

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrSensipar^{MD}

(chlorhydrate de cinacalcet)

Comprimés

de 30 mg, 60 mg et 90 mg

Agent calcimimétique

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

Date de révision :
11 octobre 2019

N° de contrôle : 230496

© 2004–2019 Amgen Canada Inc. Tous droits réservés.

Table des matières

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

Sensipar^{MD}
(chlorhydrate de cinacalcet)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
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 secondaire chez les patients atteints de néphropathie chronique dialysés.

SENSIPAR maîtrise les taux d'hormone parathyroïdienne, de calcium et de phosphore ainsi que les taux sériques du produit calcium-phosphore (Ca x P) chez les patients atteints de néphropathie chronique 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'hyperparathyroïdie primaire pour qui la parathyroïdectomie est cliniquement inadéquate ou contre-indiquée.

Personnes âgées (> 65 ans)

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

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de SENSIPAR chez les enfants n'ont pas été établies. SENSIPAR n'est pas indiqué chez les enfants (voir les sections **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, **Troubles endocriniens et métaboliques**, **Hypocalcémie** et **Populations particulières**, **Enfants**).

CONTRE-INDICATIONS

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

Le traitement par SENSIPAR (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 obtenir une liste complète des ingrédients non médicamenteux, consulter la section **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Carcinogénicité et mutagénicité

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. Une réduction de l'incidence des adénomes thyroïdiens à cellules C a été observée chez des rats traités par SENSIPAR.

Les résultats enregistrés en soumettant SENSIPAR au test d'Ames, au test d'aberration chromosomique, au test de mutation directe HGPRT (hypoxanthine-guanine phosphoribosyl transférase) sur les cellules d'ovaire de hamster chinois 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 génétiques, les lésions chromosomiques à grande échelle et les recombinaisons, ou par des modifications de type numérique.

Cardiovasculaire

Hypotension et/ou aggravation de l'insuffisance cardiaque

Dans le cadre de la pharmacovigilance exercée après la mise en marché de SENSIPAR, des cas idiosyncrasiques d'hypotension et/ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque ont été signalés chez des patients dont la fonction cardiaque était altérée. Le lien de causalité avec SENSIPAR 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. Par ailleurs, dans le cadre des essais cliniques sur SENSIPAR, une hypotension a été observée chez 7 % des patients ayant reçu SENSIPAR 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.

Prolongation de l'intervalle QT et arythmie ventriculaire

Des cas de prolongation de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire secondaires à une hypocalcémie ont été signalés chez des patients traités par SENSIPAR (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques, Hypocalcémie**).

Troubles endocriniens et métaboliques

Hypocalcémie

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

Étant donné que SENSIPAR réduit le taux de calcium sérique, il convient de surveiller de près l'apparition éventuelle d'une hypocalcémie (voir la section **Surveillance et épreuves de laboratoire**). L'hypocalcémie peut se manifester par des paresthésies, des myalgies, des crampes, des crises de tétanie et des convulsions. Une baisse de la calcémie peut aussi prolonger l'intervalle QT, ce qui pourrait mener à une arythmie ventriculaire. Des cas de prolongation de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire secondaires à une hypocalcémie ont été signalés chez des patients traités par SENSIPAR. 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 par SENSIPAR ne doit pas être administré à des patients atteints de néphropathie chronique et soumis à la dialyse si leur taux de calcium sérique est $< 2,1$ mmol/L. Si le taux de calcium sérique chute sous la valeur de 2,1 mmol/L, mais demeure supérieur à 1,88 mmol/L, ou si des symptômes d'hypocalcémie apparaissent, il est possible d'utiliser des chélateurs de phosphore contenant du calcium et/ou des stéroïdes de la vitamine D pour élever le taux de calcium sérique. Si l'hypocalcémie ou les symptômes de prolongation de l'intervalle QT ou d'arythmie ventriculaire persistent, il faut réduire la dose de SENSIPAR ou cesser de l'administrer (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

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

SENSIPAR n'est pas indiqué chez les patients atteints de néphropathie chronique non dialysés. Des essais ont montré que les patients atteints de néphropathie chronique non dialysés qui reçoivent un traitement par SENSIPAR présentent un risque accru d'hypocalcémie (taux de

calcium sérique < 2,1 mmol/L) par rapport à ceux qui sont dialysés. Un faible taux initial de calcium sérique et/ou la présence d'une fonction rénale résiduelle pourraient être à l'origine de ce risque accru.

Taux de testostérone

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

Hépatique

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

Cancers

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

Neurologique

Convulsions

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

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

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

Fonction sexuelle et reproduction

Altération de la fécondité

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

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude n'a été menée sur l'utilisation de SENSIPAR chez la femme enceinte. SENSIPAR ne s'est pas révélé tératogène chez des lapins ayant reçu une dose égale à 0,4 fois (selon l'aire sous la courbe [ASC]) la dose maximale prévue pour l'être humain atteint d'hyperparathyroïdie secondaire (180 mg 1 fois par jour). Aucun effet n'a été observé sur la fécondité des mâles ou des femelles ayant subi des expositions allant jusqu'à 4 fois la dose prévue pour l'être humain, soit 180 mg par jour. Chez les rates gravides, de légères diminutions du poids corporel et de la consommation de nourriture ont été constatées à la dose la plus élevée. Chez le rat, la dose non tératogène a été, selon l'ASC, de 4,4 fois la dose maximale destinée aux patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire (180 mg 1 fois par jour). Une diminution du poids fœtal a été remarquée chez le rat à des doses ayant entraîné une hypocalcémie grave chez la mère. Il a été démontré que SENSIPAR traverse 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 bienfaits potentiels justifient le risque éventuel pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

Il n'a pas été établi si SENSIPAR est excrété, ou non, dans le lait humain. Des études menées sur le rat ont montré que SENSIPAR est excrété dans le lait de 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.

Enfants (< 18 ans)

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

Le décès d'un patient qui avait une hypocalcémie grave a été signalé dans le cadre d'un essai clinique portant sur des enfants (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles endocriniens et métaboliques, Hypocalcémie**).

Personnes âgées (> 65 ans)

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. Aucune différence n'a été constatée pour ce qui est de l'innocuité et de l'efficacité de SENSIPAR entre les patients âgés de plus ou de moins de 65 ans (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Patients atteints de néphropathie chronique et d'hyperparathyroïdie secondaire

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Des études ont été menées auprès de patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire et de néphropathie chronique et dialysés, d'un carcinome parathyroïdien ou d'hyperparathyroïdie primaire. SENSIPAR (chlorhydrate de cinacalcet) s'est révélé sûr et a été 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 (voir la section **Surveillance et épreuves de laboratoire**). L'hypocalcémie peut se manifester par des paresthésies, des myalgies, des crampes, des crises de tétanie et des convulsions. Une baisse du calcium sérique peut aussi prolonger l'intervalle QT, ce qui pourrait mener à une arythmie ventriculaire. Des cas de prolongation de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire secondaire à une hypocalcémie ont été signalés chez des patients traités par SENSIPAR. La prudence est de mise en présence d'autres facteurs de risque de prolongation de l'intervalle QT, par exemple un syndrome congénital du QT long confirmé ou la prise de médicaments connus pour entraîner une prolongation de l'intervalle QT ou abaisser le taux de calcium sérique (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

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

Hyperparathyroïdie secondaire chez des patients atteints de néphropathie chronique dialysés

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

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

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

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

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

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

Expérience de 12 mois avec SENSIPAR et hyperparathyroïdie secondaire

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

Carcinome parathyroïdien et hyperparathyroïdie primaire

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

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

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

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

Effets indésirables observés après la commercialisation du médicament

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Effet de SENSIPAR sur d'autres médicaments

Médicaments métabolisés par l'enzyme 2D6 du cytochrome P450 : 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), 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 environ chez les personnes dont le métabolisme par l'enzyme CYP2D6 est rapide.

Amitriptyline : L'administration concomitante de 25 mg ou de 100 mg de SENSIPAR et de 50 mg d'amitriptyline, un 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 P450 (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 du facteur VII de la coagulation).

L'absence d'effet de SENSIPAR sur la pharmacocinétique des warfarines R et S et l'absence d'auto-induction à la suite de l'administration répétée indiquent que SENSIPAR 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 fois par jour de kétoconazole, un 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 cesse un traitement au moyen d'un puissant inhibiteur de l'enzyme CYP3A4 (p. ex. le kétoconazole, l'érythromycine et l'itraconazole) ou d'un puissant inducteur de cette enzyme (p. ex. la rifampicine et la phénytoïne).

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

Pantoprazole : L'administration concomitante de pantoprazole (80 mg par jour) n'a pas influé sur la pharmacocinétique de SENSIPAR.

Chlorhydrate de sevelamer : L'administration concomitante de chlorhydrate de sevelamer (2 400 mg 3 fois par jour) n'a pas influé sur la pharmacocinétique de SENSIPAR.

Interactions médicament-aliment

Après l'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

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

Effet du médicament sur les épreuves de laboratoire

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

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

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

SENSIPAR (chlorhydrate de cinacalcet) se présente sous forme de comprimés oraux qui doivent être avalés entiers et ne doivent pas être croqués, écrasés ni fractionnés. Les comprimés 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 de 1,5 à 5 fois la limite supérieure de la normale.

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

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

Durant toute la période où la dose est progressivement augmentée, le taux de calcium sérique doit être fréquemment surveillé. S'il passe sous la limite inférieure 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 fois par jour.

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

Populations particulières

Personnes âgées

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

Patients atteints d'insuffisance rénale

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

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'insuffisance hépatique modérée ou grave (classification de Child-Pugh) augmente de 2 à 4 fois environ la concentration de SENSIPAR. Chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique modérée ou grave, les taux de PTH et de calcium sérique doivent être étroitement surveillés 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, il faudra surveiller les patients pour repérer d'éventuels signes et symptômes d'hypocalcémie et prendre 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; elle se manifeste par une augmentation du taux d'hormone parathyroïdienne et des troubles du métabolisme du calcium et du phosphore. L'augmentation de la PTH stimule l'activité ostéoclastique, ce qui entraîne une résorption de l'os cortical et une fibrose de la moelle osseuse. Le récepteur sensible au calcium, situé à la surface des cellules principales de la glande parathyroïde, est le principal régulateur de la sécrétion de PTH. Le chlorhydrate de cinacalcet abaisse directement le taux de PTH en augmentant la sensibilité de ce récepteur au calcium extracellulaire. La réduction de la PTH s'accompagne d'une diminution du taux de calcium sérique.

Pharmacodynamie

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

Pharmacocinétique

Absorption et distribution

Après l'administration orale de SENSIPAR, la concentration plasmatique maximale est atteinte en 2 à 6 heures environ. La biodisponibilité absolue du cinacalcet est d'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 minimale. L'ASC et la C_{max} du cinacalcet augmentent de façon linéaire pour la plage des doses allant de 30 à 180 mg 1 fois par jour. 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 a une distribution minimale dans les 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 l'administration d'une dose radiomarquée de 75 mg à des volontaires en bonne santé, le cinacalcet a été rapidement et intensément métabolisé par une oxydation suivie d'une conjugaison. Ses métabolites radiomarqués ont été éliminés principalement par la voie rénale. Environ 80 % de la dose ont été retrouvés 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 insuffisance hépatique légère 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 insuffisance hépatique modérée, et 4 fois plus élevée chez ceux ayant une insuffisance hépatique grave (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Comme la dose est progressivement augmentée en fonction des résultats de chaque patient relatifs à l'innocuité et à l'efficacité, il n'est pas nécessaire de prévoir d'ajustement supplémentaire de la dose 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 selon la fonction rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

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'un laque de couleur (vert Opadry® II), d'une pellicule 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 pellicule 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 pellicule et portent l'inscription « AMG » sur une face et l'inscription « 60 » sur l'autre face. Ils sont conditionnés en flacons de 30 comprimés.

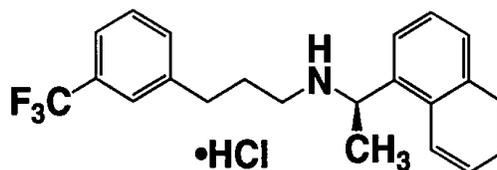
Les comprimés SENSIPAR 90 mg sont de couleur vert clair et de forme ovale. Ils sont recouverts d'une pellicule et portent l'inscription « AMG » sur une face et l'inscription « 90 » sur l'autre face. Ils sont conditionnés en flacons de 30 comprimés.

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 de couleur blanche à blanc cassé
Solubilité :	Légèrement soluble dans l'eau et l'acétonitrile; librement 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 :	De 178 à 184 °C

ESSAIS CLINIQUES

Hyperparathyroïdie secondaire des patients atteints de néphropathie chronique dialysés

Trois essais cliniques multicentriques à répartition aléatoire, à double insu et contrôlés par placebo, d'une durée de 6 mois chacun, ont été menés auprès de patients atteints de néphropathie chronique, dialysés et présentant une hyperparathyroïdie secondaire non maîtrisée (n = 1 136). La population à l'étude 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 admission 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 déjà prescrits, y compris des inhibiteurs calciques, des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA), des bêtabloquants, des hypoglycémifiants et des hypolipémiants. La posologie de départ de SENSIPAR et du placebo était de 30 mg par jour. La dose a été augmentée toutes les 3 à 4 semaines jusqu'à la posologie maximale de 180 mg 1 fois par jour, en vue d'obtenir un taux de PTH intacte compris entre 11 et 27,5 pmol/L (de 1,5 à 4 fois la limite supérieure de la normale). L'hyperparathyroïdie secondaire était d'intensité légère à grave (taux de PTH intacte compris entre 29,8 et 1 005,2 pmol/L); les taux moyens de PTH intacte au départ (É.-T.) pour l'ensemble des 3 essais étaient de 78 (2,2) et de 72 (2,0) pmol/L pour les groupes SENSIPAR et placebo, respectivement. Des réductions importantes du taux de PTH intacte, du produit calcium-phosphore (Ca x P) et des taux sériques de calcium et de phosphore ont été observées 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 concordants (voir le Tableau 2). La Figure 1 et la Figure 2 illustrent les variations moyennes du taux de PTH intacte et du produit 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 PTH intacte, le produit Ca x P et les taux de calcium et 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)
PTH intacte						
Valeur de départ (pmol/L)	69 (2,9)	67 (2,5)	67 (2,5)	69 (3,1)	88 (5,1)	90 (4,3)
Phase d'évaluation (pmol/L)	74 (3,5)	41 (2,6)	73 (3,4)	38 (3,1)	90 (5,8)	56 (3,2)
Pourcentage de variation	9,5 (2,8)	-38,4 (2,9)	8,7 (2,8)	-47,5 (2,8)	4,1 (3,4)	-40,3 (2,1)
Patients atteignant le paramètre d'évaluation principal (PTH intacte ≤ 250 pg/mL; 27,5 pmol/L) (%)	4 %	41 %**	7 %	46 %**	6 %	35 %**
Patients obtenant ≥ 30 % de réduction de la PTH intacte (%)	11 %	61 %**	12 %	68 %**	10 %	59 %**
Patients obtenant une PTH intacte ≤ 300 pg/mL (33 pmol/L) (%)	9 %	55 %**	11 %	56 %**	9 %	45 %**
Ca x P						
Valeur de départ (mmol ² /L ²)	4,9 (0,09)	5 (0,09)	4,9 (0,01)	4,9 (0,01)	4,9 (0,11)	4,8 (0,08)
Phase d'évaluation (mmol ² /L ²)	4,8 (0,08)	4,2 (1,0)	4,8 (0,01)	4,0 (0,10)	4,7 (0,10)	4,0 (0,07)
Pourcentage de variation	1,5 (1,8)	-13,0 (1,7)**	-0,7 (1,9)	-16,7 (2,1)**	-1,4 (2,4)	-12,8 (1,7)**
Calcium						
Valeur de départ (mmol/L)	2,48 (0,025)	2,45 (0,025)	2,48 (0,025)	2,5 (0,025)	2,5 (0,025)	2,45 (0,0125)
Phase d'évaluation (mmol/L)	2,48 (0,025)	2,3 (0,025)	2,48 (0,025)	2,3 (0,025)	2,5 (0,025)	2,28 (0,025)
Pourcentage de variation	0,5 (0,3)	-6,3 (0,6)**	0,3 (0,4)	-7,5 (0,6)**	0,9 (0,5)	-6,5 (0,6)**
Phosphore						
Valeur de départ (mmol/L)	2 (0,032)	2,03 (0,032)	2 (0,032)	1,97 (0,1)	1,97 (0,032)	1,97 (0,032)
Phase d'évaluation (mmol/L)	1,94 (0,032)	1,84 (0,032)	1,94 (0,1)	1,74 (0,032)	1,87 (0,032)	1,78 (0,032)
Pourcentage de variation	1,1 (1,8)	-7,1 (1,7)**	-0,9 (1,9)	-9,9 (2,0)**	-2,2 (2,5)	-7,2 (1,6)*

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

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

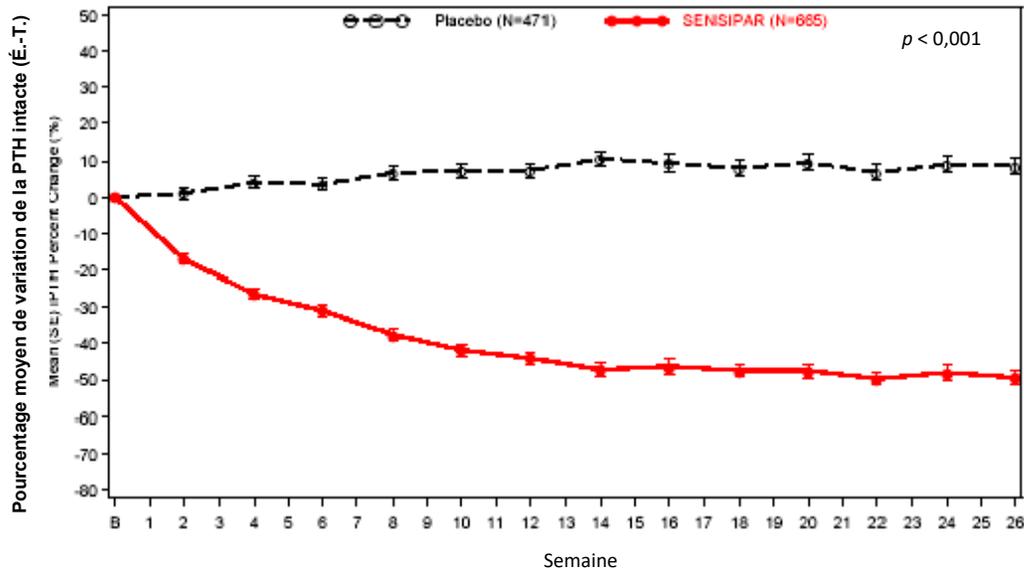
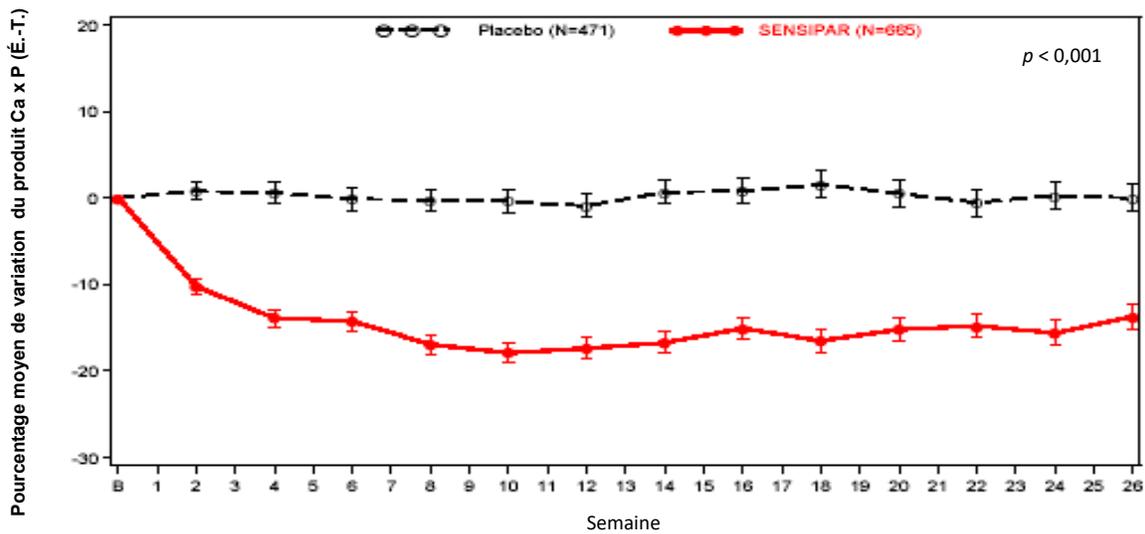


Figure 2. Pourcentage moyen de variation du produit Ca x P (É.-T.) par rapport au départ (ensemble des essais de phase III)



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

de leur taux de PTH intacte. Le traitement par SENSIPAR a réduit le taux de PTH intacte et le produit Ca x P indépendamment de la valeur des produits Ca x P antérieurs au traitement.

Santé osseuse

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

Cardiovasculaire

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

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

En tout, 46 patients ont participé à l'essai clinique qui appuie les indications du médicament chez les patients présentant un carcinome parathyroïdien (29 patients) ou atteints d'hyperparathyroïdie primaire pour qui l'intervention chirurgicale 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 a été de 328 jours pour les patients présentant un carcinome parathyroïdien et de 347 jours pour les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire. La fourchette des doses de SENSIPAR administrées était comprise entre 30 mg 2 fois par jour et 90 mg 4 fois par jour (13 patients ont reçu la dose de 90 mg 4 fois par jour). Le paramètre d'évaluation principal dans le cadre de cet essai était la réduction du calcium sérique ≥ 1 mg/dL (0,25 mmol/L). Au total, 18 des 29 patients (62 %) présentant un carcinome parathyroïdien et 15 des 17 patients (88 %) atteints d'hyperparathyroïdie primaire ont obtenu une réduction du 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 (de 3,5 mmol/L à 3,1 mmol/L) à la fin de la phase d'ajustement posologique (durée maximale de 16 semaines). Chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire, le taux de calcium sérique est passé de 12,7 mg/dL au départ à 10,4 mg/dL (de 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 (5 sur 6 par néphrectomie) ont évalué les effets d'un traitement par le chlorhydrate de cinacalcet sur l'hyperplasie des glandes parathyroïdes. Le traitement par le chlorhydrate de cinacalcet a réduit le taux de PTH intacte et la prolifération des cellules parathyroïdiennes jusqu'à des valeurs comparables à celles observées chez des animaux non néphrectomisés traités par l'excipient. Cette observation démontre que le chlorhydrate de cinacalcet a empêché l'apparition d'une hyperparathyroïdie secondaire.

RÉFÉRENCES

1. Bilezikian JP. Management of acute hypercalcemia. *N Engl J Med* 1992;326:1196-1203.
2. Block G, Port FK. Calcium phosphate metabolism and cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Dial* 2003;16(2):140-147.
3. Block GA, Hulbert-Shearon TE, Levin NW, et al. Association of serum phosphorus and calcium x phosphate product with mortality risk in chronic hemodialysis patients: A national study. *Am J Kidney Dis* 1998;31:607-617.
4. Block GA, Martin KJ, de Francisco ALM, et al. Cinacalcet for Secondary Hyperparathyroidism in Patients Receiving Hemodialysis. *N Engl J Med* 2004;350(15):1516-1525.
5. Block GA, Port FK. Re-evaluation of risks associated with hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in dialysis patients: Recommendations for a change in management. *Am J Kidney Dis* 2000;35:1226-1237.
6. Coburn JW, Maung HM. Calcimimetic agents and the calcium-sensing receptor. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2000;9(2):123-132.
7. de Boer IH, Gorodetskaya I, Young B, et al. The severity of secondary hyperparathyroidism in chronic renal insufficiency is GFR-dependent, race-dependent, and associated with cardiovascular disease. *J Am Soc Nephrol* 2002;13(11):2762-2769.
8. Drueke TB. The pathogenesis of parathyroid gland hyperplasia in chronic renal failure. *Kidney Int* 1995;48(1):259-272.
9. Ganesh SK, Stack AG, Levin NW, et al. Association of elevated serum PO₄, Ca x P product, and parathyroid hormone with cardiac mortality risk in chronic hemodialysis patients. *J Am Soc Nephrol* 2001;12:2131-2138.
10. Goodman WG. Recent developments in the management of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Int* 2001;59(3):1187-1201.
11. Jones CA, McQuillan GM, Kusek JW, et al. Serum creatinine levels in the US population: third National Health and Nutrition Examination Survey. *Am J Kidney Dis* 1998;32:992-999.
12. Nemeth EF, Bennett SA. Tricking the parathyroid gland with novel calcimimetic agents. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1998;13(8):1923-1925.
13. Peacock M, Bilezikian JP, Klassen PS, et al. Cinacalcet hydrochloride maintains long-term normocalcemia in patients with primary hyperparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* 2005;90(1):135-141.
14. Quarles LD. Extracellular calcium-sensing receptors in the parathyroid gland, kidney, and other tissues. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2003 Jul;12(4):349-355.
15. Rostand SG, Drueke TB. Parathyroid hormone, vitamin D, and cardiovascular disease in chronic renal failure. *Kidney Int* 1999;56:383-392.

16. Silverberg SJ, Rubin MR, Faiman C, et al. Cinacalcet hydrochloride reduces the serum calcium concentration in inoperable parathyroid carcinoma. *J Clin Endocrinol Metab* 2007;92(10):3803-3808.
17. Slatopolsky E, Brown A, Dusso A. Pathogenesis of secondary hyperparathyroidism. *Kidney Intl* 1999;56:S14-S19.
18. Spasovski GB, Bervoets ARJ, Behets GJS, et al. Spectrum of renal bone disease in end-stage renal failure patients not yet on dialysis. *Nephrol Dial Transplan* 2003;18:1159-1166.
19. The EVOLVE Trial Investigators. Effect of cinacalcet on cardiovascular disease in patients undergoing dialysis. *N Engl J Med* 2012;367:2482-2494.
20. United States Renal Data System. *USRDS 2002 Annual Data Report: Atlas of End-Stage Renal Disease in the United States*. Bethesda, MD: National Institutes of Health, National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases; 2002.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Sensipar^{MD}

(comprimés de chlorhydrate de cinacalcet)

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de SENSIPAR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de 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 qui ne peuvent pas subir l'ablation d'une ou de plusieurs glandes parathyroïdes.

Les effets de ce médicament

L'être humain possède 4 petites glandes dans le cou, derrière la glande thyroïde, appelées les glandes parathyroïdes. Ces glandes fabriquent une hormone, appelée hormone parathyroïdienne (PTH). En temps normal, la PTH veille à ce que vous ayez juste assez de calcium et de phosphore dans le sang pour permettre à vos os, à votre cœur, à vos muscles, à vos nerfs et à vos vaisseaux sanguins de bien fonctionner.

Hyperparathyroïdie secondaire

Si vos reins fonctionnent correctement, la PTH maintient les taux de calcium et de phosphore à des niveaux normaux en faisant entrer dans les os et sortir de ceux-ci la bonne quantité de calcium et de phosphore. La maladie rénale 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. Cela 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 et 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.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

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

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

L'ingrédient médicamenteux de ce médicament

Chlorhydrate de cinacalcet

Les ingrédients non médicamenteux importants de ce médicament

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

Les formes posologiques de ce médicament

SENSIPAR est offert en flacons de 30 petits comprimés verts. Chaque comprimé 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 problèmes de foie;
4. vos taux sanguins de calcium sont trop bas;
5. vous êtes enceinte, vous allaitez ou vous avez l'intention de concevoir ou d'allaiter un enfant.

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

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. Le décès d'un adolescent qui avait un très faible taux de calcium sanguin (hypocalcémie) a été signalé lors d'un essai clinique.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Veillez le 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 avec de la nourriture ou immédiatement après un repas. Les comprimés SENSIPAR 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.

SENSIPAR peut être pris seul ou en association avec des stéroïdes de la vitamine D et/ou des chélateurs de phosphore.

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. Prenez la 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 le plus fréquemment observés. Les nausées et les vomissements peuvent rendre difficile la prise des médicaments.
- Diarrhée, douleur musculaire et douleur au dos. Ces effets indésirables sont aussi couramment signalés.
- Éruption cutanée ou hypersensibilité (réaction allergique). Des cas d'éruption cutanée ont été fréquemment signalés, alors que les cas d'hypersensibilité (réaction allergique) ont été peu fréquents.
- De l'urticaire a été signalée dans de très rares cas.
- Une enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge pouvant entraîner une difficulté à avaler ou à respirer (œdème de Quincke) a aussi été signalée dans de très rares cas.
- Douleurs dans les articulations (pseudogoutte).

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme ou effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement en cas d'effet secondaire grave	Dans tous les cas	
Fréquent	Diarrhée	√		
	Hypocalcémie (faible taux de calcium) (symptômes possibles : battements cardiaques inhabituellement rapides ou forts, engourdissement ou picotement autour de la bouche, douleurs ou crampes musculaires, convulsions)			√
Peu fréquent	Convulsions			√
	Hypersensibilité ou réaction allergique (symptômes possibles : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, difficulté à respirer, enflure du visage, de la langue ou de la gorge)			√

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme ou effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
		Seulement en cas d'effet secondaire grave	Dans tous les cas	
Très rare	Faible tension artérielle (symptômes possibles : étourdissements, sensation de tête légère, sensation de fatigue)			√
	Aggravation de l'insuffisance cardiaque (symptômes possibles : difficulté à respirer accrue, enflure des jambes, des chevilles et des pieds, sensation de fatigue accrue)			√
	Edème de Quincke (enflure du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge)			√
	Hypersensibilité ou réaction allergique graves (symptômes possibles : éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, difficulté à respirer ou à avaler, enflure du visage, de la langue ou de la gorge)			√

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

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conservez les comprimés SENSIPAR à la température ambiante (entre 15 et 30 °C). Conservez-les en lieu sûr hors de la portée et de la vue des enfants.

Déclaration des effets secondaires

La déclaration de tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada peut contribuer à améliorer l'utilisation sécuritaire des produits de santé par les Canadiens. Votre déclaration peut permettre d'identifier d'autres effets secondaires et de faire changer les renseignements relatifs à la sécurité du produit.

Trois façons de déclarer :

- Aller sur le site Web de MedEffet^{MD} (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).
- Composer le 1-866-234-2345 (sans frais)
- Remplir un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur et le faire parvenir :
 - par télécopieur : 1-866-678-6789 (sans frais) ou
 - par la poste : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies et le formulaire de déclaration des effets secondaires sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MD} (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

REMARQUE : Si vous désirez 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

Pour obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, communiquez avec le promoteur, Amgen Canada Inc., au 1-866-502-6436.

Ce feuillet a été préparé par Amgen Canada Inc.

Dernière révision : 11 octobre 2019