

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SANDOZ CINACALCET

comprimés de cinacalcet

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

Agent calcimimétique

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, Qc, Canada
J4B 1E6

Date de révision :
9 décembre 2019

Numéro de contrôle : 234104

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	4
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	15
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
ESSAIS CLINIQUES	18
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
RÉFÉRENCES	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	26

PrSANDOZ CINACALCET

(chlorhydrate de cinacalcet)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Les ingrédients non médicamenteux
orale	Comprimés/30 mg, 60 mg, 90 mg	Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscopolyvidone, polyvidone, silice colloïdal anhydre, stéarate de magnésium et vert Opadry II (alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 2, macrogol, oxyde de fer jaune et talc).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Sandoz Cinacalcet (chlorhydrate de cinacalcet) est indiqué dans le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients atteints de néphropathie chronique dialysés.

Le chlorhydrate de 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.

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

Sandoz 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.

Gériatrie (> 65 ans)

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

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de cinacalcet chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Sandoz Cinacalcet n'est pas indiqué chez les enfants (voir MISES EN GARDE ET

PRÉCAUTIONS, Endocrinien et métabolisme, Hypocalcémie et Populations particulières, Pédiatrie).

CONTRE-INDICATIONS

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

Le traitement par Sandoz Cinacalcet ne doit pas être administré aux patients dont la calcémie (corrignée en fonction de l'albumine) se situe sous la limite inférieure de la normale.

Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicamenteux, voir 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 Sandoz Cinacalcet, il faut réduire la dose de Sandoz Cinacalcet et/ou de stéroïdes de la vitamine D ou interrompre le traitement.

Carcinogénèse et Mutagenèse

L'administration du 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 carcinogénèse lié au chlorhydrate de cinacalcet. Une réduction de l'incidence des adénomes thyroïdiens à cellules C a été observée chez des rats traités par le chlorhydrate de cinacalcet.

Les résultats enregistrés en soumettant le 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 le 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 du 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 le chlorhydrate de cinacalcet, une hypotension a été observée chez 7 % des patients ayant reçu le chlorhydrate de cinacalcet et chez 12 % de ceux ayant reçu un placebo, et une insuffisance cardiaque a été notée chez 2% des patients ayant reçu du 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 le chlorhydrate de cinacalcet (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien et métabolisme, Hypocalcémie).

Endocrinien et 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 le chlorhydrate de cinacalcet, y compris des patients pédiatriques. Sandoz Cinacalcet n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie).

Étant donné que le chlorhydrate de cinacalcet réduit le calcium sérique, il convient de surveiller de près l'apparition éventuelle d'une hypocalcémie (voir 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 le 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 ou abaisser le taux de calcium sérique.

Le traitement par Sandoz 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 stéroïdes 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 Sandoz Cinacalcet ou cesser de l'administrer (voir 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 du 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 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.

Sandoz 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 le 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 du chlorhydrate de cinacalcet.

Hépatique

Le taux plasmatique de chlorhydrate 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 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 3883 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 le chlorhydrate de cinacalcet.

Neurologique

Convulsions

Dans des essais cliniques, des convulsions (principalement généralisées ou de type grand mal) ont été observées chez 1,4 % (43/3049) des patients traités par le 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 Sandoz 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/reproduction

Altération de la fécondité

Le 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 du chlorhydrate de cinacalcet chez la femme enceinte. Le 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 fœtal a été remarquée chez le rat à des doses ayant entraîné une hypocalcémie grave chez la mère. Il a été démontré que le chlorhydrate de cinacalcet traversait la barrière placentaire chez le lapin. Bien que les études menées sur des animaux n'aient révélé aucun indice de tératogénicité, Sandoz 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 le chlorhydrate de cinacalcet est excrété dans le lait humain. Des études menées sur le rat ont montré que le 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 de Sandoz Cinacalcet devra être prise en tenant compte de l'importance de Sandoz Cinacalcet pour la mère.

Pédiatrie (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de cinacalcet chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. Sandoz Cinacalcet n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques. Le décès d'un patient qui avait une hypocalcémie grave a été signalé dans le cadre d'un essai clinique portant sur des patients pédiatriques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Endocrinien et métabolisme, Hypocalcémie).

Gériatrie (> 65 ans) : Sur les 1136 patients recrutés dans le cadre du programme clinique de phase III sur le 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 du chlorhydrate de cinacalcet selon que les patients étaient âgés de plus ou de moins de 65 ans (voir 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 Sandoz Cinacalcet, et le taux de parathormone intacte, 1

à 4 semaines après l'instauration du traitement ou toute modification de la posologie de Sandoz 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 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 le chlorhydrate de cinacalcet n'altère pas la relation entre la PTH intacte et la PTH bioactive.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

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. Le chlorhydrate de cinacalcet s'est révélé sûr et généralement bien toléré.

Hypocalcémie

Étant donné que le chlorhydrate de cinacalcet réduit le taux de calcium sérique, il convient de surveiller de près l'apparition éventuelle d'une hypocalcémie (voir 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 ou abaisser le taux de calcium sérique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables à un médicament déterminés 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 à 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, 1126 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 six 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 le 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

Terme préféré	Placebo (n= 470) (%)	Chlorhydrate de cinacalcet n= 656 (%)
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 le 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 MISES EN GRADE ET PRÉCAUTIONS).

Données obtenues de l'expérience accumulée avec du 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 du 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 le chlorhydrate de cinacalcet durant une période pouvant atteindre 5,5 ans.

Le profil d'innocuité du chlorhydrate 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 le 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Valeurs de laboratoire

Le taux de calcium sérique des patients traités par le chlorhydrate de cinacalcet doit être surveillé (voir 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 du 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 au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

D'autres événements indésirables ont été signalés après la commercialisation du 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, dépôts de pyrophosphate de calcium (pseudogoutte)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :	éruption cutanée

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Effet du chlorhydrate de cinacalcet sur d'autres médicaments

Médicaments métabolisés par l'enzyme 2D6 du cytochrome P450 : le 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 de 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 du 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 concomitairement par Sandoz Cinacalcet.

Médicaments métabolisés par d'autres enzymes du groupe CYP

Selon des données obtenues *in vitro*, le 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 le chlorhydrate de cinacalcet n'est pas un inducteur des enzymes CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4.

Midazolam : L'administration concomitante de 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 le 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 : Le 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 du 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 le chlorhydrate de cinacalcet n'est pas un inducteur des enzymes CYP3A4, CYP1A2 ou CYP2C9 chez l'être humain.

Effet des autres médicaments sur le chlorhydrate de cinacalcet

Le 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 : Le 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 du chlorhydrate 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 1500 mg) n'a pas influé sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de cinacalcet.

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

Chlorhydrate de sevelamer : L'administration concomitante de chlorhydrate de sevelamer (2400 mg 3 f.p.j.) n'a pas influé sur la pharmacocinétique du chlorhydrate de cinacalcet.

Interactions médicament-aliment

Après l'administration orale du chlorhydrate de cinacalcet, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 6 heures environ. Lorsque le chlorhydrate de cinacalcet 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.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Sandoz Cinacalcet (chlorhydrate de cinacalcet) peut être administré seul ou en association avec des stéroïdes de la vitamine D et/ou des chélateurs de phosphore

Sandoz Cinacalcet (chlorhydrate de cinacalcet) se présente sous forme de comprimés oraux qui doivent être avalés entiers et ne doivent pas être croqués, écrasés ni fractionnés. Les comprimés Sandoz Cinacalcet doivent être pris avec de la nourriture ou peu de temps après un repas (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Hyperparathyroïdie secondaire chez les patients atteints de néphropathie chronique dialysés

La dose de départ recommandée de Sandoz 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 Sandoz Cinacalcet.

Si le taux de calcium sérique est faible, il doit être corrigé avant l'instauration du traitement (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques, Hypocalcémie).

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 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 Sandoz Cinacalcet est de 30 mg 2 f.p.j.

La dose de Sandoz 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 ESSAIS CLINIQUES : Carcinome parathyroïdien et hyperparathyroïdie primaire chez les patients pour qui la parathyroïdectomie n'est pas une option thérapeutique.

Populations particulières

Gériatrie

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

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'altère pas la pharmacocinétique de Sandoz Cinacalcet; aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les personnes.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique modérée ou grave (classification de Child-Pugh) augmente de 2 à 4 fois environ la concentration de Sandoz 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 Sandoz 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 à Sandoz 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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.

Pharmacodynamique

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 chlorhydrate de cinacalcet, la

concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 6 heures environ. La biodisponibilité absolue du cinacalcet est environ 25 %. Lorsque le chlorhydrate de cinacalcet 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 du 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 1000 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

Gériatrie : La pharmacocinétique du 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.

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

Insuffisance hépatique : Une insuffisance hépatique légère n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique du 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 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 du 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 entre 15 °C et 30 °C. Conserver en lieu sûr hors de la portée et de la vue des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés Sandoz Cinacalcet (chlorhydrate de cinacalcet) sont composés de chlorhydrate de cinacalcet et des ingrédients non-médicinaux suivants : amidon pré-gélatinisé, cellulose microcristalline, crospolyvidone, polyvidone, silice colloïdal anhydre, stéarate de magnésium et vert Opadry II (alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 2, macrogol, oxyde de fer jaune et talc).

Les comprimés Sandoz Cinacalcet de 30 mg sont de couleur vert, de forme ovale et biconvexe. Ils portent l'inscription « C9CC » sur une face et l'inscription « 30 » sur l'autre face, et sont emballés en bouteille de 30 comprimés.

Les comprimés Sandoz Cinacalcet de 60 mg sont de couleur vert, de forme ovale et biconvexe. Ils portent l'inscription « C9CC » sur une face et l'inscription « 60 » sur l'autre face, et sont emballés en bouteille de 30 comprimés.

Les comprimés Sandoz Cinacalcet de 90 mg sont de couleur vert, de forme ovale et biconvexe. Ils portent l'inscription « C9CC » sur une face et l'inscription « 90 » sur l'autre face, et sont emballés en bouteille de 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

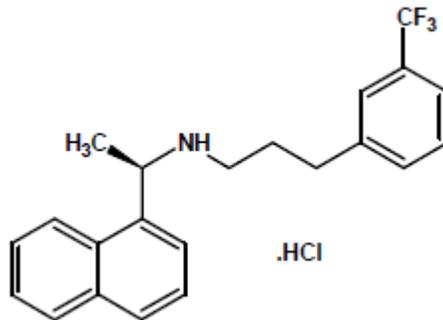
Substance pharmaceutique

Nom propre : chlorhydrate de cinacalcet

Nom chimique : chlorhydrate de N-[1-(R)-(1-naphthyl)éthyl]-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-aminopropane

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{22}H_{22}F_3N \cdot HCl$; 393,9 g/mol (chlorhydrate), 357,4 g/mol (base libre)

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

Aspect physique :	Poudre cristalline blanc à blanc cassé
Solubilité :	Légèrement soluble dans l'eau; soluble dans le méthanol 95%
pH:	5,16
pKa :	5,22
Coefficient de partition (octanol : water) :	1,8

ESSAIS CLINIQUES

Études comparatives de biodisponibilité

Une étude de biodisponibilité croisée comparative, à dose unique, sur deux périodes, à deux traitements, a été menée auprès de 41 volontaires humains adultes de sexe masculin (20) et de sexe féminin (21) en bonne santé, à jeun, afin de comparer Sandoz Cinacalcet (chlorhydrate de cinacalcet, Sandoz Canada Inc.) en comprimés à 90 mg avec Sensipar (chlorhydrate de cinacalcet, Amgen Canada Inc.) en comprimés à 90 mg.

Cinacalcet (1 x 90 mg) De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test*	Référence†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
AUC ₀₋₇₂ (ng·h/mL)	277,939 325,548 (55,4)	270,001 311,503 (54,0)	102,9	94,5 - 112,1
C _{max} (ng/mL)	25,537 30,628 (60,0)	23,726 27,595 (50,5)	107,6	96,2 - 120,4
T _{max} § (h)	5,53 (2,00 – 12,00)	5,50 (2,00 – 12,00)		
T _{1/2} ε (h)	12,20 (31,7)	17,14 (28,3)		

* Cinacalcet (sous forme de chlorhydrate) comprimé pelliculé à 90 mg (manufacturé pour Sandoz Canada).

† Sensipar comprimés pelliculés à 90 mg (manufacturés par Amgen Inc., USA pour Amgen Canada Inc. et achetés au Canada)

§ Exprimé sous forme de médiane (intervalle).

ε Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV %).

Hyperparathyroïdie secondaire des patients atteints de néphropathie chronique dialysés

Trois essais cliniques, multicentriques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo, d'une durée de 6 mois chacun, ont été menés auprès de patients atteints de néphropathie chronique dialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire non maîtrisée (n = 1136). 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. Le chlorhydrate de cinacalcet a été administré soit seul, soit en association avec des stéroïdes de la vitamine D; 34 % des patients ne recevaient pas de stéroïdes 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 hypoglycémifiants et des hypolipémiants. La posologie de départ du chlorhydrate de cinacalcet et du placebo était de 30 mg/jour. La dose a été augmentée 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 1005,2 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. 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 ont été observées chez les patients traités par le 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 du 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)

		Essai 1		Essai 2		Essai 3	
		Placebo (n = 205)	Chlorhydrate de cinacalcet (n = 205)	Placebo (n = 165)	Chlorhydrate de cinacalcet (n = 166)	Placebo (n = 101)	Chlorhydrate de cinacalcet (n = 294)
PTH intacte	Valeur de départ (pmol/L)	69 (2,9)	67 (2,5)	67 (2,5)	69 (3,1)	88 (5,1)	90 (4,3)
	Phase d'évaluation (pmol/L)	74 (3,5)	41 (2,6)	73 (3,4)	38 (3,1)	90 (5,8)	56 (3,2)
	Pourcentage de variation	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 le principal critère d'évaluation (PTH intacte ≤ 250 pg/mL ; 27,5 pmol/L) (%)	4 %	41 %**	7 %	46 %**	6 %	35 %**
	Patients obtenant ≥ 30 % de réduction de la PTH intacte (%)	11 %	61 %**	12 %	68 %**	10 %	59 %**
	Patients obtenant une PTH intacte ≤ 300 pg/mL; (33 pmol/L) (%)	9 %	55 %**	11 %	56 %**	9 %	45 %**
Ca x P	Valeur de départ (mmol 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 (mmol 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)
	Pourcentage de variation	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	Valeur de départ (mmol/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 (mmol/L)	2,48 (0,025)	2,3 (0,025)	2,48 (0,025)	2,3 (0,025)	2,5 (0,025)	2,28 (0,025)
	Pourcentage de variation	0,5 (0,3)	-6,3 (0,6)**	0,3 (0,4)	-7,5 (0,6)**	0,9 (0,5)	-6,5 (0,6)**
Phosphore	Valeur de départ (mmol/L)	2 (0,032)	2,03 (0,032)	2 (0,032)	1,97 (0,1)	1,97 (0,032)	1,97 (0,032)
	Phase d'évaluation (mmol/L)	1,94 (0,032)	1,84 (0,032)	1,94 (0,1)	1,74 (0,032)	1,87 (0,032)	1,78 (0,032)
	Pourcentage de variation	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)

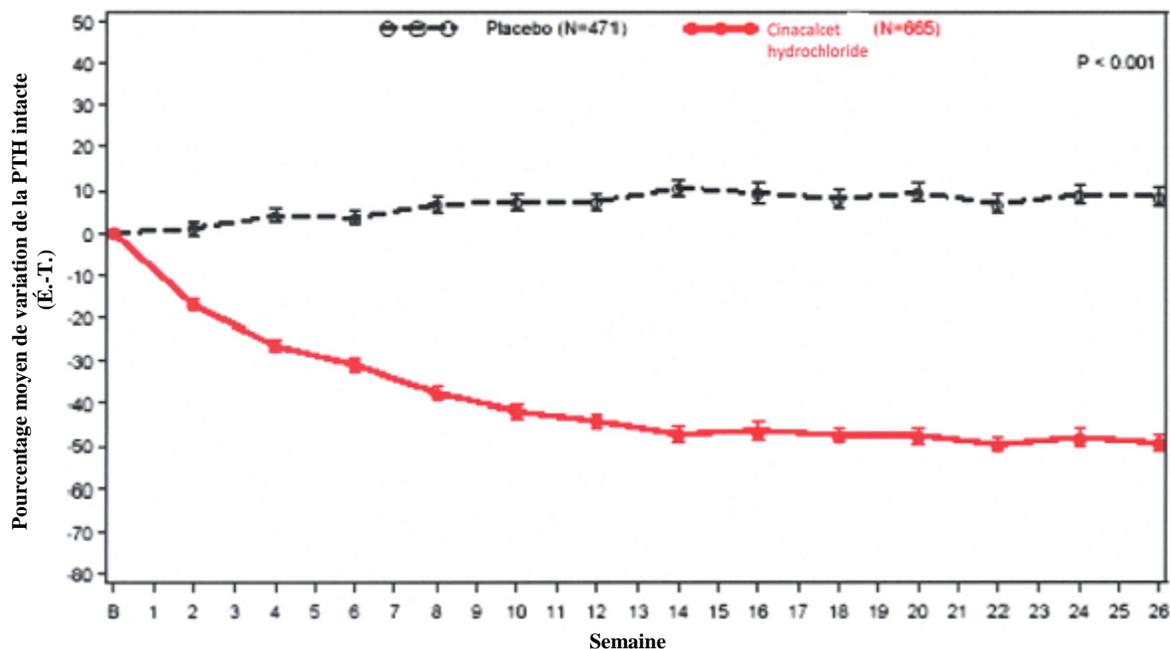
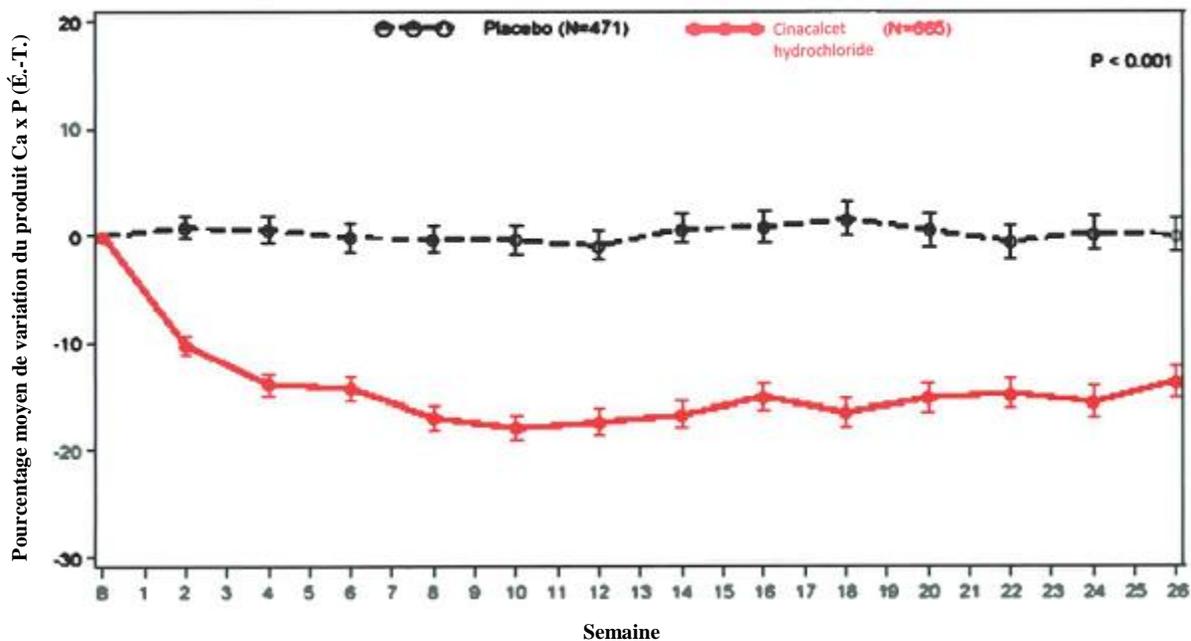


Figure 2. Pourcentage moyen de variation du produit Ca x P (É.-T.) par rapport au départ (ensemble des essais de phase III)



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. Le 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 stéroïdes 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 télépeptide 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 3883 patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire et de néphropathie chronique soumis à la dialyse a permis de comparer les effets du 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 de 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 le 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 JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med.* 326:1196-1203 1992.
2. Block G, Port FK. Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial.* 16(2):140-7 2003.
3. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis.* 31:607-617 1998.
4. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, et al. Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis. *N Engl J Med* 350;15:1516-1525, 2004.
5. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis.* 35:1226-1237 2000.
6. Coburn JW, Maung HM. Calcimimetic agents and the calcium-sensing receptor. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 9(2):123-32 2000.
7. de Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CY, Chertow GM. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol.* 13(11):2762-9 2002.
8. Drueke TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int.* 48(1):259-72 1995.
9. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association of elevated serum PO₄, Ca x P product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol.* 12:2131-2138 2001.
10. Goodman WG. Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int.* 59(3):1187-1201 2001.
11. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998;32:992-999.
12. Nemeth EF, Bennett SA. Tricking the parathyroid gland with novel calcimimetic agents. *Nephrology Dialysis Transplantation.* 13(8):1923-1925 1998.
13. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(1):135-141, 2005.
14. Quarles LD. Extracellular calcium-sensing receptors in the parathyroid gland, kidney, and other tissues. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* Jul;12(4):349-55 2003.
15. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int.* 56:383-392 1999.
16. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol*

- Metab.92(10):3803-3808, 2007.
17. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Intl.* 56:S14-S19 1999.
 18. Spasovski GB, Bervoets ARJ, Behets GJS, et al. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrol Dial Transplan.* 18:1159-1166, 2003.
 19. The EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med.* 367:2482-2494, 2012.
 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. Amgen Canada Inc., Monographie de produit, PrSENSIPAR[®], Numéro de contrôle : 230496, Date de révision: 11 octobre 2019.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Sandoz Cinacalcet Comprimés de cinacalcet

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

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Sandoz Cinacalcet est utilisé :

- 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.

Les effets de ce médicament :

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 à 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. Sandoz 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. Sandoz 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.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

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

Vous ne devez pas prendre Sandoz Cinacalcet si le taux de calcium dans votre sang est en dessous des valeurs normales.

L'ingrédient médicamenteux est :

Le chlorhydrate de cinacalcet.

Les ingrédients non médicinaux importants sont :

Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscopolyvidone, polyvidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium et vert Opadry II (alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 2, macrogol, oxyde de fer jaune et talc).

Les formes posologiques sont :

Sandoz Cinacalcet se présente en bouteilles de 30 petits comprimés verts. Chaque comprimé contient 30, 60 ou 90 mg de cinacalcet (comme chlorhydrate de cinacalcet).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser Sandoz Cinacalcet 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 Sandoz 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.

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

Sandoz 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 Sandoz Cinacalcet : le kétoconazole, l'érythromycine, l'itraconazole, le métoprolol, la flécaïnide, la vinblastine, la thioridazine, la rifampicine, la phénytoïne ou des médicaments tels que des antidépresseurs tricycliques (le désipramine et l'amitriptyline).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est important de prendre Sandoz 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 Sandoz 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 adulte :

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

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

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

Sandoz Cinacalcet peut être pris seul ou en association avec des stérols de la vitamine D et/ou des chélateurs de phosphore.

Surdose :

Prévenez votre médecin ou communiquez avec votre centre

antipoison régional immédiatement si vous pensez avoir pris une quantité de Sandoz 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 Sandoz Cinacalcet, ne prenez pas une double dose pour compenser votre oubli. Contentez-vous d'une dose normale la fois suivante.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Tous les médicaments entraînent des effets secondaires.

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

- Nausées et vomissements. Ce sont les effets indésirables associés au traitement par Sandoz 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 (oedème de Quincke) a aussi été signalée dans de très rares cas.
- Douleurs dans les articulations (pseudogoutte).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	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 : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, difficulté à respirer, enflure du visage, de la langue ou de la gorge)		√ √

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Très rare	Faible tension artérielle (symptômes possibles : étourdissements, sensation de tête légère, sensation de fatigue)		√
	Aggravation de l'insuffisance cardiaque (symptômes possibles : difficulté à respirer accrue, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, sensation de fatigue accrue)		√
	Cedème de Quincke (enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge)		√
	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)		√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Sandoz Cinacalcet, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés Sandoz Cinacalcet à la température ambiante (entre 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

Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Cinacalcet, vous pouvez :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du promoteur (<https://www.sandoz.ca/fr>), ou en téléphonant le 1-800-361-3062.

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :
110 Rue de Lauzon
Boucherville, (QC), Canada
J4B 1E6

ou par courriel à :
medinfo@sandoz.com

Ce feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Dernière révision : 9 décembre 2019