

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Jamp Cinacalcet
(chlorhydrate de cinacalcet)
Comprimés
de 30 mg, 60 mg et 90 mg

Agent calcimimétique

JAMP Pharma Corporation
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3

Date de préparation:
le 21 janvier 2019

Soumission numéro de contrôle: 205779

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS.....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	22
RÉFÉRENCES	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	25

Pr Jamp Cinacalcet
Cinacalcet Comprimés
30 mg, 60 mg, 90 mg Cinacalcet (chlorhydrate de cinacalcet)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration	Ingrédients non médicamenteux pertinents sur le plan clinique
Orale	Comprimés de 30 mg, 60 mg et 90 mg	Crospovidone, FD & C bleu # 2, Hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, dioxyde de titane, triacétine et oxyde de fer jaune.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Jamp Cinacalcet est indiqué dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients atteints de néphropathie chronique dialysés.

Jamp Cinacalcet maîtrise les taux d'hormone parathyroïdienne, de calcium et de phosphore ainsi que le produit calcium-phosphore (Ca x P) chez les patients atteints de néphropathie chronique dialysés.

Jamp Cinacalcet est indiqué pour réduire l'hypercalcémie chez les patients présentant un carcinome parathyroïdien.

Jamp Cinacalcet est indiqué pour réduire l'hypercalcémie significative sur le plan clinique, conformément à la définition dans les lignes directrices de traitement pertinentes, chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire pour qui la parathyroïdectomie est cliniquement inadéquate ou contre-indiquée.

Personnes âgées (> 65 ans)

Aucune différence globale n'a été observée pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité de chlorhydrate de cinacalcet, selon que les patients étaient âgés de plus ou de moins de 65 ans (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Populations particulières**, **Personnes âgées** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité chlorhydrate de cinacalcet chez les enfants n'ont pas été établies. Jamp Cinacalcet n'est pas indiqué chez les enfants (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Endocrinien/métabolisme**, **Hypocalcémie** et **Populations particulières**, **Enfants**).

CONTRE-INDICATIONS

Chlorhydrate de cinacalcet est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité à l'un ou l'autre des composants du produit.

Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicamenteux, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Une ostéopathie adynamique peut apparaître si le taux de parathormone intacte chute sous 11,0 pmol/L. Si le taux de parathormone intacte descend sous 11,0 pmol/L chez les patients dialysés traités par cinacalcet, il faut réduire la dose de cinacalcet et/ou de stéroïdes de la vitamine D ou interrompre le traitement.

Carcinogénicité et mutagénicité

L'administration Chlorhydrate de cinacalcet par voie orale pendant 104 semaines n'a révélé aucun indice d'un quelconque pouvoir carcinogène chez la souris et le rat. Les doses administrées à ces animaux ont entraîné une exposition systémique totale (ASC) 2 fois plus élevée que celle observée chez l'être humain. La nature, l'incidence et la distribution des tumeurs chez les rats et les souris des deux sexes n'ont révélé aucun phénomène de carcinogenèse lié à Chlorhydrate de cinacalcet. Une réduction de l'incidence des adénomes thyroïdiens à cellules C a été observée chez des rats traités par cinacalcet.

Les résultats enregistrés en soumettant Chlorhydrate de cinacalcet au test d'Ames, au test d'aberration chromosomique, au test de mutation directe sur les cellules d'ovaire de hamster chinois HGPRT et au test du micronoyau ont été négatifs. Ces examens indiquent que Chlorhydrate de cinacalcet n'entraîne aucune toxicité génétique, que ce soit par altération de l'ADN, y compris les mutations de gènes, les lésions chromosomiques à grande échelle et les recombinaisons, ou par des modifications de type numérique.

Cardiovasculaire

Hypotension et/ou aggravation de l'insuffisance cardiaque

Des cas idiosyncrasiques d'hypotension et/ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque ont été signalés chez des patients dont la fonction cardiaque était altérée dans le cadre de la pharmacovigilance exercée après la mise en marché Chlorhydrate de cinacalcet. Le lien de causalité avec le produit n'a pu être entièrement écarté, car l'hypotension et l'aggravation de l'insuffisance cardiaque pourraient être favorisées par la réduction du taux de calcium sérique. Dans le cadre des essais cliniques sur Chlorhydrate de cinacalcet, une hypotension a été observée chez 7 % des patients ayant reçu le médicament et chez 12 % de ceux ayant reçu un placebo, et une insuffisance cardiaque a été notée chez 2 % des patients ayant reçu Chlorhydrate de cinacalcet ou un placebo.

Prolongation de l'intervalle QT et arythmie ventriculaire

Des cas de prolongation de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire secondaire à une hypocalcémie ont été signalés chez des patients traités par Chlorhydrate de cinacalcet (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hypocalcémie**).

Endocrinien/métabolisme

Hypocalcémie

Des événements associés à l'hypocalcémie et mettant la vie en danger, dont certains d'issue fatale, ont été signalés chez des patients traités par cinacalcet, y compris des enfants. Chlorhydrate de cinacalcet n'est pas indiqué chez les enfants (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants**).

Étant donné que cinacalcet réduit le calcium sérique, il convient de surveiller de près l'apparition éventuelle d'une hypocalcémie (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire). L'hypocalcémie peut se manifester par des paresthésies, des myalgies, des crampes, des crises de tétanie et des convulsions. Une baisse du calcium sérique peut aussi prolonger l'intervalle QT, ce qui pourrait mener à une arythmie ventriculaire. Des cas de prolongation de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire secondaire à une hypocalcémie ont été signalés chez des patients traités par Chlorhydrate de cinacalcet. La prudence est de mise en présence d'autres facteurs de risque de prolongation de l'intervalle QT, par exemple un syndrome congénital du QT long confirmé ou la prise de médicaments connus pour entraîner une prolongation de l'intervalle QT.

Le traitement par cinacalcet ne doit pas être administré à des patients atteints de néphropathie chronique soumis à la dialyse si leur taux de calcium sérique est < 2,1 mmol/L. Si le taux de calcium sérique chute sous la valeur de 2,1 mmol/L, mais demeure supérieur à 1,88 mmol/L, ou si des symptômes d'hypocalcémie apparaissent, il est possible d'utiliser des chélateurs de phosphore contenant du calcium et/ou des stérols de la vitamine D pour élever le taux de calcium sérique. Si l'hypocalcémie ou les symptômes de prolongation de l'intervalle QT ou d'arythmie ventriculaire persistent, il faut réduire la dose de cinacalcet ou cesser de l'administrer (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Un taux de calcium sérique inférieur à 1,88 mmol/L a été constaté au moins 1 fois chez 29 % des patients atteints de néphropathie chronique soumis à la dialyse qui ont reçu chlorhydrate de cinacalcet. Dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, menée à double insu et contrôlée par placebo, des patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire et de néphropathie chronique soumis à la dialyse ont reçu un traitement d'une durée allant jusqu'à 64 mois (durée médiane : chlorhydrate de cinacalcet, 21 mois; placebo, 17 mois); dans le groupe chlorhydrate de cinacalcet, un taux de calcium sérique inférieur à 1,88 mmol/L a été mesuré au moins 1 fois au cours des 6 premiers mois et de l'étude entière chez 21 % et 33 % des patients, respectivement (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES**). En outre, 1,1 % et 0,1 % des patients des groupes chlorhydrate de cinacalcet et placebo, respectivement, ont abandonné définitivement le traitement en raison d'une hypocalcémie.

Chlorhydrate de cinacalcet n'est pas indiqué chez les patients atteints de néphropathie chronique

non dialysés. Des essais ont montré que les patients atteints de néphropathie chronique non dialysés qui reçoivent un traitement par chlorhydrate de cinacalcet présentent un risque accru d'hypocalcémie (taux de calcium sérique < 2,1 mmol/L) par rapport à ceux qui sont dialysés. Un faible taux initial de calcium sérique et/ou la présence d'une fonction rénale résiduelle pourraient être à l'origine de ce risque accru.

Taux de testostérone

Le taux de testostérone est souvent inférieur à la plage normale chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale (IRT). Dans le cadre d'un essai clinique mené chez des patients atteints de néphropathie chronique dialysés, le taux de testostérone libre a diminué selon une valeur médiane de 31,3 % dans le groupe chlorhydrate de cinacalcet et selon une valeur de 16,3 % dans le groupe placebo après 6 mois de traitement. La signification clinique de cette diminution est inconnue. Un essai de prolongation ouvert d'une durée de 3 ans n'a permis d'observer aucune réduction additionnelle des concentrations de testostérone totale et libre chez les patients recevant chlorhydrate de cinacalcet.

Hépatique

Le taux plasmatique de cinacalcet pouvant être de 2 à 4 fois plus élevé chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou grave, ces patients doivent faire l'objet d'une étroite surveillance lors de l'instauration du traitement (voir la section **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Cancers

Dans le cadre d'une étude clinique à répartition aléatoire, menée à double insu et contrôlée par placebo à laquelle ont participé 3 883 patients atteints de néphropathie chronique dialysés, des néoplasmes ont été signalés chez 2,9 et 2,5 patients pour 100 années-patients dans les groupes chlorhydrate de cinacalcet et placebo, respectivement. Dans ces mêmes groupes respectifs, les néoplasmes étaient graves chez 2,0 et chez 1,8 patients pour 100 années-patients. Dans un groupe comme dans l'autre, ils ont entraîné la mort de 0,6 patient pour 100 années-patients. Aucun lien causal n'a été établi avec chlorhydrate de cinacalcet.

Neurologique

Convulsions

Dans des essais cliniques, des convulsions (principalement généralisées ou de type grand mal) ont été observées chez 1,4 % (43/3 049) des patients traités par chlorhydrate de cinacalcet et 0,7 % (5/687) de ceux ayant reçu un placebo. Le motif de cette différence de fréquence des convulsions n'apparaît pas clairement, mais une diminution significative du taux de calcium sérique abaisse le seuil de déclenchement des convulsions. Il faut donc surveiller étroitement le taux de calcium sérique des patients traités par chlorhydrate de cinacalcet, particulièrement en cas d'antécédents de trouble convulsif.

Effet sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Aucun effet sur la capacité de conduire des véhicules ou d'utiliser des machines n'a été observé.

Fonction sexuelle et reproduction

Altération de la fécondité

Chlorhydrate de cinacalcet n'a exercé aucun effet sur la fécondité lors des études menées sur des animaux.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude n'a été menée sur l'utilisation **chlorhydrate** de cinacalcet chez la femme enceinte. **Chlorhydrate de** cinacalcet ne s'est pas révélé tératogène chez des lapins ayant reçu une dose égale à 0,4 fois (selon l'aire sous la courbe [ASC]) la dose maximale prévue pour l'être humain atteint d'hyperparathyroïdie secondaire (180 mg 1 fois par jour). Aucun effet n'a été observé sur la fécondité des mâles ou des femelles ayant subi des expositions allant jusqu'à 4 fois la dose prévue pour l'être humain, soit 180 mg/jour. Chez les rates gravides, une légère diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture a été constatée à la dose la plus élevée. Chez le rat, la dose non tératogène a été, selon l'ASC, de 4,4 fois la dose maximale destinée aux patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire (180 mg 1 fois par jour). Une diminution du poids foetal a été remarquée chez le rat à des doses ayant entraîné une hypocalcémie grave chez la mère. Il a été démontré que cinacalcet traversait la barrière placentaire chez le lapin. Bien que les études menées sur des animaux n'aient révélé aucun indice de tératogénicité, **chlorhydrate de** cinacalcet ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si les avantages potentiels justifient la prise d'un risque pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

On ignore si cinacalcet est excrété dans le lait humain. Des études menées sur le rat ont montré que chlorhydrate de cinacalcet est excrété dans le lait chez cette espèce selon un rapport lait/plasma élevé. La décision d'arrêter l'allaitement ou d'interrompre l'administration chlorhydrate de cinacalcet devra être prise en tenant compte de l'importance de ce médicament pour la mère.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité chlorhydrate de cinacalcet chez les enfants n'ont pas été établies. cinacalcet n'est pas indiqué chez les enfants. Le décès d'un patient qui avait une hypocalcémie grave a été signalé dans le cadre d'un essai clinique portant sur des enfants (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien/métabolisme, Hypocalcémie**).

Personnes âgées (> 65 ans)

Sur les 1 136 patients recrutés dans le cadre du programme clinique de phase III sur chlorhydrate de cinacalcet, 26 % avaient plus de 65 ans, et 9 % plus de 75 ans. Aucune différence n'a été constatée pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité de cinacalcet selon que les patients étaient âgés de plus ou de moins de 65 ans (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Patients atteints de néphropathie chronique et d'hyperparathyroïdie secondaire

Le taux de calcium sérique doit être mesuré dans la semaine qui suit l'instauration du traitement ou toute modification de la posologie de cinacalcet, et le taux de parathormone intacte, 1 à 4 semaines après l'instauration du traitement ou toute modification de la posologie de cinacalcet. Une fois la dose d'entretien établie, les taux de calcium et de phosphore sériques doivent être mesurés une fois par mois environ, et la parathormone (PTH) intacte tous les 1 à 3 mois (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Le taux de PTH plasmatique peut être évalué au moyen de la PTH intacte ou de la PTH bioactive. Le traitement par **chlorhydrate de cinacalcet** n'altère pas la relation entre la PTH intacte et la PTH bioactive.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Des études ont été menées auprès de patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire et de néphropathie chronique dialysés, d'un carcinome parathyroïdien ou d'hyperparathyroïdie primaire. Chlorhydrate de cinacalcet s'est révélé sûr et généralement bien toléré.

Hypocalcémie

Étant donné que chlorhydrate de cinacalcet réduit le taux de calcium sérique, il convient de surveiller de près l'apparition éventuelle d'une hypocalcémie (voir la section Surveillance et épreuves de laboratoire). L'hypocalcémie peut se manifester par des paresthésies, des myalgies, des crampes, des crises de tétanie et des convulsions. Une baisse du calcium sérique peut aussi prolonger l'intervalle QT, ce qui pourrait mener à une arythmie ventriculaire. Des cas de prolongation de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire secondaire à une hypocalcémie ont été signalés chez des patients traités par chlorhydrate de cinacalcet. La prudence est de mise en présence d'autres facteurs de risque de prolongation de l'intervalle QT, par exemple un syndrome congénital du QT long confirmé ou la prise de médicaments connus pour entraîner une prolongation de l'intervalle QT (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Hyperparathyroïdie secondaire chez des patients atteints de néphropathie chronique dialysés

Dans le cadre de 3 essais cliniques à double insu et contrôlés par placebo, 1 126 patients atteints de néphropathie chronique dialysés ont reçu le médicament à l'étude (656 chlorhydrate de Cinacalcet 470 placebo) pendant une période allant jusqu'à 6 mois. Les événements indésirables signalés pendant ces essais se sont révélés typiques des populations de patients dialysés. Les événements le plus fréquemment signalés (fréquence d'au moins 5 % dans le groupe chlorhydrate de cinacalcet) sont énumérés au tableau 1. Les événements le plus souvent signalés chez les patients traités par chlorhydrate de cinacalcet ont été des nausées et des vomissements,

de gravité généralement légère ou modérée et de courte durée, qui n'ont pas souvent entraîné l'arrêt du médicament à l'étude.

Tableau 1. Fréquence des événements indésirables (≥ 5 %) observés chez les patients dialysés

	Placebo (n = 470)	Chlorhydrate de Cinacalcet (n = 656)
Terme privilégié	%	%
Nausées	19	31
Vomissements	15	27
Diarrhées	20	21
Céphalées	17	16
Myalgie	14	15
Douleur abdominale	14	12
Infection des voies respiratoires supérieures	13	12
Étourdissements	8	10
Dyspnée	9	9
Douleur à un membre	10	9
Dyspepsie	8	8
Arthralgie	9	7
Fièvre	10	7
Fatigue	7	7
Hypertension	5	7
Hypotension	12	7
Œdème périphérique	7	7
Asthénie	4	7
Toux	7	6
Prurit	7	6
Anorexie	4	6
Thrombose de l'accès vasculaire	7	6
Douleur thoracique, non cardiaque	4	6
Infection de l'accès	4	5

La fréquence des événements indésirables graves (29 % contre 31 %) et des décès (2 % contre 3 %) était similaire dans les groupes chlorhydrate de cinacalcet et placebo.

Des convulsions ont été observées chez 1,4 % (13/910) des patients traités par chlorhydrate de cinacalcet et chez 0,7 % (5/641) des patients ayant reçu un placebo dans l'ensemble des essais contrôlés par placebo terminés.

Des convulsions ont été observées chez 1,2 % (8/656) des patients traités par chlorhydrate de cinacalcet et chez 0,4 % (2/470) des patients ayant reçu un placebo dans le cadre des 3 essais cliniques contrôlés par placebo menés à double insu auxquels ont participé des patients atteints de néphropathie chronique dialysés (voir la section **MISES EN GRADE ET PRÉCAUTIONS**).

Données obtenues de l'expérience accumulée avec chlorhydrate de cinacalcet au cours d'une période de 12 mois dans l'hyperparathyroïdie secondaire

Dans le cadre d'un essai de prolongation mené à double insu, 266 patients ayant participé à 2 essais pivots de phase III ont continué de recevoir chlorhydrate de cinacalcet ou un placebo durant 6 mois (durée totale du traitement : 12 mois). La fréquence et la nature des événements indésirables survenus au cours de cet essai ont été similaires dans les 2 groupes de traitement et comparables à celles observées lors des essais pivots de phase III.

Carcinome parathyroïdien et hyperparathyroïdie primaire

Au total, 160 patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire ou présentant un carcinome parathyroïdien ont participé à des essais cliniques sur chlorhydrate de cinacalcet durant une période pouvant atteindre 5,5 ans.

Le profil d'innocuité chlorhydrate de de cinacalcet chez ces populations de patients est généralement conforme à celui observé chez les patients atteints de néphropathie chronique dialysés. Les effets indésirables associés au médicament les plus couramment observés chez ces populations de patients ont été les nausées et les vomissements.

Des convulsions ont été observées chez 0,7 % (1/140) des patients traités par chlorhydrate de cinacalcet et chez 0 % (0/46) des patients ayant reçu un placebo dans les essais cliniques menés auprès de patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire ou d'un carcinome parathyroïdien (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Valeurs de laboratoire

Le taux de calcium sérique des patients traités par chlorhydrate de cinacalcet doit être surveillé (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Dans les 3 essais de phase III menés chez des patients atteints de néphropathie chronique dialysés, un taux de calcium sérique inférieur à 1,88 mmol/L a été constaté au moins 1 fois chez 29 % des patients qui ont reçu chlorhydrate de cinacalcet. Dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, menée à double insu et contrôlée par placebo, des patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire et de néphropathie chronique soumis à la dialyse ont reçu un traitement d'une durée allant jusqu'à 64 mois (durée médiane : chlorhydrate de cinacalcet, 21 mois; placebo, 17 mois); dans le groupe chlorhydrate de cinacalcet, un taux de calcium sérique inférieur à 1,88 mmol/L a été mesuré au moins 1 fois au cours des 6 premiers mois et de l'étude entière chez 21 % et 33 % des patients, respectivement.

Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament

D'autres événements indésirables ont été signalés après la commercialisation chlorhydrate de cinacalcet. Ils comprennent, sans toutefois s'y limiter, les troubles suivants (énumérés selon l'appareil ou le système) :

Troubles cardiaques	hypotension, aggravation de l'insuffisance cardiaque, prolongation de l'intervalle QT et arythmie ventriculaire secondaire à l'hypocalcémie
Troubles gastro-intestinaux	douleur abdominale haute, constipation
Troubles du système immunitaire	réactions d'hypersensibilité (y compris l'œdème de Quincke et l'urticaire), réaction d'hypersensibilité grave
Troubles métaboliques et de la nutrition	hypocalcémie (certains cas ayant connu une issue fatale), hyperkaliémie
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	dorsalgie, spasmes musculaires
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	éruption cutanée

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Effet Chlorhydrate de cinacalcet sur d'autres médicaments

Médicaments métabolisés par l'enzyme 2D6 du cytochrome P450 : Chlorhydrate de cinacalcet est un inhibiteur de l'enzyme CYP2D6. Il peut donc être nécessaire d'adapter la posologie de médicaments concomitants qui sont essentiellement métabolisés par l'enzyme CYP2D6 (p. ex. le métoprolol) particulièrement ceux qui ont un index thérapeutique étroit (p. ex. la flécaïnide, la vinblastine, la thioridazine et la plupart des antidépresseurs tricycliques).

Désipramine : L'administration concomitante de 90 mg Chlorhydrate de cinacalcet et de 50 mg de désipramine, un antidépresseur tricyclique essentiellement métabolisé par l'enzyme CYP2D6, a multiplié l'exposition à la désipramine par 3,6 environ chez les personnes dont le métabolisme par l'enzyme CYP2D6 est rapide.

Amitriptyline : L'administration concomitante de 25 mg ou de 100 mg chlorhydrate de Cinacalcet et de 50 mg d'amitriptyline, antidépresseur tricyclique métabolisé en partie par l'enzyme CYP2D6, a augmenté d'environ 20 % l'exposition à l'amitriptyline et à son métabolite actif, la nortriptyline, chez les personnes dont le métabolisme par l'enzyme CYP2D6 est rapide. Une réduction de la dose d'amitriptyline peut être nécessaire chez certains sujets traités concomitamment par cinacalcet.

Médicaments métabolisés par d'autres enzymes du groupe CYP

Selon des données obtenues *in vitro*, chlorhydrate de cinacalcet n'inhibe pas les autres enzymes du cytochrome P450 (CYP) aux concentrations cliniques, y compris les enzymes CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4. Les études *in vitro* indiquent que chlorhydrate de cinacalcet n'est pas un inducteur des enzymes CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4.

Midazolam : L'administration concomitante Chlorhydrate de cinacalcet (90 mg) et de midazolam administré par voie orale (2 mg), un substrat des enzymes CYP3A4 et CYP3A5, n'a entraîné aucune altération de la pharmacocinétique du midazolam. Ces données suggèrent que chlorhydrate de cinacalcet n'aurait aucun effet sur la pharmacocinétique des médicaments qui sont métabolisés par les enzymes CYP3A4 et CYP3A5 comme certains immunosuppresseurs dont la cyclosporine et le tacrolimus.

Warfarine : Chlorhydrate de cinacalcet n'altère ni la pharmacocinétique, ni la pharmacodynamie de la warfarine (mesurée par le temps de prothrombine et la concentration en facteur VII de la coagulation).

L'absence d'effet Chlorhydrate de Cinacalcet sur la pharmacocinétique des warfarines R et S et l'absence d'auto-induction à la suite de l'administration répétée indiquent que cinacalcet n'est pas un inducteur des enzymes CYP3A4, CYP1A2 ou CYP2C9 chez l'être humain.

Effet des autres médicaments sur cinacalcet

Chlorhydrate de cinacalcet est métabolisé par de multiples enzymes du cytochrome P450, principalement les enzymes CYP3A4 et CYP1A2, ce qui limite le risque de voir la concentration de cinacalcet augmenter sous l'effet d'autres médicaments.

Kétoconazole : Chlorhydrate de cinacalcet est métabolisé en partie par l'enzyme CYP3A4. L'administration concomitante de 200 mg 2 f.p.j. de kétoconazole, puissant inhibiteur de l'enzyme CYP3A4, a pratiquement fait doubler l'exposition au cinacalcet. Il peut donc être nécessaire d'ajuster la dose de cinacalcet si un patient commence ou interrompt un traitement au moyen d'un puissant inhibiteur de l'enzyme CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole, l'érythromycine et l'itraconazole) ou d'un puissant inducteur de cette enzyme (p. ex. la rifampicine et la phénytoïne).

Carbonate de calcium : L'administration concomitante de carbonate de calcium (dose unique de 1 500 mg) n'a pas influé sur la pharmacocinétique de cinacalcet.

Pantoprazole : L'administration concomitante de pantoprazole (80 mg tous les jours) n'a pas influé sur la pharmacocinétique chlorhydrate de cinacalcet.

Chlorhydrate de sevelamer : L'administration concomitante chlorhydrate de chlorhydrate de sevelamer (2 400 mg 3 f.p.j.) n'a pas influé sur la pharmacocinétique de cinacalcet.

Interactions médicament-aliment

Après l'administration orale de cinacalcet, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 6 heures environ. Lorsque le médicament est pris avec des aliments, sa biodisponibilité augmente d'environ 50 à 80 %. L'élévation de la concentration plasmatique ne dépend pas de la teneur en lipides du repas.

Interactions médicament-herbe médicinale

Les interactions avec les herbes médicinales n'ont pas été établies.

Effet du médicament sur les épreuves de laboratoire

L'effet du médicament sur les épreuves de laboratoire n'a pas été établi.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Chlorhydrate de cinacalcet se présente sous forme de comprimés oraux qui doivent être avalés entiers sans les fractionner. Les comprimés cinacalcet doivent être pris avec de la nourriture ou peu de temps après un repas (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Hyperparathyroïdie secondaire chez les patients atteints de néphropathie chronique dialysés

La dose de départ recommandée de cinacalcet est de 30 mg, 1 fois par jour par voie orale. La dose administrée devrait être ajustée toutes les 2 à 4 semaines, jusqu'à concurrence de 180 mg 1 fois par jour, pour atteindre le taux de PTH visé, à savoir 1,5 à 5 fois la limite supérieure de la normale.

Le taux de PTH des patients atteints de néphropathie chronique doit être évalué au moins 12 heures après l'administration de cinacalcet.

Durant toute la période où la dose est progressivement augmentée, le taux de calcium sérique doit être fréquemment surveillé. S'il passe sous la valeur minimale de la normale, il faut prendre les mesures nécessaires pour le faire remonter (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Le taux de calcium doit être corrigé en fonction de l'albumine, sinon il faut mesurer le taux de calcium ionisé.

Carcinome parathyroïdien et hyperparathyroïdie primaire

Chez les adultes, la dose de départ recommandée de Jamp Cinacalcet est de 30 mg 2 f.p.j.

La dose de cinacalcet doit faire l'objet d'un ajustement progressif toutes les 2 à 4 semaines pour passer de 30 mg 2 f.p.j. à 60 mg 2 f.p.j., et finalement à 90 mg 2 f.p.j. afin de réduire le taux de calcium sérique. Pour obtenir un complément d'information sur les doses plus élevées (90 mg 3 ou 4 f.p.j.), voir la section ESSAIS CLINIQUES : Carcinome parathyroïdien et hyperparathyroïdie primaire chez les patients pour qui la parathyroïdectomie n'est pas une option thérapeutique.

Populations particulières

Personnes âgées

L'âge n'altère pas la pharmacocinétique chlorhydrate de cinacalcet; aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes âgées.

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'altère pas la pharmacocinétique chlorhydrate de cinacalcet; aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes qui en sont atteintes.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique modérée ou grave (classification de Child-Pugh) augmente de 2 à 4 fois environ la concentration chlorhydrate de de cinacalcet. Chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou grave, les concentrations de PTH et de calcium sérique doivent être étroitement surveillées pendant la période où la dose de cinacalcet est progressivement augmentée.

SURDOSAGE

La dose unique quotidienne a été progressivement portée à 300 mg chez des patients dialysés sans produire d'effets néfastes. Un surdosage cinacalcet (de chlorhydrate de cinacalcet) peut entraîner une hypocalcémie. Le cas échéant, on surveillera les patients pour repérer d'éventuels signes et symptômes d'hypocalcémie, et on prendra les mesures nécessaires pour corriger leur taux de calcium sérique (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Comme chlorhydrate de cinacalcet a une grande affinité de liaison pour les protéines, l'hémodialyse ne constitue pas un traitement efficace du surdosage de ce médicament.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'hyperparathyroïdie secondaire est une maladie évolutive qui survient chez des patients atteints d'une néphropathie chronique et se manifeste par une augmentation du taux d'hormone parathyroïdienne (PTH) et des troubles du métabolisme du calcium et du phosphore. L'augmentation de la PTH stimule l'activité ostéoclastique, ce qui entraîne une résorption de l'os cortical et une fibrose de la moelle osseuse. Le récepteur sensible au calcium, situé à la surface des cellules principales de la glande parathyroïde, est le principal régulateur de la sécrétion de PTH. Le chlorhydrate de cinacalcet abaisse directement le taux de PTH en augmentant la sensibilité au calcium extracellulaire de ce récepteur. La réduction de la PTH s'accompagne d'une diminution du taux de calcium sérique.

Pharmacodynamie

La réduction du taux de PTH intacte est fonction de la concentration de cinacalcet. Le nadir du taux de PTH intacte survient environ 2 à 6 heures après l'administration du médicament, ce qui correspond à la C_{max} de celui-ci. Une fois l'état d'équilibre atteint, la concentration de calcium sérique reste constante durant l'intervalle posologique.

Pharmacocinétique

Absorption et distribution

Après l'administration orale de cinacalcet, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 6 heures environ. La biodisponibilité absolue du cinacalcet est environ 25 %. Lorsque le médicament est pris avec des aliments, sa biodisponibilité augmente d'environ 50 à 80 %. L'élévation de la concentration plasmatique ne dépend pas de la teneur en lipides du repas.

Après l'absorption, la concentration de cinacalcet diminue selon un schéma biphasique. La demi-vie initiale du médicament est d'environ 6 heures et sa demi-vie terminale, de 30 à 40 heures. La concentration à l'état d'équilibre du médicament est atteinte en 7 jours, et l'accumulation médicamenteuse est minime. L'ASC et la C_{max} du cinacalcet augmentent de façon linéaire selon la dose unique quotidienne comprise dans la plage posologique allant de 30 à 180 mg. La pharmacocinétique du cinacalcet ne varie pas avec le temps. Son volume de distribution est élevé (environ 1 000 L), ce qui témoigne d'une distribution importante. Le cinacalcet se distribue faiblement aux globules rouges et se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion d'environ 97 %.

Métabolisme et excrétion

Le cinacalcet est métabolisé par de multiples enzymes, principalement les enzymes CYP3A4 et CYP1A2. Ses principaux métabolites circulants sont inactifs. Après administration d'une dose

radiomarquée de 75 mg à des volontaires en bonne santé, le cinacalcet a été rapidement et intensément métabolisé par oxydation suivie d'une conjugaison. Ses métabolites radiomarqués ont été éliminés principalement par la voie rénale. Environ 80 % de la dose a été retrouvée dans l'urine, et 15 % dans les fèces.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

La pharmacocinétique chlorhydrate de cinacalcet est similaire chez tous les patients, qu'ils soient âgés de plus ou de moins de 65 ans. Aucun ajustement de la dose en fonction de l'âge n'est nécessaire.

Enfants

La pharmacocinétique chlorhydrate de cinacalcet n'a pas été étudiée chez les patients âgés de moins de 18 ans (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Insuffisance hépatique

Une insuffisance hépatique légère n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique chlorhydrate de cinacalcet. Par comparaison avec des sujets dotés d'une fonction hépatique normale, l'ASC moyenne du cinacalcet était environ 2 fois plus élevée chez les sujets présentant une insuffisance hépatique modérée, et 4 fois plus élevée chez ceux ayant une insuffisance hépatique grave (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Comme la dose est progressivement augmentée en fonction de paramètres d'innocuité et d'efficacité appliqués à chaque patient, il n'est pas nécessaire de prévoir d'ajustement supplémentaire en cas d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Le profil pharmacocinétique chlorhydrate de cinacalcet chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère, modérée ou grave ainsi que chez les patients traités par hémodialyse ou dialyse péritonéale est comparable à celui observé chez les volontaires en bonne santé. Il est donc inutile d'ajuster la dose selon la fonction rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C. Conserver en lieu sûr hors de la portée et de la vue des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Jamp Cinacalcet comprimés de 30 mg sont, biconvexes, les comprimés de couleur vert jaunâtre de forme ovale pelliculés, embossés avec '479' sur un côté et plaine de l'autre côté, disponibles en bouteille de 30 et 100 comprimés.

Jamp Cinacalcet comprimés de 60 mg, sont, biconvexes, les comprimés de couleur vert jaunâtre de forme ovale pelliculés, embossés avec '480' sur un côté et plaine de l'autre côté, disponibles en bouteille de 30 et 100 comprimés.

Jamp Cinacalcet comprimés de 90 mg, sont, biconvexes, les comprimés de couleur vert jaunâtre de forme ovale pelliculés, embossés avec '481' sur un côté et plaine de l'autre côté, disponibles en bouteille de 30 et 100 comprimés.

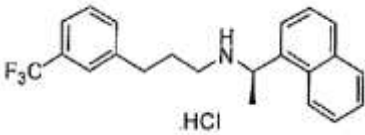
Composition

Comprimés de Jamp Cinacalcet contient les ingrédients non médicinaux suivants :

Crospovidone, FD & C bleu # 2, Hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, dioxyde de titane, triacétine et oxyde de fer jaune.

PARTIE II : INFORMACIÓN CIENTÍFICA

Substance pharmaceutique

Dénomination commune	chlorhydrate de cinacalcet
Nom chimique	chlorhydrate de N-[1-(R)-(1-naphthyl)éthyl]-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-aminopropane
Poids moléculaire	C ₂₂ H ₂₂ F ₃ N. HCl 393,87 g/mole (HCl Sal))
Formule développée	
Propriétés physicochimiques	
Aspect physique	Poudre cristalline blanc à blanc cassé
Solubilité :	Légèrement soluble dans l'eau et l'acétonitrile; grandement soluble dans le méthanol, l'éthanol, le dichlorure de méthane et le chloroforme; très légèrement soluble dans l'hexane; modérément soluble dans l'alcool isopropylique
pH	4.91
pKa	7.73
Coefficient de partition (octanol :eau)	1.16
Point de fusion	181°C

ESSAIS CLINIQUES

comparative de biodisponibilité

A, aveuglé, à deux traitements, deux périodes randomisée, deux-séquence, dose unique, croisement étude de bioéquivalence de chlorhydrate de cinacalcet Comprimés de 90 mg (par Jubilant Generics Ltd, Inde) avec le Pr Sensipar (chlorhydrate de cinacalcet) comprimés 90 mg (par Amgen Canada Inc.) a été réalisée suite à une dose de 1 x 90 mg en cinquante-deux (52) hommes volontaires sains à jeun. Obtenu les résultats de l'étude sont les suivantes.

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ
[Table des études à dose unique]

cinacalcet (1 x 90 mg) Partir des données mesurées moyenne géométrique Arithmétique (CV%)				
paramètre	test*	Référence [#]	Ratio% du Les moyennes géométriques	90% Intervalle de confiance
C _{max} (ng / ml)	58.39 68.26 (59.04)	53.71 61.37 (54.33)	108.71	Not Applicable
AUC ₀₋₇₂ (ng* h / ml)	457.98 544.11 (68.49)	438.3499 519.95 (75.53)	104.48	95.73 - 114.02
T _{max} ^s (h)	5.250 (1.50 – 6.00)	5.250 (1.50 – 7.00)		
* : Chlorhydrate de cinacalcet 90 mg Comprimés [#] : Sensipar [chlorhydrate de cinacalcet] comprimés de 90 mg par Amgen Canada Inc. Mississauga, en Ontario, acheté au Canada ^s : Exprimé en la médiane (la gamme)				

Hyperparathyroïdie secondaire des patients atteints de néphropathie chronique dialysés

On a réalisé 3 essais cliniques, multicentriques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo chez des patients atteints de néphropathie chronique dialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire non maîtrisée (n = 1 136), chacun d'une durée de 6 mois. La population des patients comprenait des sujets dialysés depuis peu ou depuis longtemps, le temps depuis l'instauration de la dialyse s'étendant de 1 à 359 mois. Chlorhydrate de cinacalcet a été administré soit seul, soit en association avec des stérols de la vitamine D; 34 % des patients ne recevaient pas de stérols de la vitamine D au moment de leur recrutement pour participer à l'essai. La majorité (> 90 %) des patients prenaient un chélateur de phosphore. L'ajustement de la dose de ce dernier était autorisé pendant toute la durée de l'essai. Les doses de vitamine D n'ont été modifiées que si les patients présentaient une hypercalcémie, une hypocalcémie ou une hyperphosphatémie. Durant leur participation à l'essai, les patients ont continué à prendre les médicaments qui leur étaient prescrits, y compris des inhibiteurs calciques, des inhibiteurs de l'ECA, des bêta-bloquants, des hypoglycémisants et des hypolipémisants. La posologie de départ chlorhydrate de cinacalcet et du placebo était de 30 mg/jour. On a augmenté la dose toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à atteindre la posologie maximale de 180 mg 1 fois par jour, en vue d'obtenir un taux de PTH intacte compris entre 11 et 27,5 pmol/L (1,5 à 4 fois la limite supérieure de la normale). L'hyperparathyroïdie secondaire était d'intensité légère à grave (taux de PTH intacte compris entre 29,8 et 1 005,2 pmol/L); les concentrations moyennes de PTH intacte de départ (É.-T.) pour l'ensemble des 3 essais étaient de 78 (2,2) et 72 (2,0) pmol/L pour les groupes chlorhydrate de cinacalcet et placebo, respectivement. On a observé des réductions significatives du taux de PTH intacte, du produit calcium-phosphore (Ca x P), du taux de calcium et du taux de phosphore sériques chez les patients traités par chlorhydrate de cinacalcet, par rapport aux résultats obtenus chez les sujets prenant le placebo et recevant les soins d'usage courant. Les résultats des 3 essais étaient cohérents (voir le tableau 2). Les figures 1 et 2 illustrent la variation

moyenne des taux de PTH intacte et de Ca x P dans chaque groupe de traitement, pour l'ensemble de la population des essais pendant les 6 mois de traitement.

Tableau 2. Effets chlorhydrate de cinacalcet sur le taux de PTH intacte, le produit Ca x P, le taux de calcium et le taux de phosphore sériques au cours des essais de phase III d'une durée de 6 mois (patients dialysés)

		étude 1		étude 2		étude 3	
		Placebo (n=205)	Cinacalcet (n=205)	Placebo (n = 165)	Cinacalcet (n = 166)	Placebo (n = 101)	Cinacalcet (n = 294)
iPTH							
	Baseline (pmol/L)	69 (2.9)	67 (2.5)	67 (2.5)	69 (3.1)	88 (5.1)	90 (4.3)
	Phase d'évaluation (mmol / L)	74 (3.5)	41 (2.6)	73 (3.4)	38 (3.1)	90 (5.8)	56 (3.2)
	Changement pour cent	9.5 (2.8)	-38.4 (2.9)	8.7 (2.8)	-47.5 (2.8)	4.1 (3.4)	-40.3 (2.1)
	Patients atteignant Endpoint primaire (PTH ≤ 250 pg / ml; 27,5 pmol / L) (%)	4%	41%**	7%	46%**	6%	35%**
	Atteindre PTH patients ≥ 30% de réduction de la PTH (en%)	11%	61%**	12%	68%**	10%	59%**
	Patients atteignant PTH≤300 pg / ml; (33 pmol / L) (%)	9%	55%**	11%	56%**	9%	45%**
Ca x P							
	Baseline (m mol ² /L ²)	4.9 (0.09)	5 (0.09)	4.9 (0.01)	4.9 (0.01)	4.9 (0.11)	4.8 (0.08)
	Phase d'évaluation (mmo L ² / L ²)	4.8 (0.08)	4.2 (1.0)	4.8 (0.01)	4.0 (0.10)	4.7 (0.10)	4.0 (0.07)
	Changement pour cent	1.5 (1.8)	-13.0 (1.7)**	-0.7 (1.9)	-16.7 (2.1)**	-1.4 (2.4)	-12.8 (1.7)**
Calcium							
	Baseline (m mol/L)	2.48 (0.025)	2.45 (0.025)	2.48 (0.025)	2.5 (0.025)	2.5 (0.025)	2.45 (0.0125)
	Phase d'évaluation (mmo L ² / L ²)	2.48 (0.025)	2.3 (0.025)	2.48 (0.025)	2.3 (0.025)	2.5 (0.025)	2.28 (0.025)
	Changement pour cent	0.5 (0.3)	-6.3 (0.6)**	0.3 (0.4)	-7.5 (0.6)**	0.9 (0.5)	-6.5 (0.6)**
Phosphorus							
	Baseline (m mol ² /L ²)	2 (0.032)	2.02 (0.032)	2.03 (0.032)	1.97 (0.1)	1.97 (0.032)	1.97 (0.032)
	Phase d'évaluation (mmo L ² / L ²)	1.94 (0.032)	1.84 (0.032)	1.94 (0.1)	1.74 (0.032)	1.87 (0.032)	1.78 (0.032)
	Changement pour cent	1.1 (1.8)	-7.1 (1.7)**	-0.9 (1.9)	-9.9 (2.0)**	-2.2 (2.5)	-7.2 (1.6)*

* p < 0,05 ; ** p < 0,001 par rapport au placebo

Figure 1. Pourcentage moyen de variation de la PTH intacte (É.-T.) par rapport au départ (ensemble des essais de phase III)

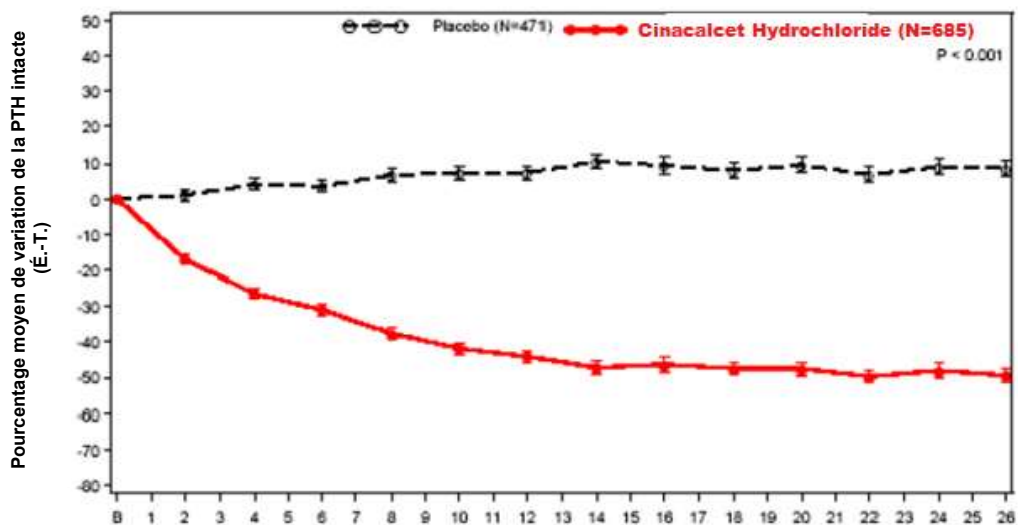
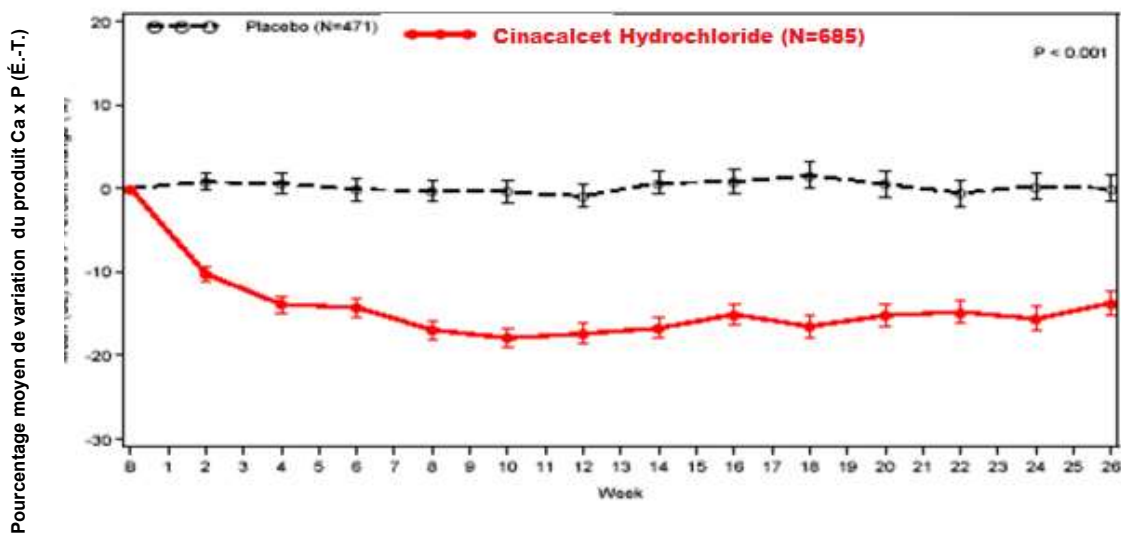


Figure 2. Pourcentage moyen de variation du produit Ca x P (É.-T.) par rapport au départ (ensemble des essais de phase III)



Les réductions du taux de PTH intacte et du produit Ca x P sont survenues dans les 2 semaines et se sont maintenues pendant les 12 mois de traitement. Chlorhydrate de cinacalcet a permis de faire diminuer le taux de PTH intacte et le produit Ca x P indépendamment de la gravité de la maladie (c.-à-d., le taux de départ de la PTH intacte) et de la durée ou du type de la dialyse (hémodialyse [HD] ou dialyse péritonéale [DP]) et de la prise de stérols de la vitamine D. Environ 60 % des patients atteints d’une hyperparathyroïdie secondaire légère (PTH intacte ≥ 33 à ≤ 55 pmol/L), modérée (PTH intacte > 55 à 88 pmol/L) ou grave (PTH intacte > 88 pmol/L) ont obtenu une diminution ≥ 30 % de leur taux de PTH intacte. Le traitement par chlorhydrate de cinacalcet a réduit le taux

de PTH intacte et le produit Ca x P indépendamment de la valeur des produits Ca x P antérieurs au traitement.

État de santé des os

Chez des patients présentant une néphropathie chronique atteints d'une hyperparathyroïdie secondaire non maîtrisée, une réduction du taux de PTH a été associée à des effets favorables sur la phosphatase alcaline osseuse, le téléopéptide N (N-Tx), le renouvellement osseux, la fibrose osseuse et l'incidence des fractures osseuses.

Cardiovasculaire

Une étude clinique à répartition aléatoire, contrôlée par placebo et menée à double insu auprès de 3 883 patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire et de néphropathie chronique soumis à la dialyse a permis de comparer les effets chlorhydrate de cinacalcet et d'un placebo sur la réduction du risque de mortalité toutes causes confondues et d'événements cardiovasculaires. L'étude n'a pas atteint son objectif principal qui consistait à démontrer une réduction du risque de mortalité toutes causes confondues ou d'événements cardiovasculaires, y compris l'infarctus du myocarde, l'hospitalisation pour une angine de poitrine instable, l'insuffisance cardiaque et les troubles vasculaires périphériques (rapport des risques instantanés de 0,93; IC à 95 % : de 0,85 à 1,02; $p = 0,112$)¹⁹.

Carcinome parathyroïdien et hyperparathyroïdie primaire chez les patients pour qui la parathyroïdectomie n'est pas une option thérapeutique

En tout, 46 patients ont participé à l'essai clinique qui appuie les indications du médicament chez les patients présentant un carcinome parathyroïdien (29 patients) ou atteints d'hyperparathyroïdie primaire pour qui l'intervention a échoué ou était contre-indiquée (17 patients), c'est-à-dire les patients pour qui la parathyroïdectomie n'est pas une option thérapeutique. Ces patients ont reçu le traitement durant une période maximale de 3 ans. La durée moyenne du suivi était de 328 jours pour les patients présentant un carcinome parathyroïdien et de 347 jours pour les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire. La fourchette des doses chlorhydrate de cinacalcet administrées était comprise entre 30 mg 2 f.p.j. et 90 mg 4 f.p.j. (13 patients ont reçu la dose de 90 mg 4 f.p.j.). Le paramètre d'évaluation principal dans le cadre de cet essai était la réduction du calcium sérique de ≥ 1 mg/dL (0,25 mmol/L). Au total, 18 des 29 patients (62 %) présentant un carcinome parathyroïdien et 15 des 17 patients (88 %) atteints d'hyperparathyroïdie primaire ont présenté une réduction de calcium sérique ≥ 1 mg/dL (0,25 mmol/L). Chez les patients présentant un carcinome parathyroïdien, le taux moyen de calcium sérique est passé de 14,1 mg/dL au départ à 12,4 mg/dL (3,5 mmol/L à 3,1 mmol/L) à la fin de la phase d'ajustement posologique (durée maximale de 16 semaines). Chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire, le taux de calcium sérique est passé de 12,7 mg/dL au départ à 10,4 mg/dL (3,2 mmol/L à 2,6 mmol/L) à la fin de la phase d'ajustement posologique (durée maximale de 16 semaines).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études précliniques

Des études qui portaient sur un modèle de rat présentant une insuffisance rénale chronique (par une néphrectomie aux 5/6) ont évalué les effets d'un traitement par chlorhydrate de cinacalcet sur l'hyperplasie des glandes parathyroïdes. Le traitement au chlorhydrate de cinacalcet a ramené le taux de PTH intacte et la prolifération des cellules parathyroïdiennes à des valeurs comparables à celles observées chez des animaux non néphrectomisés traités par le véhicule. Cette observation démontre que le chlorhydrate de cinacalcet a empêché l'apparition d'une hyperparathyroïdie secondaire.

RÉFÉRENCES

1. Bilezikian, J. P. « Management of acute hypercalcemia », *N Engl J Med*, vol. 326, 1992, p. 1196-1203.
2. Block, G. et F. K. Port. « Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease », *Semin Dial*, vol. 16, n° 2, 2003, p. 140-147.
3. Block, G. A., T. E. Hulbert-Shearon, N. W. Levin et F. K. Port. « Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients : A national study », *Am J Kidney Dis*. vol 31, 1998, p.607-617.
4. Block, G. A., K. J. Martin, A. L. M. de Francisco et coll. « Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis », *N Engl J Med*, vol. 350, n° 15, 2004, p. 1516-1525.
5. Block, G. A. et F. K. Port. « Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients : Recommendations for a change in management », *Am J Kidney Dis*, vol. 35, 2000, p. 1226-1237.
6. Coburn, J. W. et H. M. Maung. « Calcimimetic agents and the calcium-sensing receptor », *Curr Opin Nephrol Hypertens*, vol. 9, n° 2, 2000, p. 123-132.
7. de Boer, I. H., I. Gorodetskaya, B. Young, C. Y. Hsu et G. M. Chertow. « The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease », *J Am Soc Nephrol*, vol. 13, n° 11, 2002, p. 2762-2769.
8. Drueke, T. B. « The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure », *Kidney Int*, vol 48, n° 1, 1995, p. 259-272.
9. Ganesh, S. K., A. G. Stack, N. W. Levin, T. Hulbert-Shearon et F. K. Port. « Association of elevated serum PO₄, Ca x P product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients », *J Am Soc Nephrol*, vol. 12, 2001, p.2131-2138.
10. Goodman, W. G. « Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism », *Kidney Int*, vol. 59, n° 3, 2001, p. 1187-1201.
11. Jones, C. A., G. M. McQuillan, J. W. Kusek et coll. « Serum creatinine levels in the US population : third National Health and Nutrition Examination Survey », *Am J Kidney Dis*, vol. 32, 1998, p. 992-999.
12. Nemeth, E. F. et S. A. Bennett. « Tricking the parathyroid gland with novel calcimimetic agents » *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 13, n°8, 1998, p. 1923-1925.
13. Peacock, M., J. P. Bilezikian, P. S. Klassen et coll. « Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 90, n° 1, 2005, p. 135-141.
14. Quarles, L. D. « Extracellular calcium-sensing receptors in the parathyroid gland, kidney, and other tissues », *Curr Opin Nephrol Hypertens*, vol. 12, n°4, juillet 2003, p. 349-355.
15. Rostand, S. G. et T. B. Drueke. « Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular

- disease in chronic renal failure », *Kidney Int*, vol. 56, 1999, p. 383-392.
16. Silverberg, S. J., M. R. Rubin, C. Faiman et coll. « Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 92, n° 10, 2007, p. 3803-3808.
 17. Slatopolsky, E., A. Brown et A. Dusso. « Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism », *Kidney Intl*, vol. 56, 1999, p. S14-S19.
 18. Spasovski, G. B., A. R. J. Bervoets, G. J. S. Behets et coll. « Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis », *Nephrol Dial Transplan*, vol. 18, 2003, p. 1159-1166.
 19. Les investigateurs de l'étude EVOLVE. « Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis », *N Engl J Med*, vol. 367, 2012, p. 2482-2494.
 20. United States Renal Data System. USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2002.
 21. Monographie de produit ^{Pr}Sensipar 30 mg, 60 mg et 90 mg (contrôle de la présentation No. 194491, date de révision : 8 août 2016)
 22. Monographie de produit pour le Pr Cinacalcet 30 mg, 60 mg et 90 mg (numéro de contrôle de la présentation 188594, date de révision: 8 août 2016).

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE
CONSOmmATEUR**

Pr Jamp Cinacalcet

Cinacalcet Comprimés

30 mg, 60 mg, 90 mg Cinacalcet (chlorhydrate de cinacalcet)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « Monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Jamp Cinacalcet et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de Jamp Cinacalcet. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament?

Jamp Cinacalcet est utilisé dans les cas suivants :

- pour traiter l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients atteints de néphropathie chronique qui sont dialysés;
- pour réduire le taux élevé de calcium dans le sang (hypercalcémie) chez les patients atteints d'un cancer parathyroïdien;
- pour réduire le taux élevé de calcium dans le sang (hypercalcémie) chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire qui ne peuvent pas subir l'ablation d'une ou de plusieurs glandes parathyroïdes.

Comment agit-il?

L'être humain possède quatre petites glandes dans le cou, derrière la glande thyroïde, que l'on appelle les glandes parathyroïdes. Ces glandes fabriquent une hormone, appelée hormone parathyroïdienne (PTH). En temps normal, la PTH veille à ce que vous ayez juste assez de calcium et de phosphore dans le sang pour permettre à vos os, à votre cœur, à vos muscles, à vos nerfs et vos vaisseaux sanguins de bien fonctionner.

Hyperparathyroïdie secondaire

Si vos reins fonctionnent correctement, la PTH maintient les taux de calcium et de phosphore à des niveaux normaux en faisant entrer dans les os et sortir de ceux-ci la bonne quantité de calcium et de phosphore. La maladie rénale (néphropathie) chronique peut entraîner un état pathologique appelé l'hyperparathyroïdie secondaire.

Si vos reins ne fonctionnent pas correctement, l'équilibre entre le calcium et le phosphore présents dans l'organisme est perturbé, et les glandes parathyroïdes libèrent trop de PTH dans le corps, ce qui peut provoquer une maladie osseuse, constituer un facteur de risque de maladie cardiaque et entraîner une calcification anormale des vaisseaux sanguins et d'autres

parties du corps. Jamp Cinacalcet corrige l'hyperparathyroïdie secondaire en abaissant la PTH. Ceci maintient les taux de calcium et de phosphore à des niveaux adéquats.

Carcinome parathyroïdien/Hyperparathyroïdie primaire

L'hyperparathyroïdie primaire est causée par l'augmentation du volume et de l'activité d'une ou de plusieurs glandes parathyroïdes, parfois en raison d'un cancer de la glande parathyroïde. Dans les cas d'hyperparathyroïdie primaire, les glandes parathyroïdes sécrètent trop de PTH dans l'organisme et le taux de calcium dans le sang devient élevé. Jamp Cinacalcet permet de réduire le taux de PTH en signifiant aux glandes parathyroïdes d'arrêter de sécréter trop de PTH dans le sang, ce qui permet de réduire le taux de calcium dans le sang.

Quand ne doit-il pas être utilisé?

Vous ne devez pas prendre Jamp Cinacalcet si vous êtes hypersensible (allergique) à l'un des ingrédients du comprimé.

Quel est l'ingrédient médicamenteux?

Le chlorhydrate de cinacalcet.

Quels sont les ingrédients non médicamenteux important?

Crospovidone, FD & C bleu # 2, Hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, povidone, dioxyde de titane, triacétine et oxyde de fer jaune.

Quelles sont les présentations disponibles?

Le Jamp Cinacalcet est disponible sous forme de comprimés verts jaunâtres emballés dans une bouteille de 30 et 100 comprimés. Chaque comprimé contient 30 mg, 60 mg et 90 mg de chlorhydrate de cinacalcet.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser Jamp Cinacalcet, prévenez votre médecin ou votre pharmacien si :

1. vous avez ou avez déjà eu des convulsions; le risque de convulsions est plus important chez les personnes qui en ont déjà eues;
2. vous avez ou avez déjà eu des troubles cardiaques (faible tension artérielle ou aggravation d'une insuffisance cardiaque);
3. vous avez ou avez déjà eu des problèmes de foie;
4. vos taux sanguins de calcium sont trop bas;
5. vous êtes enceinte, vous allaitez ou vous avez l'intention de concevoir ou d'allaiter un enfant.

Un faible taux de calcium peut modifier votre rythme cardiaque. Pendant votre traitement par Jamp Cinacalcet, dites-le à votre médecin si vos battements cardiaques sont inhabituellement rapides ou forts, si vous avez un trouble du rythme cardiaque ou si vous prenez des médicaments connus pour causer un trouble du rythme cardiaque.

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

Jamp Cinacalcet n'est pas recommandé chez les patients atteints de maladie rénale chronique qui ne sont pas dialysés.

Jamp Cinacalcet ne doit pas être administré aux enfants. Le décès d'un adolescent qui avait un très faible taux de calcium sanguin (hypocalcémie) a été signalé lors d'un essai clinique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veillez dire à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment d'autres médicaments, même sans ordonnance.

Les médicaments suivants sont susceptibles d'interagir avec Jamp Cinacalcet : le kétoconazole, l'érythromycine, l'itraconazole, le métoprolol, la flécaïnone, la vinblastine, la thioridazine, la rifampicine, la phénytoïne ou des médicaments tels que des antidépresseurs tricycliques (désipramine et amitriptyline).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est important de prendre Jamp Cinacalcet exactement comme votre médecin vous l'a dit. Le médecin vous indiquera la quantité de médicament à prendre. Votre médecin vous prescrira des examens sanguins à intervalles réguliers pour mesurer votre réponse à Jamp Cinacalcet, et il se peut qu'il augmente ou diminue votre dose en fonction de vos taux de PTH, de calcium et de phosphate.

Dose habituelle pour un adulte :

Si vous êtes atteint d'hyperparathyroïdie secondaire, la dose de départ habituelle de Jamp Cinacalcet est de 1 comprimé de 30 mg 1 fois par jour.

Si vous êtes atteint d'un cancer parathyroïdien ou d'hyperparathyroïdie primaire, la dose de départ habituelle de Jamp Cinacalcet est de 1 comprimé de 30 mg 2 fois par jour.

Jamp Cinacalcet se prend 1 fois par jour avec de la nourriture ou immédiatement après un repas. Les comprimés cinacalcet doivent être avalés entiers et ne doivent pas être fractionnés. Il est préférable de les prendre tous les jours à la même heure.

Surdosage :

Prévenez votre médecin ou communiquez avec votre centre antipoison régional immédiatement si vous pensez avoir pris une quantité de Jamp Cinacalcet supérieure à la dose recommandée.

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose de Jamp Cinacalcet, ne prenez pas une double dose pour compenser votre oubli. Contentez-vous d'une dose normale la fois suivante.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tous les médicaments entraînent des effets secondaires.

Si vous présentez l'un des effets secondaires suivants pendant que vous prenez Jamp Cinacalcet, prévenez-en immédiatement votre médecin.

- Nausées et vomissements. Ce sont les effets indésirables associés au traitement par Jamp Cinacalcet les plus fréquemment observés. Les nausées et les vomissements peuvent rendre difficile la prise des médicaments.
- Diarrhées, douleurs musculaires et douleurs au dos. Ces effets indésirables sont aussi couramment signalés.
- Éruptions cutanées ou hypersensibilité (réactions allergiques). Des cas d'éruptions cutanées ont été fréquemment signalés, alors que les cas d'hypersensibilité (réactions allergiques) ont été rarement signalés.
- De l'urticaire a été signalée dans de très rares cas.
- Une enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou à respirer (œdème de Quincke) a aussi été signalée dans de très rares cas.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consulter le médecin ou le pharmacien		Cesser la prise du médicament et appeler le médecin ou le pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Diarrhée Hypocalcémie (faible taux de calcium) (symptômes possibles : battements cardiaques inhabituellement rapides ou forts, engourdissements et picotement autour de la bouche, douleurs ou crampes musculaires, convulsions)	√		√
Peu fréquent	Convulsions Réactions d'hypersensibilité ou allergiques (symptômes possibles :			√ √

IMPORTANT : VEUILLEZ LIRE ATTENTIVEMENT

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Consulter le médecin ou le pharmacien		Cesser la prise du médicament et appeler le médecin ou le pharmacien
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Très rare	<p>éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, difficulté à respirer, enflure du visage, de la langue ou de la gorge)</p> <p>Faible tension artérielle (symptômes possibles : étourdissements, sensation de tête légère, sensation de fatigue)</p> <p>Aggravation de l'insuffisance cardiaque (symptômes possibles : difficulté à respirer accrue, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, sensation de fatigue accrue)</p> <p>Edème de Quincke (enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge)</p> <p>Réactions d'hypersensibilité ou allergiques graves (symptômes possibles : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, difficulté à respirer ou à avaler, enflure du visage, de la langue ou de la gorge)</p>		<p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p> <p>✓</p>

Cinacalcet communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Jamp Cinacalcet comprimés de chlorhydrate magasin à la température ambiante (15°C et 30°C). Conserver en lieu sûr hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

S'il vous plaît consulter votre médecin ou votre pharmacien pour toute question ou préoccupation que vous pourriez avoir concernant votre état.

Ce dépliant a été préparé par :

Distributeur:
 JAMP Pharma Corporation
 1310 rue Nobel
 Boucherville, Québec
 J4B 5H3

Date de Préparation: le 21 janvier 2019

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet secondaire inattendu ressenti après avoir pris Jamp