

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Sensipar^{MD}

(chlorhydrate de cinacalcet)

Comprimés

de 30 mg, 60 mg et 90 mg

Agent calcimimétique

Fabriqué par :
Amgen Inc.
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, Californie États-Unis .
91320-1799

Date de la révision :
4 janvier 2012

Distribué par :
Amgen Canada Inc.
6775, Financial Drive, Bureau 100
Mississauga (Ontario) L5N 0A4

N° de contrôle : 150673

© 2012 Amgen Canada Inc.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	12
SURDOSAGE	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	22
RÉFÉRENCES	23
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	25

Sensipar^{MD}
(chlorhydrate de cinacalcet)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ Concentration	Ingrédients non médicamenteux pertinents sur le plan clinique
Orale	Comprimés de 30 mg, 60 mg et 90 mg	<i>Pour obtenir une liste complète des ingrédients non médicamenteux, consulter la section Formes posologiques, composition et conditionnement.</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

SENSIPAR 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 NC dialysés.

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

SENSIPAR 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'HPT primaire pour qui la parathyroïdectomie est cliniquement inadéquate ou contre-indiquée.

CONTRE-INDICATIONS

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

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

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Convulsions

Dans des essais cliniques, des convulsions (principalement généralisées ou de type grand mal) ont été observées chez 1,4 % (43/4 039) des sujets traités par SENSIPAR 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 on sait qu'une diminution significative du taux de calcium sérique abaisse le seuil de déclenchement des convulsions. Il faut donc surveiller étroitement le taux de calcium des patients traités par SENSIPAR, particulièrement en cas d'antécédents de trouble convulsif.

Cardiovasculaire

Hypotension et/ou aggravation de l'insuffisance cardiaque

Des cas idiosyncratiques isolés 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 de SENSIPAR. 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 SENSIPAR, une hypotension a été observée chez 7 % des patients ayant reçu le médicament et chez 12 % de ceux ayant reçu un placebo, et une insuffisance cardiaque a été notée chez 2 % des patients ayant reçu SENSIPAR ou un placebo.

Hypocalcémie

Étant donné que SENSIPAR réduit le calcium sérique, il convient de surveiller de près l'apparition éventuelle d'une hypocalcémie. Celle-ci peut se manifester par des paresthésies, des myalgies, des crampes, des crises de tétanie et des convulsions.

Taux de calcium sérique

Dans le cadre des essais cliniques chez des patients atteints de néphropathie chronique (NC) dialysés, le traitement par SENSIPAR n'a pas été administré à des patients dont le taux de calcium sérique (corrige en fonction de l'albumine) était sous la limite inférieure de la plage normale. Compte tenu du fait que SENSIPAR fait baisser le taux de calcium sérique, on doit surveiller l'apparition d'une hypocalcémie chez les sujets traités.

Chez les patients atteints de NC dialysés qui ont reçu SENSIPAR, le taux de calcium était inférieur à 1,875 mmol/L dans 4 % des cas (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Si une hypocalcémie apparaît, on peut recourir à des chélateurs de phosphore contenant du calcium et/ou à des stérols de la vitamine D pour élever le taux de calcium sérique. Si l'hypocalcémie

persiste, il faut réduire la dose de SENSIPAR ou cesser de l'administrer (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). L'hypocalcémie peut se manifester par des paresthésies, des myalgies, des crampes, des crises de tétanie et des convulsions.

Le cinacalcet n'est pas indiqué chez les patients atteints de néphropathie chronique (NC) non dialysés. Des essais ont montré que les patients atteints de NC non dialysés qui reçoivent un traitement au cinacalcet présentent un risque accru de d'hypocalcémie (taux de calcium sérique < 8,4 mg/dL [2,1 mmol/L]) par rapport à ceux qui sont dialysés. Un faible taux initial de calcium sérique et/ou une fonction résiduelle rénale réduite pourraient être à l'origine de ce risque accru.

Précautions d'ordre général

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

Insuffisance hépatique

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

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 chez des patients atteints de néphropathie chronique (NC) dialysés, le taux de testostérone libre a diminué selon une valeur médiane de 31,3 % dans le groupe SENSIPAR et selon une valeur de 16,3 % dans le groupe placebo après 6 mois de traitement. On ne connaît pas la signification clinique de cette diminution. 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 SENSIPAR.

Altération de la fécondité

SENSIPAR n'a exercé aucun effet sur la fécondité lors des études menées sur des animaux.

Populations particulières

Utilisation chez les personnes âgées

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

Utilisation pendant la grossesse

Aucune étude n'a été menée sur l'utilisation de SENSIPAR chez la femme enceinte. SENSIPAR ne s'est pas révélé tératogène chez des lapins auxquels on avait administré 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 (HPT) secondaire (180 mg 1 fois par jour). On n'a observé aucun effet 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, on a constaté une légère diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture 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'HPT 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. On a montré que SENSIPAR traversait la barrière placentaire chez le lapin. Bien que les études menées sur des animaux n'aient révélé aucun indice de tératogénicité, SENSIPAR ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si les avantages potentiels justifient la prise d'un risque pour le fœtus.

Nous encourageons les femmes qui deviennent enceintes pendant le traitement par SENSIPAR à s'inscrire au Programme de surveillance des grossesses d'Amgen. Les patientes ou leur médecin doivent composer le 1-866-512-6436 pour l'inscription.

Femmes qui allaitent

On ignore si SENSIPAR est excrété dans le lait humain. Des études menées sur le rat ont montré que SENSIPAR 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 SENSIPAR devra être prise en tenant compte de l'importance de ce médicament pour la mère.

Nous encourageons les femmes qui choisissent de poursuivre le traitement par SENSIPAR pendant l'allaitement à s'inscrire au Programme de surveillance de l'allaitement d'Amgen. Les patientes ou leur médecin doivent composer le 1-866-512-6436 pour l'inscription.

Utilisation chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité de SENSIPAR chez les enfants n'ont pas été établies.

Carcinogénicité

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

Mutagénicité

Les résultats enregistrés en soumettant SENSIPAR 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 SENSIPAR 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.

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

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

Surveillance des paramètres biologiques

Patients atteints de NC et d'hyperparathyroïdie secondaire

Le taux de calcium sérique doit être mesuré dans la semaine qui suit l'instauration du traitement, et le taux de PTHi dans les 4 semaines de cette instauration ou de toute modification de la posologie de SENSIPAR. 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 PTH (PTHi) tous les 1 à 3 mois (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Le taux de PTH plasmatique peut être évalué au moyen de la PTH intacte (PTHi) ou la PTH bioactive (PTHbi). Le traitement par SENSIPAR n'altère pas la relation entre la PTHi et la PTHbi.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Des études ont été menées auprès de patients atteints de néphropathie chronique (NC) dialysés. SENSIPAR (chlorhydrate de cinacalcet) s'est révélé sûr et généralement bien toléré.

Hypocalcémie

Étant donné que SENSIPAR réduit le taux de calcium sérique, il convient de surveiller de près l'apparition éventuelle d'une hypocalcémie. Celle-ci peut se manifester par des paresthésies, des myalgies, des crampes, des crises de tétanie et des convulsions (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Effets indésirables du 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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Hyperparathyroïdie secondaire chez des patients atteints de néphropathie chronique dialysés

Dans le cadre de 3 essais cliniques à double insu et contrôlés par placebo, 1 126 patients atteints de NC dialysés ont reçu le médicament à l'étude (656 SENSIPAR, 470 placebo) pendant une période allant jusqu'à 6 mois. Les événements indésirables signalés pendant ces essais se sont révélés typiques des populations de patients dialysés. Les événements le plus fréquemment signalés (incidence d'au moins 5 % dans le groupe SENSIPAR) sont énumérés au tableau 1. Les événements le plus souvent signalés chez les patients traités par SENSIPAR ont été des nausées et des vomissements, de gravité généralement légère à modérée et de courte durée, qui n'ont pas souvent entraîné l'arrêt du médicament à l'étude.

Tableau 1. Incidence des événements indésirables ($\geq 5\%$) observés chez les patients dialysés

	Placebo (n = 470)	Cinacalcet (n = 656)
Terme préféré	%	%
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

L'incidence des événements indésirables graves (29 % contre 31 %) et des décès (2 % contre 3 %) était similaire dans les groupes SENSIPAR et placebo.

Des convulsions ont été observées chez 1,4 % (13/910) des patients traités par SENSIPAR et chez 0,7 % (5/641) des patients ayant reçu un placebo dans tous les essais contrôlés par placebo terminés.

Données obtenues de l'expérience accumulées avec SENSIPAR au cours d'une période de 12 mois dans l'hyperparathyroïdie secondaire

Dans le cadre d'un essai de prolongation mené à double insu durant 6 mois (durée totale du traitement : 12 mois), 266 patients ayant participé à 2 essais pivots de phase III ont continué de recevoir SENSIPAR ou un placebo. L'incidence 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 2 essais pivots de phase III.

Carcinome parathyroïdien et hyperparathyroïdie primaire

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

Le profil d'innocuité de SENSIPAR 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 la nausée et les vomissements.

Des convulsions ont été observées chez 0,7 % (1/140) des patients traités par SENSIPAR et chez 0 % (0/46) des patients ayant reçu un placebo dans toutes les études cliniques.

Valeurs de laboratoire

Le taux de calcium sérique des patients traités par SENSIPAR doit être surveillé (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Dans les 3 essais de phase III menés chez des patients atteints de néphropathie chronique (NC) dialysés, 4 % des patients recevant SENSIPAR ont présenté un taux de calcium sérique < 1,875 mmol/L, contre < 1 % dans le groupe placebo.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

On a signalé des diarrhées, une myalgie, des érythèmes et des réactions d'hypersensibilité, y compris un œdème angioneurotique et de l'urticaire, associées au traitement par SENSIPAR.

Des cas isolés de réactions d'hypersensibilité graves ont été signalés.

Des cas idiosyncrasiques isolés 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 de SENSIPAR.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Effet de SENSIPAR sur d'autres médicaments

Médicaments métabolisés par l'enzyme 2D6 du cytochrome CYP450 : SENSIPAR (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) et, 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 SENSIPAR 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 fois environ chez les personnes dont le métabolisme par l'enzyme CYP2D6 est rapide.

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

Médicaments métabolisés par d'autres enzymes du groupe CYP

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

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

Effet des autres médicaments sur SENSIPAR

SENSIPAR 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 : SENSIPAR est métabolisé en partie par l'enzyme CYP3A4. L'administration concomitante de 200 mg 2 f.p.j. de kétoconazole, puissant inhibiteur de l'enzyme CYP3A4, a pratiquement fait doubler l'exposition au cinacalcet. Il peut donc être nécessaire d'ajuster la dose de SENSIPAR 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 inducteur de cette enzyme (p. ex. la rifampicine et la phénytoïne).

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

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

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

Interactions médicament-aliment

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

Interactions médicament-herbe médicinale

On n'a pas observé d'interactions avec les herbes médicinales.

Effet du médicament sur les essais de laboratoire

On n'a pas observé d'effet du médicament sur les essais de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

Hyperparathyroïdie secondaire chez les patients atteints de néphropathie chronique dialysés

La dose de départ recommandée de SENSIPAR 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 (NC) doit être évalué au moins 12 heures après l'administration du cinacalcet.

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

Carcinome parathyroïdien et hyperparathyroïdie primaire

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

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

Populations particulières

Personnes âgées

L'âge n'altère pas la pharmacocinétique de SENSIPAR et n'exige donc aucun ajustement posologique chez les personnes âgées.

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'insuffisance rénale n'altère pas la pharmacocinétique de SENSIPAR et n'exige donc aucun ajustement posologique chez les personnes qui en sont atteintes.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique modérée à grave (classification de Child-Pugh) augmente de 2 à 4 fois environ la concentration de SENSIPAR. Chez les patients qui présentent une telle insuffisance, les concentrations de PTH et de calcium sériques doivent être étroitement surveillées pendant la période où la dose de SENSIPAR 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 de SENSIPAR (chlorhydrate de cinacalcet) peut entraîner une hypocalcémie. Le cas échéant, on surveillera les patients pour repérer d'éventuels signes et symptômes d'hypocalcémie, et on prendra les mesures nécessaires pour corriger leur taux de calcium sérique (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

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

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

Pharmacodynamie

La réduction du taux de PTH intacte (PTH_i) est fonction de la concentration de cinacalcet. Le nadir du taux de PTH_i 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 administration orale de SENSIPAR, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 6 heures environ. La biodisponibilité absolue du cinacalcet est environ 25 %. Lorsque le médicament est pris avec des aliments, sa biodisponibilité augmente d'environ 50 à 80 %. L'élévation de la concentration plasmatique ne dépend pas de la teneur en lipides du repas.

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

Métabolisme et excrétion

Le cinacalcet est métabolisé par de multiples enzymes, principalement les enzymes CYP3A4 et CYP1A2. Ses principaux métabolites circulants sont inactifs. Après administration d'une dose radiomarquée de 75 mg à des volontaires en bonne santé, le cinacalcet a été rapidement et intensément métabolisé par oxydation suivie d'une conjugaison. Ses métabolites radiomarqués ont été éliminés principalement par la voie rénale. Environ 80 % de la dose a été retrouvée dans l'urine, et 15 % dans les fèces.

Populations particulières et états pathologiques

Personnes âgées

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

Enfants

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

Insuffisance hépatique

Une légère altération de la fonction hépatique n'a pas eu d'effet notable sur la pharmacocinétique de SENSIPAR. 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 fonction hépatique modérément altérée, et 4 fois plus élevée chez ceux dont la fonction hépatique était gravement altérée (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Comme la dose est progressivement augmentée en fonction de paramètres d'innocuité et d'efficacité appliqués à chaque patient, il n'est pas nécessaire de prévoir d'ajustement supplémentaire en cas d'insuffisance hépatique.

Insuffisance rénale

Le profil pharmacocinétique de SENSIPAR 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 en présence d'une fonction rénale altérée.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C

Durée de conservation :

- Comprimés stockés en flacons : 48 mois

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés SENSIPAR (chlorhydrate de cinacalcet) sont composés de chlorhydrate de cinacalcet, d'amidon prégélatinisé, de cellulose microcristalline, de polyvidone, de crospolyvidone, de silice sublimée, de stéarate de magnésium et d'eau. Les comprimés sont recouverts d'une laque de couleur (vert Opadry® II), d'une laque transparente (Opadry® clair) et de cire de carnauba.

Les comprimés SENSIPAR de 30 mg sont de couleur vert clair et de forme ovale. Ils sont recouverts d'une laque, et portent l'inscription « AMG » sur une face et l'inscription « 30 » sur l'autre face. Ils sont conditionnés en flacons de 30 comprimés.

Les comprimés SENSIPAR de 60 mg sont de couleur vert clair et de forme ovale. Ils sont recouverts d'une laque, et portent l'inscription « AMG » sur une face et l'inscription « 60 » sur l'autre face. Ils sont conditionnés en flacons de 30 comprimés.

Les comprimés SENSIPAR 90 mg sont de couleur vert clair et de forme ovale. Ils sont recouverts d'une laque, et portent l'inscription « AMG » sur une face et l'inscription « 90 » sur l'autre face. Ils sont conditionnés en flacons de 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	chlorhydrate de cinacalcet
Nom chimique :	chlorhydrate de N-[1-(R)-(1-naphthyl)éthyl]-3-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-aminopropane
Poids moléculaire :	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 et l'acétonitrile; grandement soluble dans le méthanol, l'éthanol, le dichlorure de méthane et le chloroforme; très légèrement soluble dans l'hexane; modérément soluble dans l'alcool isopropylique
pH :	5,1
pKa :	8,72
Coefficient de partition (octanol:eau) :	4,79:log P
Point de fusion :	178 à 184 °C

ESSAIS CLINIQUES

Hyperparathyroïdie secondaire des patients atteints de néphropathie chronique dialysés

On a réalisé 3 essais cliniques, multicentriques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo chez des patients atteints de néphropathie chronique (NC) dialysés présentant une HPT secondaire non maîtrisée (n = 1 136), chacun d'une durée de 6 mois. La population des patients comprenait des sujets dialysés depuis peu ou depuis longtemps, le temps depuis l'instauration de la dialyse s'étendant de 1 à 359 mois. SENSIPAR (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 ECA, des bêta-bloquants, des hypoglycémisants et des hypolipémisants. La posologie de départ de SENSIPAR et du placebo était de 30 mg/jour. On a augmenté la dose toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à atteindre la posologie maximale de 180 mg 1 fois par jour, en vue d'obtenir un taux de PTHi compris entre 11 et 27,5 pmol/L (1,5 à 4 fois la limite supérieure de la normale). L'HPT secondaire était d'intensité légère à grave (taux de PTHi compris entre 29,8 et 1 005,2 pmol/L); les concentrations moyennes de PTHi de départ (É.-T.) pour l'ensemble des 3 essais étaient de 78 (2,2) et 72 (2,0) pmol/L pour les groupes SENSIPAR et placebo, respectivement. On a observé des réductions significatives du taux de PTHi, du produit calcium-phosphore (Ca x P), du taux de calcium et du taux de phosphore sériques chez les patients traités par SENSIPAR, 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 PTHi 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 de SENSIPAR sur le taux de PTHi, 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)	SENSIPAR (n = 205)	Placebo (n = 165)	SENSIPAR (n = 166)	Placebo (n = 101)	SENSIPAR (n = 294)
PTHi	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 (PTHi ≤ 250 pg/mL ; 27,5 pmol/L) (%)	4 %	41 %**	7 %	46 %**	6 %	35 %**
	Patients obtenant ≥ 30 % de réduction de la PTHi (%)	11 %	61 %**	12 %	68 %**	10 %	59 %**
	Patients obtenant une PTHi ≤ 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 PTHi (É.-T.) par rapport au départ (ensemble des essais de phase III)

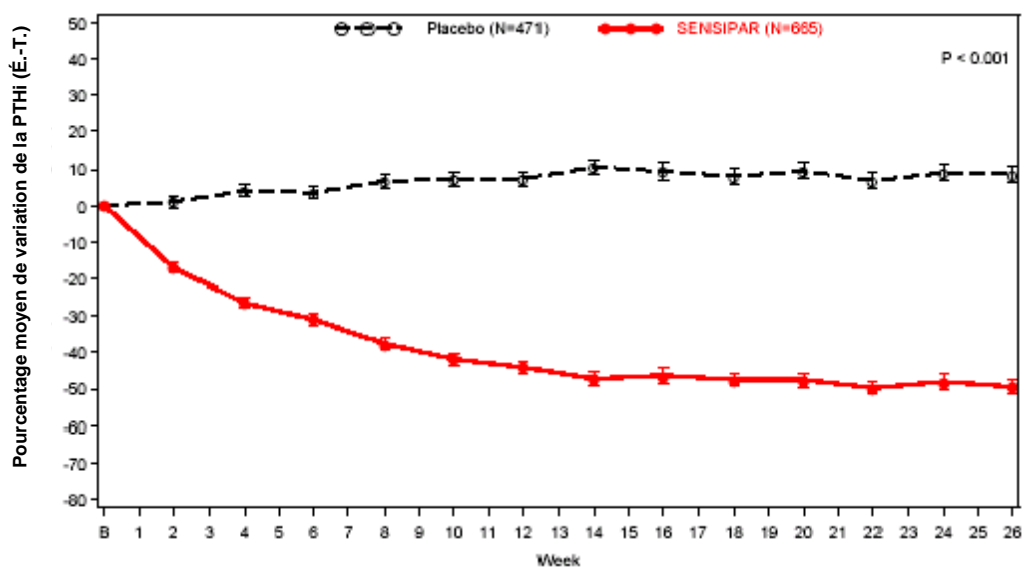
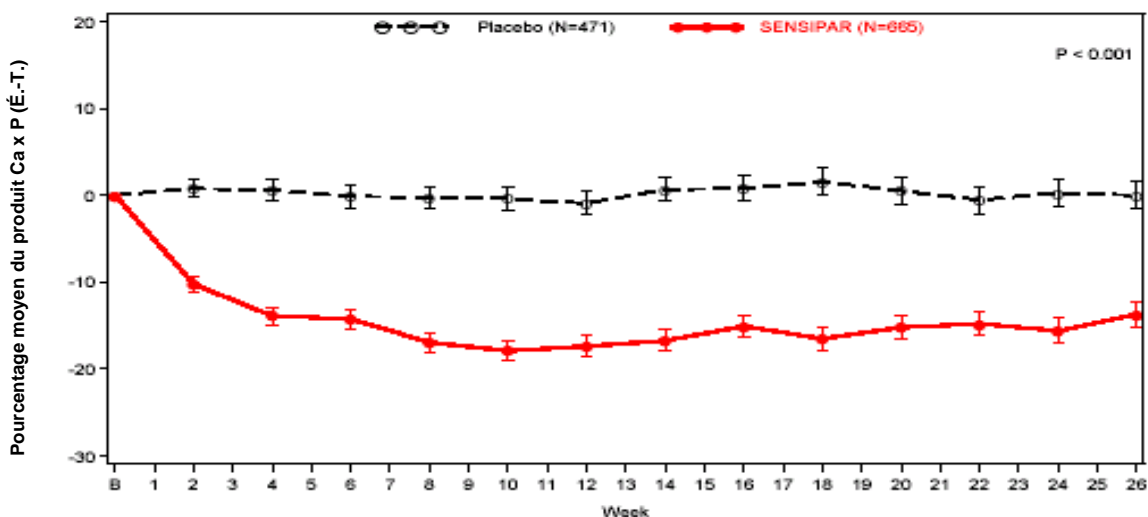


Figure 2. Pourcentage moyen de variation du produit Ca x P (É.-T.) par rapport au départ (ensemble des essais de phase III)



Les réductions du taux de PTHi et du produit Ca x P sont survenues dans les 2 semaines et se sont maintenues pendant les 12 mois de traitement. SENSIPAR a permis de faire diminuer le taux de PTHi et le produit Ca x P indépendamment de la gravité de la maladie (c.-à-d., le taux de départ de la PTHi) et de la durée ou du type de la dialyse (hémodialyse [HD] ou dialyse péritonéale [DP]) et de la prise de stérols de la vitamine D. Environ 60 % des patients atteints d'une HPT secondaire légère ($PTHi \geq 33$ à ≤ 55 pmol/L), modérée ($PTHi > 55$ à 88 pmol/L) ou

grave (PTHi > 88 pmol/L) ont obtenu une diminution $\geq 30\%$ de leur taux de PTHi. Le traitement par SENSIPAR a réduit le taux de PTHi 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 (NC) atteints d'une HPT 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.

Carcinome parathyroïdien et HPT 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'HPT 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'HPT primaire. La fourchette des doses de SENSIPAR 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'HPT 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'HPT primaire, le taux de calcium sérique est passé de 12,7 mg/dL au départ à 10,4 mg/dL (3,2 mmol/L à 2,6 mmol/L) à la fin de la phase d'ajustement posologique (durée maximale de 16 semaines).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Études précliniques

Des études qui portaient sur un modèle de rat présentant une insuffisance rénale chronique (par une néphrectomie aux 5/6) ont évalué les effets d'un traitement par chlorhydrate de cinacalcet sur l'hyperplasie des glandes parathyroïdes. Le traitement au chlorhydrate de cinacalcet a ramené le taux de PTH intacte (PTHi) 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 HPT secondaire.

RÉFÉRENCES

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

15. Rostand, S. G. et T. B. Drueke. « Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure », *Kidney Int*, vol. 56, 1999, p. 383-392.
16. Silverberg, S. J., M. R. Rubin, C. Faiman et coll. « Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma », *J Clin Endocrinol Metab*, vol. 92, n° 10, 2007, p 3803-3808.
17. Slatopolsky, E., A. Brown et A. Dusso. « Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism », *Kidney Intl*, vol. 56, 1999, p. S14-S19.
18. Spasovski, G. B., A. R. J. Bervoets, G. J. S. Behets et coll. « Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis », *Nephrol Dial Transplan*, vol. 18, 2003, p. 1159-1166.
19. 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.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Sensipar^{MD}

comprimés de chlorhydrate de cinacalcet

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « Monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SENSIPAR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Il s'agit seulement d'un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents sur SENSIPAR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

À quoi sert ce médicament?

SENSIPAR est utilisé dans les cas suivants :

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

Comment agit-il?

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

Hyperparathyroïdie secondaire

Si vos reins fonctionnent correctement, la PTH maintient les taux de calcium et de phosphore à des niveaux normaux en faisant entrer dans les os et sortir de ceux-ci la bonne quantité de calcium et de phosphore. La 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. SENSIPAR 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. SENSIPAR permet de réduire le taux de PTH en signifiant aux glandes parathyroïdes d'arrêter de sécréter trop de PTH dans le sang, ce qui permet de réduire le taux de calcium dans le sang.

Quand ne doit-il pas être utilisé?

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

Quel est l'ingrédient médicamenteux?

Le chlorhydrate de cinacalcet.

Quels sont les ingrédients non médicamenteux?

Amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, polyvidone, crospolyvidone, silice sublimée, stéarate de magnésium, vert Opadry® II, laque transparente (Opadry® clair) et cire de carnauba.

Quelles sont les présentations disponibles?

SENSIPAR se présente en flacons de 30 petits comprimés verts. Chaque flacon contient 30, 60 ou 90 mg de chlorhydrate de cinacalcet.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

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

1. vous avez ou avez déjà eu des convulsions; le risque de convulsions est plus important chez les personnes qui en ont déjà eues;
2. vous avez ou avez déjà eu des troubles cardiaques (faible tension artérielle ou aggravation d'une insuffisance cardiaque);
3. vous avez ou avez déjà eu des troubles hépatiques;
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.

Si vous tombez enceinte pendant le traitement par SENSIPAR, nous vous encourageons à vous inscrire au Programme de surveillance des grossesses d'Amgen. Si vous choisissez d'allaiter pendant le traitement par SENSIPAR, nous vous encourageons également à vous inscrire au Programme de surveillance de

l'allaitement d'Amgen. Pour vous inscrire, composez le 1-866-512-6436.

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

SENSIPAR ne doit pas être administré aux enfants.

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 SENSIPAR: 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 (désipramine et amitriptyline).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Il est important de prendre SENSIPAR 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 SENSIPAR, et il se peut qu'il augmente ou diminue votre dose en fonction de vos taux de PTH, de calcium et de phosphate.

Dose habituelle pour un adulte :

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

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

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

Surdosage :

Prévenez votre médecin ou communiquez avec votre centre antipoison régional immédiatement si vous pensez avoir pris une quantité de SENSIPAR 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 SENSIPAR, ne prenez pas une double dose pour compenser votre oubli. Contentez-vous d'une dose normale la fois suivante.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tous les médicaments entraînent des effets secondaires.

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

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

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet		Consulter le médecin ou le pharmacien		Cesser la prise du médicament et appeler le médecin ou le pharmacien
		Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Diarrhée	√		
	Hypocalcémie (faible taux de calcium) (symptômes : engourdissements et picotement autour de la bouche, douleurs musculaires, crampes ou convulsions)		√	
Peu fréquent	Convulsions		√	√
	Hypersensibilité (Réactions allergiques)		√	√
Très rare	Faible tension artérielle ou aggravation d'une insuffisance cardiaque		√	√
	Enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge (œdème angioneurotique)		√	√
	Hypersensibilité grave (réactions allergiques)		√	√

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet secondaire inattendu ressenti après avoir pris SENSIPAR, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés SENSIPAR à température ambiante (entre 15 et 30 °C).

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice postal 0701D
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MD} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

On peut trouver ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Amgen Canada Inc., au 1-866-502-6436.

Ce feuillet a été préparé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 4 janvier 2012