1 eller 84 x 1 tabletter.

#### Burk

Burk av HDPE (High Density Polyethylene) med barnskyddande polypropenlock.  
Förpackningsstorlek med 30 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion**

Inga särskilda anvisningar för destruktion.



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

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanien

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

EU/1/20/1429/001 – 30 mg kartong med 14 tabletter  
EU/1/20/1429/002 – 30 mg kartong med 28 tabletter  
EU/1/20/1429/003 – 30 mg kartong med 84 tabletter  
EU/1/20/1429/004 – 30 mg burk med 30 tabletter  
EU/1/20/1429/005 – 60 mg kartong med 14 tabletter  
EU/1/20/1429/006 – 60 mg kartong med 28 tabletter  
EU/1/20/1429/007 – 60 mg kartong med 84 tabletter  
EU/1/20/1429/008 – 60 mg burk med 30 tabletter  
EU/1/20/1429/009 – 90 mg kartong med 14 tabletter  
EU/1/20/1429/010 – 90 mg kartong med 28 tabletter  
EU/1/20/1429/011 – 90 mg kartong med 84 tabletter  
EU/1/20/1429/012 – 90 mg burk med 30 tabletter  
EU/1/20/1429/013 – 30 mg kartong med 14 x 1 tablett  
EU/1/20/1429/014 – 30 mg kartong med 28 x 1 tablett  
EU/1/20/1429/015 – 30 mg kartong med 84 x 1 tablett  
EU/1/20/1429/016 – 60 mg kartong med 14 x 1 tablett  
EU/1/20/1429/017 – 60 mg kartong med 28 x 1 tablett  
EU/1/20/1429/018 – 60 mg kartong med 84 x 1 tablett  
EU/1/20/1429/019 – 90 mg kartong med 14 x 1 tablett  
EU/1/20/1429/020 – 90 mg kartong med 28 x 1 tablett  
EU/1/20/1429/021 – 90 mg kartong med 84 x 1 tablett

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

Datum för det första godkännandet: 3 april 2020

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

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAGA II**

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

## **A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,  
Barcelona, 08040, Spanien

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,  
ul. Lutomiarska 50, Pabianice,  
95-200, Polen

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

## **B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**

Receptbelagt läkemedel.

## **C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

### **• Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbplatsen för europeiska läkemedel.

## **D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

### **• Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännande för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

**BILAGA III**  
**MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL**

## **A. MÄRKNING**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cinacalcet Accordpharma 30 mg filmdragerade tabletter  
cinacalcet

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje tablett innehåller 30 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
84 filmdragerade tabletter  
14 x1 filmdragerad tablett  
28 x1 filmdragerad tablett  
84 x1 filmdragerad tablett

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1429/001 – 30 mg kartong med 14 tabletter  
EU/1/20/1429/002 – 30 mg kartong med 28 tabletter  
EU/1/20/1429/003 – 30 mg kartong med 84 tabletter  
EU/1/20/1429/013 – 30 mg kartong med 14 x 1 tablett  
EU/1/20/1429/014 – 30 mg kartong med 28 x 1 tablett  
EU/1/20/1429/015 – 30 mg kartong med 84 x 1 tablett

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cinacalcet Accordpharma 30 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN



**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cinacalcet Accordpharma 30 mg filmdragerade tabletter  
cinacalcet

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare S.L.U.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**ENHETSDOS BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cinacalcet Accordpharma 30 mg tabletter  
cinacalcet

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare S.L.U.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR BURK**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cinacalcet Accordpharma 30 mg filmdragerade tabletter  
cinacalcet

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje tablett innehåller 30 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1429/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cinacalcet Accordpharma 30 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**  
**FLASKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cinacalcet Accordpharma 30 mg filmdragerade tabletter  
cinacalcet

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje tablett innehåller 30 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1429/004

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR BLISTER**

**1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Cinacalcet Accordpharma 60 mg filmdragerade tabletter  
cinacalcet

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje tablett innehåller 60 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
84 filmdragerade tabletter  
14 x1 filmdragerad tablett  
28 x1 filmdragerad tablett  
84 x1 filmdragerad tablett

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1429/005 – 60 mg kartong med 14 tablett  
EU/1/20/1429/006 – 60 mg kartong med 28 tablett  
EU/1/20/1429/007 – 60 mg kartong med 84 tablett  
EU/1/20/1429/016 – 60 mg kartong med 14 x 1 tablett  
EU/1/20/1429/017 – 60 mg kartong med 28 x 1 tablett  
EU/1/20/1429/018 – 60 mg kartong med 84 x 1 tablett

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cinacalcet Accordpharma 60 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.



**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cinacalcet Accordpharma 60 mg filmdragerade tabletter  
cinacalcet

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare S.L.U.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**ENHETSDOS BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cinacalcet Accordpharma 60 mg tabletter  
cinacalcet

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare S.L.U.

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR BURK**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cinacalcet Accordpharma 60 mg filmdragerade tabletter  
cinacalcet

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje tablett innehåller 60 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1429/008

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cinacalcet Accordpharma 60 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR**

**FLASKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cinacalcet Accordpharma 60 mg filmdragerade tabletter  
cinacalcet

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje tablett innehåller 60 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1429/008

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cinacalcet Accordpharma 90 mg filmdragerade tabletter  
cinacalcet

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje tablett innehåller 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

14 filmdragerade tabletter  
28 filmdragerade tabletter  
84 filmdragerade tabletter  
14 x1 filmdragerad tablett  
28 x1 filmdragerad tablett  
84 x1 filmdragerad tablett

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP



**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1429/009 – 90 mg kartong med 14 tabletter  
EU/1/20/1429/010 – 90 mg kartong med 28 tabletter  
EU/1/20/1429/011 – 90 mg kartong med 84 tabletter  
EU/1/20/1429/019 – 90 mg kartong med 14 x 1 tablett  
EU/1/20/1429/020 – 90 mg kartong med 28 x 1 tablett  
EU/1/20/1429/021 – 90 mg kartong med 84 x 1 tablett

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cinacalcet Accordpharma 90 mg

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cinacalcet Accordpharma 90 mg filmdragerade tabletter  
cinacalcet

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare S.L.U

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**

**ENHETSDOS BLISTER**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cinacalcet Accordpharma 90 mg tabletter  
cinacalcet

**2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Accord Healthcare S.L.U

**3. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**5. ÖVRIGT**

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**

**YTTERKARTONG FÖR BURK**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cinacalcet Accordpharma 90 mg filmdragerade tabletter  
cinacalcet

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje tablett innehåller 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

Filmdragerade tabletter

30 filmdragerade tabletter.

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.

Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1429/012

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Cinacalcet Accordpharma 90 mg

**17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

PC  
SN  
NN

**UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR  
FLASKETIKETT**

**1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Cinacalcet Accordpharma 90 mg filmdragerade tabletter  
cinacalcet

**2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS**

Varje tablett innehåller 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).

**3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN**

**4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK**

30 tabletter

**5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG**

Oral användning.  
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-  
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

**7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**

**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

**9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**

**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6ª planta,  
08039 Barcelona, Spanien

**12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1429/012

**13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER**

Lot

**14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**

**15. BRUKSANVISNING**

**16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

**17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD**

**18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**



## **B. BIPACKSEDEL**

## **Bipacksedel: Information till patienten**

**Cinacalcet Accordpharma 30 mg filmdragerade tabletter**  
**Cinacalcet Accordpharma 60 mg filmdragerade tabletter**  
**Cinacalcet Accordpharma 90 mg filmdragerade tabletter**  
cinacalcet

**Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.**

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal, eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

**I denna bipacksedel finns information om följande:**

1. Vad Cinacalcet Accordpharma är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Cinacalcet Accordpharma
3. Hur du tar Cinacalcet Accordpharma
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cinacalcet Accordpharma ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

### **1. Vad Cinacalcet Accordpharma är och vad det används för**

Cinacalcet Accordpharma innehåller det aktiva innehållsämnet cinacalcet som används för att kontrollera nivåerna av parathormon (PTH), kalcium och fosfor i kroppen. Det används för att behandla problem i det organ som heter bisköldkörteln. Bisköldkörteln består av fyra små körtlar i halsen nära sköldkörteln och producerar parathormon (PTH).

Cinacalcet Accordpharma används hos vuxna för att:

- behandla sekundär hyperparatyreoidism hos vuxna patienter med allvarlig njursjukdom som behöver dialys för att rena blodet från avfallsprodukter.
- minska höga kalciumnivåer i blodet (hyperkalcemi) hos vuxna patienter med cancer i bisköldkörteln.
- minska höga kalciumnivåer i blodet (hyperkalcemi) hos vuxna patienter med primär hyperparatyreoidism när körteln inte kan tas bort.

Cinacalcet Accordpharma används hos barn från 3 år upp till 18 år för att:

- behandla sekundär hyperparatyreoidism hos patienter med allvarlig njursjukdom som behöver dialys för att rena blodet från avfallsprodukter och vars sjukdom inte kan hållas under kontroll med andra behandlingar.

Vid primär och sekundär hyperparatyreoidism tillverkas för mycket PTH av bisköldkörteln. "Primär" betyder att hyperparatyreoidismen inte orsakas av en annan sjukdom och "sekundär" betyder att hyperparatyreoidismen orsakas av en annan sjukdom, t.ex. njursjukdom. Både primär och sekundär hyperparatyreoidism kan ge en minskning av kalcium i skelettet, vilket kan leda till skelettsmärta och frakturer, problem med hjärta och blodkärl, njursten, psykisk sjukdom och koma.

### **2. Vad du behöver veta innan du tar Cinacalcet Accordpharma**

**Ta inte Cinacalcet Accordpharma** om du är allergisk mot cinacalcet eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

**Ta inte Cinacalcet Accordpharma** om du har låga kalciumnivåer i blodet. Läkaren kommer att göra kontroller av kalciumhalterna i blodet.

### **Varningar och försiktighet**

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du tar Cinacalcet Accordpharma.

Innan du börjar ta Cinacalcet Accordpharma ska du tala om för läkaren om du har eller någon gång har haft:

- **krampanfall** (attacker eller konvulsioner). Risken för krampanfall är större om du har haft sådana tidigare
- **leverproblem**
- **hjärtsvikt**

Cinacalcet Accordpharma sänker kalciumnivåerna i blodet. Livshotande händelser och död på grund av låga kalciumnivåer (hypokalcemi) har rapporterats hos vuxna och barn som behandlats med Cinacalcet Accordpharma.

Tala om för läkaren om du upplever något av följande symtom, vilka kan vara tecken på låga kalciumnivåer: spasmer, ryckningar eller kramper i musklerna, domningar eller stickningar i fingrarna, tårna eller runt munnen, eller krampanfall, förvirring eller medvetandeförlust under tiden som du behandlas med Cinacalcet Accordpharma.

Låga kalciumhalter kan påverka hjärtrytmen. Tala om för läkaren om du drabbas av ovanligt snabba eller bankande hjärtslag, om du har hjärtrytmproblem, eller om du använder läkemedel som man vet kan orsaka hjärtrytmproblem, under tiden som du behandlas med Cinacalcet Accordpharma.

Mer information finns i avsnitt 4.

Vid behandling med Cinacalcet Accordpharma ska du tala om för läkaren:

- om du börjar eller slutar röka, eftersom det kan påverka hur Cinacalcet Accordpharma fungerar.

### **Barn och ungdomar**

Barn under 18 år med cancer i bisköldkörteln eller primär hyperparatyreoidism får inte ta Cinacalcet Accordpharma.

Om du behandlas för sekundär hyperparatyreoidism ska läkaren kontrollera dina kalciumnivåer innan du påbörjar behandlingen med Cinacalcet Accordpharma samt regelbundet under behandlingen med Cinacalcet Accordpharma. Berätta för läkaren om du drabbas av något av de tecken på låga kalciumnivåer som beskrivs ovan.

Det är viktigt att du tar Cinacalcet Accordpharma-dosen i enlighet med läkarens anvisningar.

Cinacalcet Accordpharma är endast tillgänglig som filmdragerad tablett. Det är således inte möjligt att administrera Cinacalcet Accordpharma till pediatrika patienter som kräver mindre än en full dos på 30 mg. Om en alternativ dos krävs, ska andra läkemedel med cinacalcet som erbjuder ett sådant alternativ användas.

### **Andra läkemedel och Cinacalcet Accordpharma**

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar eller nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, det gäller särskilt etelkalcetid eller andra läkemedel som sänker kalciumnivåerna i blodet.

Du ska inte använda Cinacalcet Accordpharma tillsammans med etelkalcetid.

Tala om för läkaren om du tar något av följande läkemedel.

Läkemedel som dessa kan påverka hur Cinacalcet Accordpharma fungerar:

- mediciner som används för att behandla **hud- och svampinfektioner** (ketokonazol, itraconazol och vorikonazol)
- läkemedel som används för att behandla **bakterieinfektioner** (telitromycin, rifampicin och ciprofloxacin)
- ett läkemedel som används för att behandla **HIV-infektioner och AIDS** (ritonavir)
- ett läkemedel som används för att behandla **depression** (fluvoxamin).

Cinacalcet Accordpharma kan påverka hur läkemedel som följande fungerar:

- mediciner som används för att behandla **depression** (amitriptylin, desipramin, nortriptylin och klomipramin)
- ett läkemedel som används för att lindra **hosta** (dextrometorfan)
- mediciner som används för att behandla **förändringar av hjärtfrekvens** (flekainid och propafenon)
- en medicin som används för att behandla **högt blodtryck** (metoprolol).

### **Graviditet, amning och fertilitet**

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Cinacalcet Accordpharma har inte prövats på gravida kvinnor. Om du blir gravid kan din läkare välja att ändra din medicinering eftersom Cinacalcet Accordpharma kan skada det ofödda barnet.

Det är inte känt om Cinacalcet Accordpharma utsöndras i modersmjölk. Din läkare kommer att diskutera med dig om du ska avbryta antingen amningen eller behandlingen med Cinacalcet Accordpharma.

### **Körförmåga och användning av maskiner**

Yrsel och krampanfall har rapporterats hos patienter som tar Cinacalcet Accordpharma. Om du drabbas av dessa biverkningar ska du inte framföra fordon eller använda maskiner.

## **3. Hur du tar Cinacalcet Accordpharma**

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Din läkare talar om för dig hur mycket Cinacalcet Accordpharma du ska ta.

Cinacalcet Accordpharma ska tas oralt, i samband med eller strax efter måltid. Tabletterna ska sväljas hela och får inte tuggas, krossas eller delas.

Din läkare kommer regelbundet att ta blodprov för att kontrollera din sjukdomsutveckling och kommer vid behov att justera dosen.

#### *Om du behandlas för sekundär hyperparatyreoidism*

Vanlig startdos av Cinacalcet Accordpharma för vuxna är 30 mg (en tablett) en gång dagligen.

Vanlig startdos av Cinacalcet Accordpharma för barn från 3 år upp till 18 år är högst 0,20 mg/kg/dag.

Cinacalcet Accordpharma är endast tillgänglig som filmdragerad tablett. Det är således inte möjligt att administrera Cinacalcet Accordpharma till pediatrika patienter som kräver mindre än en full dos på 30 mg eller som inte kan svälja tablett. Om en alternativ dos krävs, ska andra läkemedel med cinacalcet som erbjuder ett sådant alternativ användas, fråga läkare eller apotekspersonal.

#### *Om du behandlas för cancer i bisköldkörteln eller primär hyperparatyreoidism*

Vanlig startdos av Cinacalcet Accordpharma för vuxna är 30 mg (en tablett) två gånger dagligen.

### **Om du har tagit för stor mängd av Cinacalcet Accordpharma**

Kontakta läkaren omedelbart om du har tagit för stor mängd av Cinacalcet Accordpharma. Eventuella tecken på överdosering är domningar och stickningar runt munnen, muskelvärk eller kramp och krampanfall.

### **Om du har glömt ta Cinacalcet Accordpharma**

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Även om du glömt att ta en dos Cinacalcet Accordpharma ska du ta nästa dos i vanlig ordning.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

## **4. Eventuella biverkningar**

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

### **Kontakta läkare omedelbart om du:**

- börjar känna av domningar och stickningar runt munnen, muskelvärk eller kramp och krampanfall. Dessa kan vara tecken på att dina kalciumnivåer är för låga (hypokalcemi).
- svullnar i ansiktet, läpparna, munnen, tungan eller svalget, vilka kan orsaka svälj- och andningssvårigheter (angioödem).

### **Mycket vanliga biverkningar: kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare**

- illamående och kräkningar. Dessa biverkningar är ofta relativt lindriga och varar inte länge.

### **Vanliga biverkningar: kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare**

- yrsel
- domningar och stickningar (parestesi)
- förlust av (anorexi) eller nedsatt aptit
- muskelsmärta (myalgi)
- svaghet (asteni)
- hudutslag
- minskade testosteronnivåer
- hög kaliumnivå i blodet (hyperkalemi)
- allergiska reaktioner (överkänslighet)
- huvudvärk
- krampanfall
- lågt blodtryck (hypotension)
- övre luftvägsinfektion
- andningssvårigheter (dyspné)
- hosta
- matsmältningsbesvär (dyspepsi)
- diarré
- buksmärta, buksmärta – övre
- förstoppning
- muskelspasmer
- ryggsmärta
- låg kalciumnivå i blodet (hypokalcemi).

### **Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare)**

- nässelutslag (urtikaria)

- svullnad i ansiktet, läpparna, munnen, tungan eller halsen, som kan orsaka svårigheter att svälja eller andas (angioödem)
- ovanligt snabba eller bankande hjärtslag, som kan bero på låga kalciumhalter i blodet (QT-förlängning och ventrikulär arytm, sekundär till hypokalcemi)

Efter intag av Cinacalcet Accordpharma har ett mycket litet antal patienter med hjärtsvikt drabbats av förvärring av sitt tillstånd och/eller lågt blodtryck (hypotension).

### **Rapportering av biverkningar**

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

## **5. Hur Cinacalcet Accordpharma ska förvaras**

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter EXP.

Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burken. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Detta läkemedel kräver ingen speciell förvaring.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

## **6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar**

### **Innehållsdeklaration**

- Den aktiva substansen är cinacalcet. Varje filmdragerad tablett innehåller 30 mg, 60 mg respektive 90 mg cinacalcet (som hydroklorid).
- Övriga innehållsämnen är:
  - Cellulosa, mikrokristallin
  - Krospovidon
  - Magnesiumstearat
- Tabletterna är överdragna med:
  - Hypromellos (E464)
  - Titandioxid (E171)
  - Triacetin
  - Indigokarmin aluminiumlack (E132)
  - Gul järnoxid (E172)

### **Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar**

#### Cinacalcet Accordpharma 30 mg filmdragerade tabletter

Ljusgröna, ovalformade (cirka 9,65 mm långa och 6,00 mm breda), bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "HB1" på ena sidan och släta på den andra sidan.

### Cinacalcet Accordpharma 60 mg filmdragerade tabletter

Ljusgröna, ovalformade (cirka 12,20 mm långa och 7,60 mm breda), bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "HB2" på ena sidan och släta på den andra sidan.

### Cinacalcet Accordpharma 90 mg filmdragerade tabletter

Ljusgröna, ovalformade (cirka 14,00 mm långa och 8,70 mm breda), bikonvexa, filmdragerade tabletter präglade med "HB3" på ena sidan och släta på den andra sidan.

Cinacalcet Accordpharma finns i blisterförpackningar innehållande filmdragerade tabletter à 30 mg, 60 mg respektive 90 mg. Cinacalcet Accordpharma finns i PVC/Alu-blisterförpackningar innehållande 14, 28 eller 84 tabletter och endosblister innehållande 14 x 1, 28 x 1 eller 84 x 1 tablett.

Cinacalcet Accordpharma finns i burk med filmdragerade tabletter à 30 mg, 60 mg, respektive 90 mg i en ytterkartong. Varje burk innehåller 30 filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

### **Innehavare av godkännande för försäljning**

Accord Healthcare S.L.U  
World Trade Center, Moll de Barcelona s/n,  
Edifici Est, 6<sup>a</sup> planta,  
08039 Barcelona, Spanien

### **Tillverkare**

LABORATORI FUNDACIÓ DAU  
C/ C, 12-14 Pol. Ind. Zona Franca,  
Barcelona, 08040, Spanien

Pharmadox Healthcare Ltd.  
KW20A Kordin Industrial Park  
Paola, PLA 3000  
Malta

Accord Healthcare Polska Sp. z o.o.,  
ul. Lutomierska 50, Pabianice,  
95-200, Polen

**Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}**

### **Övriga informationskällor**

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu/>.