

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}**MAR-CINACALCET**

Comprimés de Cinacalcet

30 mg, 60 mg, 90 mg de Cinacalcet (sous forme Chlorhydrate de Cinacalcet)

Agent calcimimétique

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2 Gurdwara Road, Suite #112,
Ottawa ON K2E 1A2

Date de revision:
09 décembre, 2019

Numéro de contrôle de soumission: 234094

Table des matières

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS PROFESSIONNELLES 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
LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE.....	14
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	16
PARTIE II: L'INFORMATION SCIENTIFIQUE	17
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
LES ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	23
RÉFÉRENCES.....	24
PARTIE III: L'INFORMATION DES CONSOMMATEURS	26

MAR-CINACALCET
Comprimés de Cinacalcet

30 mg, 60 mg, 90 mg de Cinacalcet (sous forme Chlorhydrate de Cinacalcet)

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS PROFESSIONNELLES DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/force	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents
Orale	Comprimé /30 mg, 60 mg, 90 mg	<i>Pour une liste complète des ingrédients non médicinaux, voir la section formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

MAR-CINACALCET (chlorhydrate de cinacalcet) est indiqué pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire (HPT) chez les patients atteints de Maladie Rénale Chronique (CKD) de la réception de la dialyse.

MAR-CINACALCET contrôle les niveaux d'hormones parathyroïdiennes, le calcium et les niveaux de phosphore, et le sérum calcium-phosphoreux produit (Ca x P), chez les patients atteints de CKD recevant une dialyse.

MAR-CINACALCET est indiqué pour la réduction de l'hypercalcémie chez les patients atteints de carcinome parathyroïdien.

MAR-CINACALCET est indiqué pour la réduction de l'hypercalcémie cliniquement significative, telle que définie par les directives de traitement pertinentes, chez les patients atteints de HPT primaire pour lesquels parathyroïdectomie n'est pas cliniquement approprié ou est contre-indiqué.

Gériatrie (>65 ans d'âge)

Dans l'ensemble, aucune différence en termes de sécurité et de l'efficacité de MAR-CINACALCET ont été observés chez les patients de plus ou de moins de 65 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations Particulières, Gériatrie et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Pédiatrie (<18 ans d'âge)

L'innocuité et l'efficacité de MAR-CINACALCET chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. MAR-CINACALCET est pas indiqué pour l'utilisation chez les patients pédiatriques (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, système Endocrinien et Métabolisme, de l'Hypocalcémie et de Populations Particulières, Pédiatrie**).

CONTRE-INDICATIONS

MAR-CINACALCET (chlorhydrate de cinacalcet) est contre-indiqué chez les patients souffrant d'hypersensibilité à l'une des composantes de ce produit.

Le traitement par MAR-CINACALCET (chlorhydrate de cinacalcet) ne doit pas être administré aux patients dont la calcémie (corrigée en fonction de l'albumine) se situe sous la limite inférieure de la normale.

Pour une liste complète des ingrédients non médicinaux, voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Général

La maladie osseuse Adynamic peut se développer si les niveaux d'hormone parathyroïdienne intacte (iPTH) sont supprimés au-dessous de 11,0 pmol/L. Si les niveaux de iPTH diminuent au-dessous de 11,0 pmol/L chez les patients recevant une dialyse traitée avec MAR-CINACALCET, la dose de MAR-CINACALCET et/ou de stérols de vitamine D devrait être réduite ou la thérapie discontinuée.

Cancérogénicité et Mutagenèse

Le chlorhydrate de Cinacalcet, administré par voie orale pendant 104 semaines, n'a montré aucune évidence de potentiel cancérogène chez les souris et les rats. Les doses administrées aux souris et aux rats ont provoqué une exposition systémique totale (AUCs) 2 fois les expositions observées chez l'homme. La nature, l'incidence et la distribution des tumeurs chez les rats et les souris des deux sexes n'ont pas indiqué de cancérogénicité induite par le chlorhydrate de Cinacalcet. On a observé une diminution de l'incidence des adénomes des cellules C de la thyroïde chez des rats traités avec du chlorhydrate de Cinacalcet.

Le chlorhydrate de Cinacalcet a été négatif dans l'essai d'Ames, le dosage des aberrations chromosomiques, l'essai de mutation avant de l'ovaire de hamster chinois HGPR1 et dans le test du micronoyau de la souris. Ces tests indiquent que le chlorhydrate de Cinacalcet n'a pas de toxicité génétique, soit en ce qui concerne les dommages à l'ADN, y compris les mutations géniques, les dommages chromosomiques à grande échelle, les recombinaisons ou les changements numériques.

Cardiovasculaires

Hypotension et/ou aggravation de l'insuffisance cardiaque

Dans la surveillance de la sécurité post-commercialisation, des cas particuliers d'hypotension et/ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ont été signalés chez des patients souffrant d'une déficience cardiaque, dans laquelle une relation causale avec le chlorhydrate de Cinacalcet ne pouvait pas être complètement exclue et peuvent être médiés par des réductions des niveaux sériques de calcium. Les données sur les essais cliniques ont montré une hypotension chez 7% des patients traités au chlorhydrate de Cinacalcet, 12% des patients traités par placebo, et l'insuffisance cardiaque s'est produite chez 2% des patients recevant du chlorhydrate de Cinacalcet ou du placebo.

Allongement du QT et arythmies ventriculaires

Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire secondaire à une hypocalcémie ont été rapportés chez des patients traités par le Chlorhydrate de Cinacalcet. (voir **MISES EN**

GARDE ET PRÉCAUTIONS, système Endocrinien et Métabolisme, Hypocalcémie).

Endocrinien et Métabolisme

Hypocalcémie

Des événements potentiellement mortels et des résultats fatals associés à la hypocalcémie ont été signalés chez des patients traités avec du chlorhydrate de Cinacalcet, y compris des patients pédiatriques. MAR-CINACALCET n'est pas indiqué pour une utilisation chez les patients pédiatriques (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Populations Particulières, Pédiatrie**).

MAR-CINACALCET abaisse le calcium sérique et, par conséquent, les patients doivent être surveillés avec soin pour la présence de hypocalcémie (voir surveillance et tests de laboratoire). Les manifestations potentielles de hypocalcémie comprennent les paresthésie, les douleurs, les crampes, les tétanie et les convulsions. Les diminutions du calcium sérique peuvent aussi prolonger l'intervalle QT, entraînant potentiellement une arythmie ventriculaire. Des cas d'allongement du QT et d'arythmie ventriculaire secondaire à hypocalcémie ont été signalés chez des patients traités avec du chlorhydrate de Cinacalcet. La prudence est de mise en présence d'autres facteurs de risque de la 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 MAR-CINACALCET ne doit pas être entrepris chez les patients atteints d'IRC recevant une dialyse si le calcium sérique est de $< 2,1$ mmol/L. Si le calcium sérique tombe au-dessous de 2,1 mmol/l, mais reste au-dessus de 1,88 mmol/l ou si des symptômes de hypocalcémie se produisent, des liants phosphate contenant du calcium et/ou des stérols de vitamine D peuvent être utilisés pour augmenter le calcium sérique. Si la hypocalcémie ou les symptômes d'une arythmie prolongée/ventriculaire persistent, réduisez la dose ou cessez l'administration de MAR-CINACALCET (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Chez les patients de CKD recevant une dialyse administrée par le chlorhydrate de Cinacalcet, 29% des patients avaient au moins une valeur sérique de calcium inférieure à 1,88 mmol/L. Dans une étude randomisée, à double insu, contrôlée contre placebo chez les patients atteints de HPT secondaire et de CKD recevant une dialyse, dans laquelle les patients ont été traités pendant une période pouvant aller jusqu'à 64 mois (la durée médiane du traitement était de 21 mois dans le groupe de chlorhydrate de Cinacalcet et de 17 mois dans le groupe placebo), 21% et 33% des patients du chlorhydrate de Cinacalcet avaient au moins un calcium sérique inférieur à 1,88 mmol/L dans les 6 premiers mois et dans l'ensemble, respectivement (voir effets indésirables). Dans cet essai, 1,1% des patients du groupe de chlorhydrate de Cinacalcet et 0,1% dans le groupe placebo ont cessé définitivement d'étudier le médicament en raison de la hypocalcémie.

MAR-CINACALCET n'est pas indiqué pour les patients de CKD ne recevant pas de dialyse. Des études expérimentales ont montré que les patients de CKD traités au chlorhydrate de Cinacalcet qui ne recevaient pas de dialyse présentaient un risque accru de hypocalcémie (concentrations sériques de calcium $< 2,1$ mmol/L) comparativement aux patients atteints CKD traités par le chlorhydrate de Cinacalcet recevant dialyse, qui peut être due à des niveaux inférieurs de calcium de base et/ou la présence de la fonction résiduelle de rein.

Niveaux de testostérone

Les niveaux de testostérone sont souvent inférieurs à la fourchette normale chez les patients atteints de la maladie rénale de stade final. Dans une étude clinique des patients de CKD recevant la dialyse, les taux de testostérone libre ont diminué d'une médiane de 31,3% chez les patients traités au chlorhydrate de Cinacalcet et de 16,3% chez les patients traités par placebo après 6 mois de traitement. L'importance clinique de ces réductions dans la testostérone sérique est inconnue. Une extension d'étiquette ouverte de cette étude n'a montré aucune autre réduction des concentrations libres et totales de testostérone sur une période de 3 ans chez les patients traités au chlorhydrate de Cinacalcet.

Hépatique

En raison du potentiel de 2-à 4 fois plus élevé des niveaux plasmatiques de MAR-CINACALCET, les patients souffrant d'une déficience hépatique modérée à grave doivent être surveillés de près lors de l'initiation du traitement (voir **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Malignes

Dans le cadre d'une étude clinique randomisée, à double insu et contrôlée contre placebo, de 3 883 CKD patients ayant reçu une dialyse, des manifestations néoplasiques ont été signalées chez 2,9 et 2,5 patients par 100 patients-années dans les groupes de traitement du chlorhydrate de Cinacalcet et du placebo, respectivement. Des événements néoplasiques graves ont été signalés chez 2,0 et 1,8 patients par 100 années-patients, respectivement dans les groupes de chlorhydrate de Cinacalcet et de traitement par placebo. Des événements néoplasiques mortels ont été signalés chez 0,6 patients par 100 patient-années pour les deux groupes. Une relation causale avec le chlorhydrate de Cinacalcet n'a pas été établie.

Neurologiques

Saisies

Dans les études cliniques, des convulsions (principalement généralisées ou toniques-clones) ont été observées chez 1,4% (43/3049) des patients traités au chlorhydrate de Cinacalcet et 0,7% (5/687) des patients traités par placebo. Bien que la base de la différence signalée dans le taux de saisie n'est pas claire, le seuil des saisies est abaissé par des réductions significatives des niveaux de calcium sérique. Par conséquent, les concentrations sériques de calcium devraient être surveillées de près chez les patients recevant des MAR-CINACALCET, particulièrement chez les patients ayant des antécédents de troubles épileptiques.

Effet sur la capacité de conduire et d'utiliser des machines

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

Fonction sexuelle/Reproduction

Altération de la fertilité

MAR-CINACALCET n'a eu aucun effet sur la fertilité dans les études animales.

Populations spéciales

Femmes enceintes

Il n'y a pas d'études sur l'utilisation des MAR-CINACALCET chez les femmes enceintes. Le chlorhydrate de Cinacalcet n'est pas tératogène chez les lapins lorsqu'on lui donne une dose de 0,4 fois, sur une zone sous la courbe (AUC), la dose maximale humaine pour les HPT secondaires (180 mg une fois par jour). Il n'y a eu aucun effet sur la fertilité chez les mâles ou les femelles à des expositions jusqu'à 4 fois une dose humaine de 180 mg/jour. Chez les rats gravides, il y a eu une légère diminution du poids corporel et de la consommation alimentaire à la dose la plus élevée. La dose non tératogène chez les rats était de 4,4 fois, sur une base de SSC, la dose maximale pour les patients ayant un HPT secondaire (180 mg une fois par jour). On a observé une diminution du poids foetal chez les rats à des doses où les barrages avaient des hypocalcémie sévères. MAR-CINACALCET a été montré pour traverser la barrière placentaire chez les lapins. Bien que les études sur les animaux n'aient montré aucune preuve de tératogène, les MAR-CINACALCET devraient être utilisées pendant la grossesse seulement si l'avantage potentiel justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Femmes allaitantes

On ne sait pas si la MAR-CINACALCET est excrétée dans le lait maternel. Des études sur des rats ont montré que le chlorhydrate de Cinacalcet est excrété dans le lait avec un rapport lait/plasma élevé. Il faudrait décider s'il faut cesser d'allaiter ou interrompre l'ccccc, en tenant compte de l'importance de la MAR-CINACALCET à la mère.

Pédiatrie (<18 ans d'âge)

L'innocuité et l'efficacité des MAR-CINACALCET chez les patients pédiatriques n'ont pas été établies. MAR-CINACALCET n'est pas indiqué pour une utilisation chez les patients pédiatriques. Un résultat fatal a été rapporté dans un patient d'essai clinique pédiatrique avec des hypocalcémie sévères (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, endocrinien et métabolisme, hypocalcémie**).

Gériatrie (>65 ans d'âge)

De la 1136 patients inscrits dans le Chlorhydrate de Cinacalcet clinique de phase 3 du programme, 26% ont plus de (>) 65 ans, tandis que 9% ont plus de (>) 75 ans. Dans l'ensemble, aucune différence quant à l'innocuité et l'efficacité du Chlorhydrate de Cinacalcet ont été observés chez les patients de plus ou de moins de 65 ans d'âge (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Surveillance et tests de laboratoire

Patients atteints de CKD et de hyperparathyroïdie secondaire

Le calcium sérique doit être mesuré en 1 semaine et les iPTH doivent être mesurés 1 à 4 semaines après l'initiation ou l'ajustement de la dose de MAR-CINACALCET. Une fois que les doses d'entretien ont été établies, le calcium sérique et le phosphore sérique doivent être mesurés approximativement mensuellement et PTH (iPTH) tous les 1 à 3 mois (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). La PTH intacte (iPTH) ou la PTH bio-active (biPTH) peuvent être utilisées pour mesurer les niveaux de PTH plasmatique. Le traitement par MAR-CINACALCET ne modifie pas la relation entre iPTH et biPTH.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des réactions indésirables des médicaments

Des études ont été menées chez des patients atteints de hyperparathyroïdie secondaire (HPT) et de maladies rénales chroniques (CKD) recevant une dialyse, un carcinome parathyroïdien ou un HPT primaire. MAR-CINACALCET (chlorhydrate de cinacalcet) était sûr et généralement bien toléré.

Hypocalcémie

MAR-CINACALCET abaisse le calcium sérique et, par conséquent, les patients doivent être surveillés avec soin pour la présence de hypocalcémie (voir surveillance et tests de laboratoire). Les manifestations potentielles de hypocalcémie comprennent les paresthésie, les douleurs, les crampes, les tétanie et les convulsions. Les diminutions du calcium sérique peuvent aussi prolonger l'intervalle QT, entraînant potentiellement une arythmie ventriculaire. Des cas d'allongement du QT et d'arythmie ventriculaire secondaire à hypocalcémie ont été signalés chez des patients traités par MAR-CINACALCET. La prudence est de mise en présence d' autres facteurs de risque de la 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 la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Essais cliniques réactions indésirables des médicaments

Étant donné que les essais cliniques sont effectués dans des conditions très précises, les taux de réaction indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables des essais cliniques sont utiles pour identifier les effets indésirables liés aux médicaments et pour obtenir des taux approximatifs.

Hyperparathyroïdie secondaire chez les patients atteints de CKD recevant une dialyse

Dans trois essais cliniques à double insu contrôlés contre placebo, 1126 patients de CKD recevant une dialyse ont reçu un médicament d'étude (656 chlorhydrate de Cinacalcet, 470 placebo) pendant une période d'au plus six mois. Les événements indésirables signalés pendant les études étaient typiques pour la population de patients dialysés. Les événements indésirables les plus fréquemment signalés (incidence d'au moins 5% dans le groupe traité au chlorhydrate de cinacalcet) sont présentés dans le

tableau 1. Les événements les plus fréquemment signalés dans le groupe de chlorhydrate de Cinacalcet étaient les nausées et les vomissements qui étaient généralement légers à modérés dans la sévérité, bref dans la durée, et rarement conduit à l'abandon du médicament d'étude.

Tableau 1. Incidence indésirable des événements ($\geq 5\%$) chez les patients recevant une dialyse

Terme préférentiel	Placebo	Chlorhydrate de Cinacalcet
	(n = 470) %	(n = 656) %
La nausée	19	31
Vomissements	15	27
La diarrhée	20	21
Les maux de tête	17	16
Myalgie	14	15
Douleur Abdominale	14	12
Infection des Voies Respiratoires Supérieures	13	12
Des étourdissements	8	10
La dyspnée	9	9
La Douleur Du Membre	10	9
La dyspepsie	8	8
Arthralgie	9	7
La fièvre	10	7
La Fatigue	7	7
L'Hypertension	5	7
L'Hypotension	12	7
Œdème Périphérique	7	7
L'asthénie	4	7
La toux	7	6
Le prurit	7	6
L'anorexie	4	6
La Thrombose de l'accès Vasculaire	7	6
La Douleur Thoracique non cardiaque	4	6
L'Accès de l'infection	4	5

L'incidence des événements indésirables graves (29% contre 31%) et des décès (2% vs 3%) était semblable chez les groupes de Cinacalcet et de placebo, respectivement.

Des convulsions ont été observées chez 1,4% (13/910) des patients traités au chlorhydrate de Cinacalcet et 0,7% (5/641) des patients traités par placebo dans tous les essais contrôlés par placebo.

Des convulsions ont été observées chez 1,2% (8/656) des patients traités au chlorhydrate de Cinacalcet et 0,4% (2/470) des patients traités par placebo dans les trois essais cliniques à double insu contrôlés contre placebo chez des patients atteints de CKD recevant une dialyse (voir **MISES EN GARDE** et **PRÉCAUTIONS**).

12 mois d'expérience avec le chlorhydrate de Cinacalcet dans les hyperparathyroïdie secondaires

266 patients des deux études de phase 3 pivots ont continué à recevoir le chlorhydrate de Cinacalcet ou le traitement par placebo dans une étude de prolongation à double insu de 6 mois

(durée totale de traitement de 12 mois). L'incidence et la nature des effets indésirables de cette étude étaient semblables dans les deux groupes de traitement, et comparables à celles observées dans les études de phase 3 de pivot.

Carcinome parathyroïdien et hyperparathyroïdie primaire (HPT)

160 patients atteints d'HPT primaire ou de carcinome parathyroïde ont participé à des essais cliniques d'hydrochlorure de Cinacalcet avec exposition jusqu'à 5,5 ans.

Le profil de sécurité du chlorhydrate de Cinacalcet dans ces populations de patients est généralement compatible avec celui observé chez les patients atteints de CKD recevant une dialyse. Les réactions indésirables les plus fréquentes dans ces populations de patients étaient les nausées et les vomissements.

Des convulsions ont été observées chez 0,7% (1/140) des patients traités au chlorhydrate de Cinacalcet et 0% (0/46) des patients traités par placebo dans les essais cliniques chez des patients atteints d'un carcinome HPT ou parathyroïdien (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS**).

Valeurs de laboratoire

Les concentrations sériques de calcium doivent être surveillées chez les patients recevant des MAR-CINACALCET (voir **MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE et ADMINISTRATION**). Dans les trois études de phase 3 chez des patients atteints d'une dialyse recevant une CKD, 29% des patients recevant du chlorhydrate de Cinacalcet avaient au moins une valeur sérique de calcium < 1,88 mmol/L. Dans une étude randomisée, à double insu, contrôlée contre placebo chez les patients atteints de HPT secondaire et de CKD recevant une dialyse, dans laquelle les patients ont été traités pendant une période pouvant aller jusqu'à 64 mois (la durée médiane du traitement était de 21 mois dans le groupe de chlorhydrate de Cinacalcet et de 17 mois dans (le groupe placebo), 21% et 33% des patients du chlorhydrate de Cinacalcet avaient au moins un calcium sérique inférieur à 1,88 mmol/L dans les 6 premiers mois et dans l'ensemble, respectivement.

Réactions indésirables après le marché

D'autres effets indésirables ont été identifiés au cours de l'utilisation post-commercialisation de MAR-CINACALCET. Ces événements indésirables comprennent, mais ne sont pas limités à, les éléments suivants (énumérés par le système de carrosserie):

Troubles cardiaques:	hypotension, aggravation de l'insuffisance cardiaque, allongement du QT et arythmie ventriculaire secondaire à hypocalcémie
Troubles gastro-intestinaux:	douleur abdominale supérieure, constipation
Troubles du système immunitaire:	réactions d'hypersensibilité (y compris angio-œdème et urticaire), réaction d'hypersensibilité

Métabolisme et troubles nutritionnels: hypocalcémie (certains cas avec des résultats mortels), hyperkaliémie

Musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs: dorsalgie, spasmes musculaires, dus conjoints pyrophosphate de calcium (pseudogoutte)

Troubles cutanés et sous-cutané: éruption

LES INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions Médicament-Médicament

Effet de MAR-CINACALCET sur d'autres drogues

Les médicaments métabolisés par CYP450 2D6: MAR-CINACALCET (chlorhydrate de cinacalcet) est un inhibiteur de la CYP2D6. Par conséquent, les ajustements de dose des médicaments concomitants qui sont principalement métabolisés par CYP2D6 (par exemple, Metoprolol) et en particulier ceux avec un indice thérapeutique étroit (par exemple, flécaïnide, vinblastine, thioridazine et les antidépresseurs les plus tricycliques) peuvent être requis.

Désipramine: administration simultanée de 90 mg de MAR-CINACALCET avec 50 mg de désipramine, un antidépresseur tricyclique métabolisé principalement par la CYP2D6, a augmenté l'exposition désipramine d'environ 3,6 fois chez les métaboliseurs extensifs CYP2D6.

Amitriptyline: administration simultanée de 25 mg ou de 100 mg de MAR-CINACALCET avec 50 mg d'Amitriptyline, un antidépresseur tricyclique métabolisé en partie par la CYP2D6, une exposition accrue à l'amitriptyline et à son métabolite actif Nortriptyline d'environ 20% dans de vastes métaboliseurs d'enzymes CYP2D6. Des réductions de dose de l'amitriptyline peuvent être exigées dans certains sujets recevant MAR-CINACALCET concurremment.

Médicaments métabolisés par d'autres enzymes du CYP

D'après les données in vitro, le MAR-CINACALCET n'est pas un inhibiteur des autres enzymes du CYP à des concentrations obtenues cliniquement, y compris les CYP1A2, les CYP2C9, les CYP2C19 et les CYP3A4. Des études in vitro indiquent que le MAR-CINACALCET n'est pas un inducteur de CYP1A2, de CYP2C19 et de CYP3A4.

Midazolam: la coadministration de MAR-CINACALCET (90 mg) avec des midazolam administrés par voie orale (2 mg), un substrat CYP3A4 et CYP3A5, n'a pas modifié la pharmacocinétique de la midazolam. Ces données suggèrent que les MAR-CINACALCET n'influenceront pas sur la pharmacocinétique de ces catégories de médicaments qui sont métabolisés par le CYP3A4 et le CYP3A5, tels que certains immunosuppresseurs, y compris la cyclosporine et le tacrolimus.

Warfarine: la MAR-CINACALCET n'affecte pas la pharmacocinétique ou la pharmacodynamique (mesurée par le temps de prothrombine et le facteur de coagulation VII) de la warfarine.

L'absence d'effet de la MAR-CINACALCET sur la pharmacocinétique de la warfarine r et S et

l'absence d'induction automatique sur le dosage multiple chez les patients indiquent que le MAR-CINACALCET n'est pas un inducteur de CYP3A4, de CYP1A2 ou de CYP2C9 chez les humains.

Effets d'autres médicaments sur MAR-CINACALCET

Le MAR-CINACALCET est métabolisé par plusieurs enzymes du cytochrome P450, principalement le CYP3A4 et le CYP1A2, ce qui limite le potentiel d'autres médicaments pour augmenter les concentrations de cinacalcet.

Kétoconazole: MAR-CINACALCET est métabolisé en partie par l'enzyme CYP3A4. La coadministration de 200 mg d'offre de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4, a provoqué une augmentation approximative de 2 fois de l'exposition au Cinacalcet. L'ajustement de la dose de MAR-CINACALCET peut être nécessaire si un patient amorce ou cesse la thérapie avec un puissant inhibiteur de la CYP3A4 (par exemple, le kétoconazole, l'érythromycine, l'itraconazole) ou inducteur (par exemple, la rifampicine, la phénytoïne) de cette enzyme.

Carbonate de calcium: la coadministration du carbonate de calcium (dose unique de 1500 mg) n'altère pas la pharmacocinétique de la MAR-CINACALCET.

Pantoprazole: la coadministration du pantoprazole (80 mg qd) n'altère pas la pharmacocinétique de la MAR-CINACALCET.

Sevelamer HCl: la coadministration de Sevelamer HCl (2400 mg Tid) n'a pas modifié la pharmacocinétique de la MAR-CINACALCET.

Interactions médicament-nourriture

Après administration orale de MAR-CINACALCET (chlorhydrate de cinacalcet), la concentration plasmatique maximale est atteinte en environ 2 à 6 heures. L'administration de MAR-CINACALCET avec des aliments donne une augmentation approximative de 50 à 80% de la biodisponibilité. Les augmentations de la concentration plasmatique sont semblables, quelle que soit la teneur en matières grasses du repas.

Interactions médicament-herbe

Les interactions avec les produits à base de plantes n'ont pas été établies.

Interactions médicamenteuses-tests de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

MAR-CINACALCET (chlorhydrate de cinacalcet) peut être administré seul ou en association avec des stéroïdes de la vitamine D et/ou des chélateurs de phosphore.

MAR-CINACALCET (chlorhydrate de cinacalcet) est administré par voie orale. Les comprimés

doivent être pris entiers et ne doivent pas être croqués, écrasés ni fractionnés. Prendre MAR-CINACALCET avec de la nourriture ou peu de temps après un repas (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Hyperparathyroïdie secondaire chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique (CKD) recevant une dialyse

La dose orale de départ recommandée de MAR-CINACALCET est de 30 mg une fois par jour. MAR-CINACALCET devrait être titrée toutes les 2 à 4 semaines à une dose maximale de 180 mg une fois par jour pour atteindre une PTH cible entre 1,5 à 5 fois la limite supérieure de la normale.

Chez les patients atteints de CKD, les niveaux de PTH devraient être évalués au moins 12 heures après le dosage avec le MAR-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**).

Pendant le titrage par dose, les niveaux sériques de calcium devraient être surveillés fréquemment et si les niveaux sériques de calcium diminuent au-dessous de la plage normale, des mesures appropriées devraient être prises pour augmenter les niveaux de calcium sérique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Les niveaux de calcium doivent être corrigés pour l'albumine ou les niveaux de calcium ionisés doivent être mesurés.

Carcinome parathyroïdien et hyperparathyroïdie primaire (HPT)

La dose de départ recommandée de MAR-CINACALCET pour les adultes est de 30 mg deux fois par jour.

La posologie de MAR-CINACALCET doit être titrée de façon séquentielle toutes les 2 à 4 semaines par des doses de 30 mg deux fois par jour, 60 mg deux fois par jour, et 90 mg deux fois par jour pour réduire le taux de calcium sérique. Pour plus d'informations sur les doses plus élevées (90 mg 3 ou 4 fois par jour), voir **ESSAIS CLINIQUES: Carcinome Parathyroïdien et HPT Primaire pour Qui Parathyroïdectomie est pas une Option de Traitement.**

Populations spéciales

Patients gériatriques

L'âge ne modifie pas la pharmacocinétique de l'c; aucun rajustement de dose n'est requis pour les patients gériatriques.

Patients souffrant d'insuffisance rénale

La déficience rénale ne modifie pas la pharmacocinétique de la MAR-CINACALCET; aucun

ajustement posologique n'est nécessaire pour la déficience rénale.

Patients souffrant de déficience hépatique

Une déficience hépatique modérée à grave (classification de Child-Pugh) augmente les concentrations de drogue MAR-CINACALCET d'environ 2 à 4 fois. Chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique modérée sévère, les concentrations de PTH et de calcium sérique doivent être surveillées de près pendant le titrage de la dose de MAR-CINACALCET.

SURDOSAGE

Les doses titrées jusqu'à 300 mg une fois par jour ont été administrées en toute sécurité aux patients recevant une dialyse. Le surdosage de MAR-CINACALCET (chlorhydrate de cinacalcet) peut conduire à hypocalcémie. En cas de surdosage, les patients devraient être surveillés pour les signes et les symptômes de hypocalcémie et les mesures appropriées prises pour corriger les niveaux de calcium sérique (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Puisque la MAR-CINACALCET est fortement liée aux protéines, l'hémodialyse n'est pas un traitement efficace pour le surdosage de la MAR-CINACALCET.

Pour la gestion d'une surdose de drogue suspecte, communiquez avec votre centre régional de contrôle des poisons.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

Le hyperparathyroïdisme secondaire est une maladie progressive, qui se produit chez les patients souffrant de maladies rénales chroniques et se manifeste par des augmentations des niveaux d'hormones parathyroïdiennes et des dérangement dans le métabolisme du calcium et du phosphore. Une augmentation de la PTH stimule l'activité ostéoclastique résultant de la résorption osseuse corticale et de la fibrose médullaire. Le récepteur de détection du calcium à la surface de la cellule principale de la glande parathyroïde est le principal régulateur de la sécrétion de PTH. Le chlorhydrate de Cinacalcet abaisse directement les niveaux de PTH en augmentant la sensibilité du récepteur de la sonde calcique au calcium extracellulaire. La réduction de la PTH est associée à une diminution concomitante des niveaux de calcium sérique.

Pharmacodynamique

La réduction des niveaux de iPTH est corrélée avec la concentration de Cinacalcet. Le nadir dans le niveau iPTH se produit approximativement 2 à 6 heures après la dose, correspondant à la C_{max} de Cinacalcet. Une fois l'état stable atteint, les concentrations sériques de calcium restent constantes sur l'intervalle de dosage.

Pharmacocinétique

Absorption et distribution

Après administration orale de MAR-CINACALCET, la concentration plasmatique maximale est atteinte en environ 2 à 6 heures. La biodisponibilité absolue des Cinacalcet est d'environ 25%. L'administration de MAR-CINACALCET avec des aliments donne une augmentation approximative de 50 à 80% de la biodisponibilité. Les augmentations des concentrations plasmatiques sont semblables, quelle que soit la teneur en matières grasses du repas.

Après absorption, les concentrations de Cinacalcet diminuent de façon biphasique avec une demi-vie initiale d'environ 6 heures et une demi-vie terminale de 30 à 40 heures. Les niveaux de drogue d'état stationnaire sont atteints dans les 7 jours avec l'accumulation minimale. AUC et la C_{max} de Cinacalcet augmentent linéairement sur la plage de doses de 30 à 180 mg une fois par jour. La pharmacocinétique de Cinacalcet ne change pas avec le temps. Le volume de distribution est élevé (approximativement 1000 L), ce qui indique une distribution extensive. Cinacalcet est approximativement 97% lié aux protéines plasmatiques et distribue au minimum dans les globules rouges.

Métabolisme et Excrétion

Le Cinacalcet est métabolisé par plusieurs enzymes, principalement le CYP3A4 et le CYP1A2. Les principaux métabolites circulants sont inactifs. Après l'administration d'une dose radiomarquée de 75 mg à des volontaires sains, la Cinacalcet a été rapidement et largement métabolisée par oxydation suivie d'une conjugaison. L'excrétion rénale des métabolites était la voie courante d'élimination de la radioactivité. Environ 80% de la dose ont été récupérés dans l'urine et 15% dans les fèces.

Populations et conditions particulières

Patients gériatriques

La pharmacocinétique de la MAR-CINACALCET est similaire chez les patients de plus de 65 ans ou moins, soit âge. Aucun ajustement posologique basé sur l'âge n'est nécessaire.

Patients pédiatriques

La pharmacocinétique des MAR-CINACALCET n'a pas été étudiée chez les patients < 18 ans âge (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance hépatique

Une déficience hépatique bénigne n'affecte pas particulièrement la pharmacocinétique de la MAR-CINACALCET. Par rapport aux sujets ayant une fonction hépatique normale, la AUC moyenne des Cinacalcet était approximativement 2 fois plus élevée chez les sujets présentant une déficience modérée et environ 4 fois plus élevée chez les sujets présentant une déficience grave (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Étant donné que les doses sont titrées pour chaque sujet en fonction des paramètres de sécurité et d'efficacité, aucun rajustement de dose supplémentaire n'est nécessaire pour les sujets souffrant d'une déficience hépatique.

Insuffisance rénale

Le profil pharmacocinétique de MAR-CINACALCET chez les patients souffrant d'insuffisance rénale légère, modérée et sévère, et ceux qui sont sur l'hémodialyse ou la dialyse péritonéale est comparable à celui des volontaires sains. Aucun ajustement posologique basé sur la fonction rénale n'est nécessaire.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Entreposer à 15 °C à 30 °C.

Garder dans un endroit sûr hors de la portée et de la vue des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés de MAR-CINACALCET (chlorhydrate de cinacalcet) sont composés de chlorhydrate de Cinacalcet, de cellulose microcristalline, de cellulose d'hydroxy-éthyle faiblement substituée, de Monohydrate de lactose, de dioxyde de silicium colloïdal, de stéarate de magnésium et d'eau purifiée.

Les comprimés sont revêtus de couleur (Opadry® II vert).

Comprimés de MAR-CINACALCET 30 mg sont formulés en vert clair, film enduit, des comprimés en forme d'ovale débossé avec "HP" d'un côté et "363" de l'autre côté, emballé dans des bouteilles de 30, 100 et 500 comprimés.

Comprimés de MAR-CINACALCET 60 mg sont formulés en vert clair, film enduit, des comprimés en forme d'ovale débossé avec "HP" d'un côté et "364" de l'autre côté, emballé dans des bouteilles de 30, 100 et 500 comprimés.

Comprimés de MAR-CINACALCET 90 mg sont formulés en vert clair, film enduit, des comprimés en forme d'ovale débossé avec "HP" d'un côté et "365" de l'autre côté, emballé dans des bouteilles de 30, 100 et 500 comprimés.

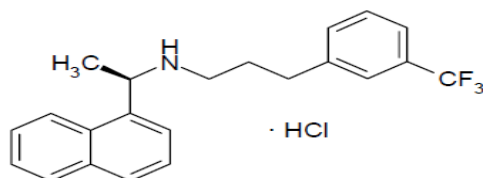
PARTIE II: L'INFORMATION SCIENTIFIQUE

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

- Nom propre : Chlorhydrate de Cinacalcet
- Nom chimique : *N*-[1-(*R*)-(-)-(1-naphthyl)ethyl]-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-chlorhydrate d'aminopropane.
- Masse moléculaire : 393,87 g/mol

Formule structurale :



Propriétés physico-chimiques:

- Apparence : Poudre blanche à blanc cassé.
- Solubilité : Le profil de solubilité du chlorhydrate de Cinacalcet dans différents solvants est compilé ci-dessous:

Solvant	Observation
Méthanol	Librement soluble
DMF (diméthylformamide)	Librement soluble
Diméthylsulphoxyde	Librement soluble
Dichlorométhane	Librement soluble
Éthanol	Librement soluble
THF (tétrahydrofuranne)	Librement soluble
Chloroforme	Soluble
Acétone	Soluble
Alcool isopropylique	Peu soluble
Toluène	Peu soluble
Acétate d'éthyle	Peu soluble
Eau	Insoluble

pH : La solubilité aqueuse approximative du chlorhydrate de Cinacalcet à des conditions de pH différentes est résumée ci-dessous:

Buffer pH	Solubilité (mg/mL)
1,18	$878,10^{-2}$
4,11	$153,10^{-1}$
6,77	$358,10^{-2}$
7,51	$906,10^{-3}$
9,61	$139,10^{-4}$
10,86	$259,10^{-5}$

pKa : La valeur de pKa théorique est comprise entre 8,90 et 9,48.

Plage de point de fusion : 177°C - 183°C

Hygroscopicité : Le chlorhydrate de Cinacalcet est un produit non hygroscopique.

Coefficient de partage : Le coefficient de partage théorique pour le chlorhydrate de Cinacalcet est $\log P = 5,735 \pm 0,331$.

LES ESSAIS CLINIQUES

Biodisponibilité comparative

Conditions de jeûne

Une étude randomisée, double aveugle, équilibrée, deux traitements, deux périodes, deux séquences, dose unique, à deux voies, tronquée, de bioéquivalence des comprimés de MAR-Cinacalcet 90 mg (chlorhydrate de Cinacalcet; Marcan Pharmaceuticals Inc., Canada) avec PrSensipar® (chlorhydrate de cinacalcet) comprimés 90 mg (Amgen Canada Inc., Mississauga, Ontario L5N 0A4) a été réalisée chez 26 sujets adultes sains, dans des conditions de jeûne. Les résultats sont résumés dans le tableau ci-dessous:

Cinacalcet (1 x 90 mg) À partir de données mesurées non corrigé pour la puissance Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)				
Paramètre	Essai*	Référence [†]	% Ratio de moyens géométriques	intervalle de confiance de 90%
AUC ₀₋₇₂ (ng.h/mL)	459,84 501,06 (46,81)	418,85 443,44 (35,97)	109,79	(98,14,122,81)
C _{max} (ng/mL)	52,66 56,10 (39,44)	46,94 50,27 (39,23)	112,19	(99,90,126,00)
T _{max} [§] (h)	4,500 (1,50-5,50)	5,000 (2,00-6,52)		

* Mar-Cinacalcet (chlorhydrate de cinacalcet) 90 mg comprimés (Marcan Pharmaceuticals Inc., Canada)

[†] Sensipar® (chlorhydrate de cinacalcet) comprimés 90 mg (Amgen Canada Inc.)

[§] Exprimée en tant que médiane (fourchette) seulement

Hyperparathyroïdie secondaire chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique recevant la dialyse

Des études cliniques de trois, six mois, multicentrique, randomisées, à double insu et contrôlées contre placebo ont été menées chez des patients atteints de CKD recevant une dialyse avec des HPT secondaires non contrôlés (n = 1136). La population de patients se composait de patients dialysés récemment établis et de longue date, avec une durée de traitement de dialyse qui variait de 1 à 359 mois. Le chlorhydrate de Cinacalcet a été administré soit seul, soit en combinaison avec des stéroïdes de vitamine D; 34% des patients ne recevaient pas de stéroïdes de vitamine D à l'entrée de l'étude. La majorité (90%) des patients recevaient des liants phosphate. Des ajustements de dose dans la thérapie de liant de phosphate ont été permis tout au long de l'étude. Les doses de vitamine D sont demeurées constantes à moins que le patient n'ait développé une hypercalcémie,

hypocalcémie ou hyperphosphatémie. Les patients ont continué leurs médicaments précédemment prescrits, y compris: les inhibiteurs calciques, ACE, les bêta-bloquants, les hypoglycémies et les agents de réduction des lipides. Le chlorhydrate de Cinacalcet (ou placebo) a été initié à une dose de 30 mg et titré toutes les 3 ou 4 semaines à une dose maximale de 180 mg une fois par jour pour atteindre un iPTH de 11 à 27,5 pmol/L (1,5 à 4 fois la limite supérieure de la normale). La sévérité des HPT secondaires variait de légère à sévère (valeurs iPTH de 29,8 à 1005,2 pmol/l), avec des concentrations moyennes (se) de iPTH de référence dans les trois études de 78 (2,2) et 72 (2,0) pmol/l pour les groupes d'hydrochlorure de Cinacalcet et de placebo, respectivement. Des réductions significatives du iPTH, du produit sérique calcique-phosphore (ca x P), du calcium et du phosphore ont été observées chez les patients traités au chlorhydrate de Cinacalcet, comparativement aux patients traités par placebo recevant la norme de soins, et les résultats ont été cohérents entre les trois études (tableau 2). Les figures 1 et 2 présentent les iPTH moyennes et les ca x P par groupe de traitement pour l'ensemble de la population étudiée pendant la période de traitement de 6 mois.

Tableau 2. Effets du chlorhydrate de Cinacalcet sur le iPTH, le ca x P, le calcium sérique et le phosphore sérique dans les études de phase 3 de 6 mois (patients recevant une dialyse)

		Placebo (n = 205)	Etude 1 Chlorhydrate de Cinacalcet (n = 205)	Placebo (n = 165)	Etude 2 Chlorhydrate de Cinacalcet (n = 166)	Placebo (n = 101)	Etude 3 Chlorhydrate de Cinacalcet (n = 294)
iPTH	Ligne de base (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)
	Variation en pourcentage	9,5 (2,8)	-38,4 (2,9)	8,7 (2,8)	-47,5 (2,8)	4,1 (3,4)	-40,3 (2,1)
	Les patients qui atteignent le primaire	4%	41%**	7%	46%**	6%	35%**
	Terminaison (iPTH ≤ 250 pg/mL; 27,5 pmol/L) (%)						
	Patients obtenant ≥ 30%	11%	61%**	12%	68%**	10%	59%**
	Réduction de iPTH (%) Patients obtenant iPTH ≤ 300 pg/mL; (33 pmol/L) (%)	9%	55%**	11%	56%**	9%	45%**
Ca x P	Ligne de base (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)
	Changement de pourcentage	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	Ligne de base (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)
	Changement de pourcentage	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	Ligne de base (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)
	Changement de pourcentage	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. Variation moyenne (SE) en pourcentage par rapport à la ligne de base en iPTH (études de phase 3 groupées)

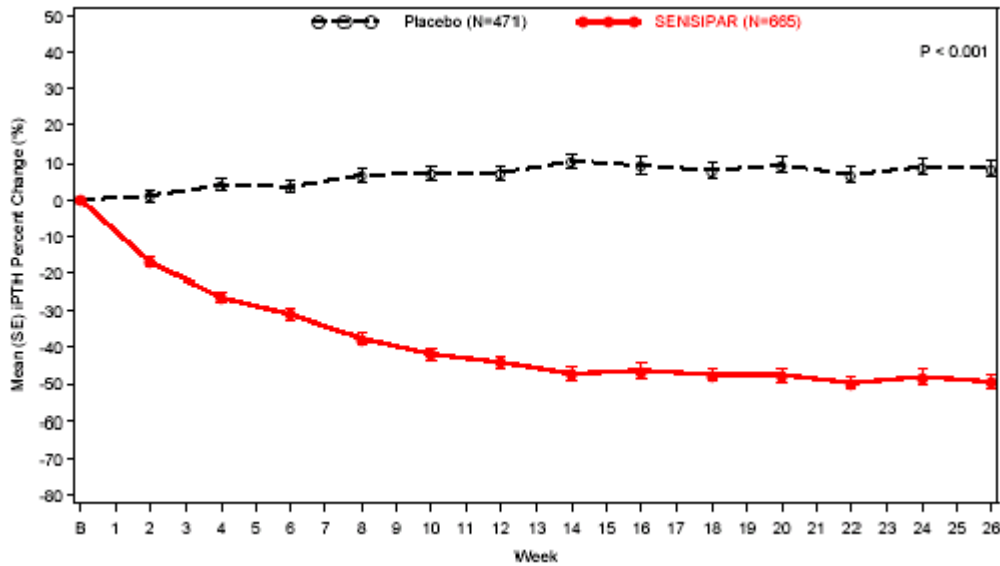
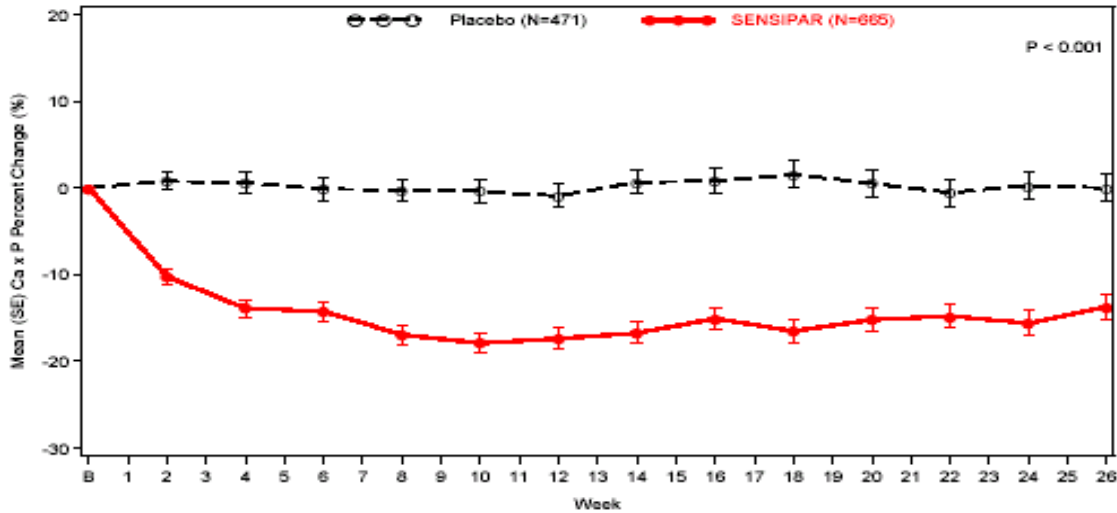


Figure 2. Variation moyenne (SE) en pourcentage par rapport à la ligne de base de ca x P (études de phase 3 groupées)



Les réductions de iPTH et de ca x P se sont produites dans les 2 semaines et ont été maintenues pendant jusqu'à 12 mois de traitement. Le chlorhydrate de Cinacalcet a diminué les niveaux de iPTH et de Ca x P indépendamment de la sévérité de la maladie (c.-à-d., valeur de iPTH de base), de la modalité de dialyse (PD versus HD), de la durée de la dialyse et de la question de savoir si des stérols de vitamine D ont été administrés. Environ 60% des patients souffrant d'une légère (iPTH ≥ 33 à ≤ 55 pmol/l), modérés (iPTH > 55 à 88 pmol/l), ou sévère (iPTH > 88 pmol/l) de HPT secondaire ont obtenu une réduction $\geq 30\%$ des niveaux de iPTH. Le traitement au chlorhydrate de Cinacalcet réduit le iPTH et le ca x p indépendamment des niveaux de prétraitement Ca x P.

Santé des os

Chez les patients atteints de CKD avec des HPT secondaires non contrôlés, les réductions de PTH ont été associées à un impact favorable sur la phosphatase alcaline spécifique à l'os (balp), la n-télopeptide (N-Tx), le chiffre d'affaires osseux, la fibrose osseuse et l'incidence de la fracture osseuse.

Cardiovasculaires

Une étude randomisée, à double insu contrôlée par placebo, de 3.883 patients atteints de HPT secondaire et de CKD recevant une dialyse, A évalué le chlorhydrate de Cinacalcet vs. placebo pour la réduction du risque de mortalité et d'événements cardiovasculaires tous causes. L'étude ne répondait pas à son objectif premier de démontrer une réduction du risque de mortalité ou d'événements cardiovasculaires, y compris l'infarctus du myocarde, l'hospitalisation pour une angine de poitrine instable, une insuffisance cardiaque ou un événement vasculaire périphérique (HR 0,93; 95% CI: 0,85, 1,02; p = 0,112).¹⁹

Carcinome parathyroïde et HPT primaire pour qui parathyroïdectomie n'est pas une option de traitement

46 patients ont participé à l'essai clinique soutenant les indications chez les patients atteints de carcinome parathyroïdien (29 patients) et les HPT primaires qui avaient échoué ou avaient des contre-indications à la chirurgie (17 patients), c'est à dire, pour qui parathyroïdectomie n'est pas un option de traitement. Les patients ont été traités aussi longtemps que 3 ans. La durée moyenne du suivi était de 328 jours pour les patients atteints de carcinome parathyroïdien et de 347 jours pour les patients atteints de HPT primaire. Le chlorhydrate de Cinacalcet a été administré à des doses variant de 30 mg deux fois par jour à 90 mg quatre fois par jour (13 patients ont reçu la dose de 90 mg quatre fois par jour). Le principal paramètre de l'étude a été la réduction du calcium sérique de \geq à 1 mg/dl (0,25 mmol/L). Dix-huit des 29 patients (62%) atteints de carcinome parathyroïdien et 15 des 17 patients (88%) atteints de HPT primaire ont obtenu une réduction du calcium sérique de \geq à 1 mg/dl (0,25 mmol/L). Chez les patients atteints de carcinome parathyroïdien, le calcium sérique moyen a diminué de 14,1 mg/dl à la base de 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l à 3,1 mmol/l) à la fin de la phase de titrage (jusqu'à 16 semaines). Chez les patients atteints de HPT primaire, les concentrations sériques de calcium ont diminué de 12,7 mg/dl à la base de 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l à 2,6 mmol/l) à la fin de la phase de titrage (jusqu'à 16 semaines).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études précliniques

Des études dans un modèle de rat de l'insuffisance rénale chronique (cri; 5/6 néphrectomie) ont évalué les effets du traitement Cinacalcet (HCl) sur l'hyperplasie de la glande parathyroïde. Cinacalcet HCl traitement réduit la PTH intacte (iPTH) et la prolifération des cellules parathyroïdiennes à des niveaux comparables à des véhicules traités, les animaux non néphrectomisés, ce qui démontre que cinacalcet HCl empêché le développement de HPT secondaire.

RÉFÉRENCES

1. Bilezikian JP. La gestion de l'hypercalcémie aiguë. *N Engl J Med.* 326:1196-1203 1992.
2. Block G, Port FK. Métabolisme du phosphate de calcium et maladie cardiovasculaire chez les patients souffrant d'une maladie rénale chronique. *Semin Dial.* 16(2):140-7 2003.
3. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, Port FK. Association de phosphore sérique et de produit de calcium x phosphate avec risque de mortalité chez les patients souffrant d'hémodialyse chronique: une étude nationale. *Am J Kidney Dis.* 31:607-617 1998.
4. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, et al. Cinacalcet pour Hyperparathyroidism secondaire chez les patients recevant une hémodialyse. *N Engl J Med* 350;15:1516-1525, 2004.
5. Block GA, Port FK. Réévaluation des risques associés aux hyperphosphatémie et Hyperparathyroïdie chez les patients dialysés: recommandations pour un changement de gestion. *Am J Kidney Dis.* 35:1226-1237 2000.
6. Coburn JW, Maung HM. Les agents calcimimétiques et le récepteur capteur de calcium. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 9(2):123-32 2000.
7. de Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, Hsu CY, Chertow GM. La sévérité des hyperparathyroïdie secondaires dans l'insuffisance rénale chronique est dépendante de la GFR, dépendant de la race et associée aux maladies cardiovasculaires. *J Am Soc Nephrol.* 13(11):2762-9 2002.
8. Drueke TB. La pathogenèse de l'hyperplasie de la glande parathyroïde dans l'insuffisance rénale chronique. *Kidney Int.* 48(1):259-72 1995.
9. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, Hulbert-Shearon T, Port FK. Association de sérum de PO₄ élevé, de produit ca x P et d'hormone parathyroïdienne avec risque de mortalité cardiaque chez les patients souffrant d'hémodialyse chronique. *J Am Soc Nephrol.* 12:2131-2138 2001.
10. Goodman WG. Développements récents dans la gestion des hyperparathyroïdie secondaires. *Kidney Int.* 59(3):1187-1201 2001.
11. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Taux de créatinine sérique dans la population américaine: troisième enquête nationale sur l'examen de la santé et de la nutrition. *Am J Kidney Dis* 1998;32:992- 999.
12. Nemeth EF, Bennett SA. Tromper la glande parathyroïde avec le roman de calcimimetic agents. *Transplantation de dialyse de néphrologie.* 13(8):1923-1925 1998.
13. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Le chlorhydrate de Cinacalcet maintient des normocalcemia à long terme chez les patients atteints de hyperparathyroïdie primaire. *J Clin Endocrinol Metab.* 90(1):135-141, 2005.
14. Quarles LD. Récepteurs de détection de calcium extracellulaires dans la glande parathyroïde, le rein et d'autres tissus. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* Jul;12(4):349-55 2003.

15. Rostand SG, Drueke TB. L'hormone parathyroïde, la vitamine D, et les maladies cardiovasculaires dans l'insuffisance rénale chronique. *Kidney Int.* 56:383-392 1999.
16. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et al. Le chlorhydrate de Cinacalcet réduit la concentration sérique de calcium dans le carcinome parathyroïdien inopérable. *J Clin Endocrinol Metab.*92(10):3803-3808, 2007.
17. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenèse des hyperparathyroïdie secondaires. *Kidney Intl.* 56:S14-S19 1999.
18. Spasovski GB, Bervoets ARJ, Behets GJS, et al. Spectre de la maladie osseuse rénale en phase terminale insuffisance rénale patients non encore dialysés. *Nephrol Dial Transplan.* 18:1159-1166, 2003.
19. Le EVOLVE Enquêteurs d'essai. Effet de la Cinacalcet sur les maladies cardiovasculaires chez les patients en dialyse. *N Engl J Med.* 367:2482-2494, 2012.
20. Système de données rénale des États-Unis. USRDS 2002 Rapport annuel sur les données: Atlas des maladies rénales en phase terminale aux États-Unis. Bethesda, MD: Instituts nationaux de santé, Institut national du diabète et des maladies digestives et rénales; 2002.
21. Monographie de produit ^{Pr}Sensipar[®], Date de révision 11 octobre, 2019; Amgen Canada Inc. 6775 Financial Drive, Suite 100 Mississauga, Ontario L5N 0A4, Numéro de contrôle de la soumission: 230496.

PARTIE III: L'INFORMATION DES CONSOMMATEURS

Pr^rMAR-CINACALCET

Comprimés de cinacalcet

30 mg, 60 mg et 90 mg de Cinacalcet
(sous forme Chlorhydrate de Cinacalcet)

Ce feuillet est la partie III d'une «monographie de produit» en trois parties publiée lorsque MAR-CINACALCET a été approuvé pour la vente au Canada et est conçu spécifiquement pour les consommateurs. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet du médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Ce que le médicament est utilisé pour:

MAR-CINACALCET est utilisé:

- pour traiter les hyperparathyroïdie secondaires (haut-par-poire-uh-THIGH-royd-izm) chez les patients atteints de la maladie rénale chronique (CKD) recevant la dialyse;
- réduire le taux élevé de calcium dans le sang (hypercalcémie) chez les patients atteints de cancer parathyroïdien;
- pour réduire les niveaux élevés de calcium dans le sang (hypercalcémie) chez les patients atteints de hyperparathyroïdie primaire lorsque l'enlèvement des glandes n'est pas possible.

Ce qu'il fait:

Quatre petites glandes situées derrière la glande thyroïde dans votre cou sont appelées glandes parathyroïdes. Ils font une hormone appelée hormone parathyroïde (PTH). Normalement, la PTH fait en sorte que vous avez juste assez de calcium et de phosphore dans votre sang pour garder vos os, le cœur, les muscles, les nerfs et les vaisseaux sanguins fonctionne bien.

Hyperparathyroïdie secondaire

Quand vos reins fonctionnent, la PTH maintient vos niveaux de calcium et de phosphore normaux en déplaçant les bonnes quantités de calcium et de phosphore dans et hors de vos os. Les maladies rénales chroniques (CKD) peuvent provoquer une affection appelée hyperparathyroïdie secondaire.

Quand vos reins ne fonctionnent pas correctement, l'équilibre de calcium et de phosphore dans votre

corps est bouleversé, et vos glandes parathyroïdes envoient trop de PTH à votre corps. Cela peut causer des maladies osseuses et peut également être un facteur de risque pour les maladies cardiaques et la calcification anormale des vaisseaux sanguins et d'autres parties du corps. MAR-CINACALCET traite les hyperparathyroïdie secondaires en abaissant la PTH. Ceci aide à maintenir le calcium et le phosphore dans les niveaux appropriés.

Carcinome parathyroïdien/hyperparathyroïdie primaire

La hyperparathyroïdie primaire est causée par une glande parathyroïde hyperactive, élargie (ou glandes), parfois due au cancer de la glande parathyroïde. Dans les hyperparathyroïdie primaires, vos glandes parathyroïdes envoient trop de PTH à votre corps et votre taux sanguin de calcium devient élevé. MAR-CINACALCET abaisse la PTH en disant à vos glandes parathyroïde d'arrêter de libérer trop de PTH dans votre sang.

Ceci aide à abaisser votre taux de calcium sanguin.

Lorsqu'il ne doit pas être utilisé:

Vous ne devriez pas prendre MAR-CINACALCET si vous êtes hypersensible (allergique) à l'un des ingrédients dans le comprimé.

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

Ce que l'ingrédient médicinal est:

Chlorhydrate de Cinacalcet

Quels sont les ingrédients non médicinaux importants:

Cellulose microcristalline, cellulose hydroxy-éthyle à faible substituée, lactose Monohydrate, dioxyde de silicium colloïdal, stéarate de magnésium et eau purifiée. Les comprimés sont revêtus de couleur (Opadry® II vert).

Quelles formes posologiques il vient:

MAR-CINACALCET est disponible sous forme de petits comprimés verts légers emballés dans des bouteilles de 30, 100 et 500 comprimés. Chaque comprimé contient 30 mg, 60 mg, ou 90 mg de cinacalcet.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Avant d'utiliser MAR-CINACALCET parlez à votre médecin ou votre pharmacien si:

1. Vous avez ou avez eu des convulsions (convulsions). Le risque d'avoir une crise est plus grand si vous avez déjà eu des convulsions.
2. Vous avez ou avez eu des problèmes cardiaques (basse pression artérielle ou aggravation de l'insuffisance cardiaque).
3. Vous avez ou avez eu des problèmes de foie.
4. Vous avez des taux de calcium sanguins inférieurs.
5. Vous êtes enceinte, allaitez, ou prévoyez de le faire.

Les faibles niveaux de calcium peuvent avoir un effet sur votre rythme cardiaque. Dites à votre médecin si vous rencontrez un battement de coeur anormalement rapide ou battant, si vous avez des problèmes de rythme cardiaque, ou si vous prenez des médicaments connus pour causer des problèmes de rythme cardiaque, tout en prenant MAR-CINACALCET.

MAR-CINACALCET n'est pas recommandé pour les patients atteints de CKD ne recevant pas de dialyse. MAR-CINACALCET ne doit pas être utilisé chez les enfants. Un décès a été rapporté dans un patient d'essai clinique d'adolescent avec des niveaux très bas de calcium dans le sang (hypocalcémie).

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Veillez informer votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez ou avez récemment pris d'autres médicaments, même ceux qui ne sont pas prescrits.

Les médicaments qui peuvent interagir avec MAR-CINACALCET comprennent: le kétoconazole, l'érythromycine, l'itraconazole, Metoprolol, flécaïnide, vinblastine, thioridazine, la rifampicine, la phénytoïne, ou des médicaments tels que les antidépresseurs tricycliques (désipramine, Amitriptyline).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est important de prendre MAR-CINACALCET exactement comme votre médecin vous l'a demandé. Votre médecin vous dira combien MAR-CINACALCET prendre. Votre médecin vous ordonnera des analyses sanguines régulières pour mesurer la façon dont vous répondez à la MAR-CINACALCET et pourrez augmenter ou diminuer votre dose en fonction de vos niveaux de PTH, de calcium et de phosphate.

Dose adulte habituelle:

Si vous avez une hyperparathyroïdie secondaire la dose de départ habituelle pour MAR-CINACALCET est de 30 mg comprimé une fois par jour.

Si vous avez un cancer de la parathyroïde ou d'hyperparathyroïdie primaire, la dose de départ habituelle pour MAR-CINACALCET est de 30 mg comprimé deux fois par jour.

MAR-CINACALCET se prend avec de la nourriture ou immédiatement après un repas. Les comprimés MAR-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.

MAR-CINACALCET peut être pris seul ou en association avec des stérols de la vitamine D et/ou des chélateurs de phosphore.

Surdose:

Prédites à votre médecin ou contactez votre centre de contrôle antipoison régional immédiatement si vous pensez que vous avez pris plus que la dose recommandée de MAR-CINACALCET.

Si vous pensez avoir pris trop de MAR-CINACALCET, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service d'urgence de l'hôpital ou le Centre régional de lutte contre le poison, même s'il n'y a pas de symptômes.

Dose manquée:

Ne prenez pas une double dose pour rattraper les doses quotidiennes oubliées. Si vous avez oublié une dose de MAR-CINACALCET, vous devriez prendre votre dose quotidienne suivante comme normale.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tous les médicaments ont des effets secondaires.

Si vous avez l'un des effets secondaires suivants tout en prenant MAR-CINACALCET, vous devriez le dire à votre médecin tout de suite.

- Nausées et vomissements. Ce sont les effets secondaires les plus courants vus avec le traitement MAR-CINACALCET. Cela peut rendre difficile de prendre vos médicaments.
- Diarrhée, douleurs musculaires et douleurs dorsales. Ces effets secondaires sont également couramment signalés.

- Éruption cutanée ou hypersensibilité (réactions allergiques). Des cas d'éruption cutanée ont été couramment signalés, tandis que des cas d'hypersensibilité (réactions allergiques) ont été signalés inhabituellement.
- Urticaire (urticaire) est très rarement rapporté.
- Le gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge qui peut causer des difficultés à avaler ou à respirer (angio-œdème) est également très rarement rapporté.
- Douleurs dans les articulations (pseudogoutte).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE				
Symptôme/effet		Parlez-en avec votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre de la drogue et obtenez une aide médicale immédiate.
		Seulement dans les cas graves	Dans tous les cas	
Commun	Diarrhée Hypocalcémie / faible teneur en calcium (les symptômes peuvent comprendre: inhabituellement rapide ou battement de cœur battre l'engourdissement/picotements autour de la bouche, muscleaches/c rampes, saisies)	√		√
Rare	Saisies (convulsions) Hypersensibilité/réactions allergiques (les			√ √

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE				
	symptômes peuvent comprendre: éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, difficulté à respirer, gonflement du visage, de la langue ou de la gorge)			
Très Rare	Faible pression artérielle (les symptômes peuvent comprendre: étourdissements, sensation de vertiges, de la fatigue) Aggravation de l'insuffisance cardiaque (les symptômes peuvent inclure une difficulté à respirer, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, se sentir plus fatigué) Œdème de quincke (gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge) De graves réactions allergiques et d'hypersensibilité (les symptômes peuvent inclure une éruption cutanée, urticaire,			√ √ √ √

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, COMMENT ILS SE MANIFESTENT ET CE QU'IL FAUT FAIRE

	démangeaisons, difficulté à respirer ou à avaler, gonflement du visage, de la langue ou de la gorge)			
--	--	--	--	--

Ce n'est pas une liste complète des effets secondaires. Pour tout effet inattendu lors de la prise de MAR-CINACALCET, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE

Magasin MAR-CINACALCET comprimés à la température ambiante (15°C à 30°C). Garder dans un endroit sûr hors de la portée et de la vue des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada par:

- Visiter la page Web sur les rapports de réaction indésirable (<https://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-reporting.html>) Pour plus d'informations sur la façon de rapporter en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- Téléphoner sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque: contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

MORE INFORMATION

Si vous souhaitez plus d'informations sur MAR-CINACALCET:

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et inclure ce patient. Information sur les médicaments en visitant le site Web de Santé Canada ([\[products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp\]\(https://products.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp\) \) Site Web de Marcan Pharmaceuticals Inc. \[www.marcanpharma.com\]\(http://www.marcanpharma.com\) ou par téléphone au 1-855-627-2261.](https://health-</div><div data-bbox=)

Ce dépliant a été préparé par Marcan Pharmaceuticals Inc. 2 Gurdwara Road, Suite #112 Ottawa, ON, K2E 1A2

Date de révision: 09 décembre, 2019