

*Espace réservé au cachet
indiquant que le texte a été
approuvé*

Cinacalcet Devatis

Composition

Principes actifs

Cinacalcet (sous forme de chlorhydrate).

Excipients

Cellulose microcristalline, amidon prégélatinisé, crospovidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, l'enrobage: hypromellose, dioxyde de titane (E171), lactose monohydraté (comprimé pelliculé à 30 mg: 0,30 mg, comprimé pelliculé à 60 mg: 0,60 mg, comprimé pelliculé à 90 mg: 0,90 mg), triacétine, oxyde de fer (E172), indigotine (E132), macrogol.

Forme pharmaceutique et quantité de principe actif par unité

Comprimés pelliculés à 30 mg, 60 mg ou 90 mg de cinacalcet (sous forme de chlorhydrate).

Indications/Possibilités d'emploi

Pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients atteints de maladie rénale chronique, bénéficiant d'une dialyse.

Pour le traitement de l'hypercalcémie chez les patients atteints de cancer de la parathyroïde ou chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie primaire pour qui la parathyroïdectomie n'est pas une option thérapeutique.

Posologie/Mode d'emploi

Cinacalcet Devatis est administré par voie orale. Les comprimés doivent être avalés en entier, sans les mâcher, broyer ou fractionner de quelque façon que ce soit.

Il est recommandé de prendre Cinacalcet Devatis avec ou peu après les repas.

Hyperparathyroïdie secondaire

Début de traitement

Avant de commencer le traitement par Cinacalcet Devatis, il est nécessaire de déterminer le taux sérique de calcium. La calcémie corrigée par l'albumine doit donc correspondre au moins à la limite inférieure de la normale avant que soit administrée la première dose (voir «Mises en garde et précautions»). Noter que la plagenormale du taux sérique de calcium dépend de la méthode utilisée

et peut donc varier d'un laboratoire à l'autre. Le taux de calcium doit être augmenté avant le début du traitement jusqu'au-dessus de la limite inférieure de la normale, le cas échéant.

La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 30 mg une fois par jour.

Titration de la dose

La posologie est ensuite augmentée toutes les 2 à 4 semaines, jusqu'à une dose maximale de 180 mg une fois par jour, afin d'atteindre chez le patient dialysé un taux cible de parathormone (PTH) entre 150 et 300 pg/ml (15,9-31,8 pmol/l) en utilisant la méthode de la parathormone intacte (PTHi). Le taux de PTH doit être mesuré au minimum 12 h après l'administration de Cinacalcet Devatis. Au cours de la première semaine après le début du traitement, le taux sérique de calcium doit être fréquemment surveillé. Une fois la dose d'entretien établie, la calcémie doit être déterminée environ une fois par mois. Si la calcémie corrigée diminue au-dessous de 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) et/ou si des symptômes d'hypocalcémie apparaissent, il est recommandé de procéder comme suit:

<i>Calcémie corrigée / symptômes cliniques</i>	<i>Mesures recommandées</i>
<8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) et >7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ou symptômes cliniques d'hypocalcémie	Augmentation du taux sérique de calcium par la prise de chélateurs calciques d'ions phosphate, des stéroïdes de la vitamine D et/ou par l'ajustement de la concentration en calcium du dialysat.
<8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) et >7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ou persistance de symptômes d'hypocalcémie malgré une tentative d'augmenter le taux sérique de calcium	Réduire la dose de Cinacalcet Devatis ou interrompre temporairement le traitement.
≤7,5 mg/dl (1,9 mmol/l) ou persistance de symptômes d'hypocalcémie et si la dose de vitamine D ne peut être augmentée	Interrompre la prise de Cinacalcet Devatis jusqu'à ce qu'un taux sérique de calcium de 8,0 mg/dl (2,0 mmol/l) soit atteint et/ou que les symptômes d'hypocalcémie aient disparu. Le traitement doit être ensuite repris avec la dose immédiatement inférieure de Cinacalcet Devatis.

Le taux de parathormone doit être mesuré 1 à 4 semaines après le début du traitement par Cinacalcet Devatis et après chaque adaptation de la posologie.

Le taux de PTH doit être surveillé tous les 1 à 3 mois au cours de la période d'entretien.

Le taux de PTH peut être mesuré en utilisant soit la parathormone intacte (PTHi) soit la parathormone bio-intacte (PTHbi). Le traitement par Cinacalcet Devatis ne modifie pas le rapport entre PTHi et PTHbi.

Cinacalcet Devatis peut être utilisé en association avec un traitement par des chélateurs d'ions phosphate et/ou des dérivés de la vitamine D.

Début du traitement chez les patients traités préalablement par ételcalcétide

Après l'arrêt de l'ételcalcétide, le traitement par Cinacalcet Devatis doit démarrer au plus tôt après au moins trois hémodialyses consécutives. Il convient de s'assurer avant d'entamer le traitement par Cinacalcet Devatis que les taux sériques de calcium sont normaux (voir les recommandations en cas de taux sérique de calcium réduit ci-dessus).

Cancer de la parathyroïde/hyperparathyroïdie primaire réfractaire

La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 30 mg deux fois par jour. En partant de 30 mg deux fois par jour, la posologie de Cinacalcet Devatis peut être augmentée toutes les 2 à 4 semaines à 60 mg deux fois par jour, 90 mg deux fois par jour et 90 mg 3-4 fois par jour en fonction des besoins pour normaliser la calcémie.

La calcémie doit être mesurée au cours de la semaine qui suit le début du traitement par Cinacalcet Devatis et après chaque adaptation posologique. Une fois la dose d'entretien définie, la calcémie doit être mesurée tous les 2 à 3 mois.

Recommandations posologiques spéciales

Patients âgés

Aucun ajustement de la posologie n'est nécessaire chez les patients âgés de >65 ans.

Enfants et adolescents

Cinacalcet Devatis en comprimés pelliculés ne convient pas à la population pédiatrique car, chez cette catégorie de patients, des doses initiales notablement plus faibles sont requises (voir également «Mises en garde et précautions»).

Patients présentant des troubles de la fonction hépatique

Parce que les taux plasmatiques de cinacalcet peuvent être 2-4 fois supérieurs chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (classification de Child-Pugh B et C), ils doivent être étroitement surveillés au début du traitement par Cinacalcet Devatis (voir «Pharmacocinétique»).

Contre-indications

Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients selon la composition. Hypocalcémie (voir «Posologie/Mode d'emploi» et «Mises en garde et précautions»).

Mises en garde et précautions

Calcémie et parathormone

Chez des patients traités par cinacalcet, des évènements associés à une hypocalcémie engageant le pronostic vital et des décès ont été rapportés.

Chez les patients dialysés atteints de maladie rénale chronique et recevant cinacalcet, 29% des patients participant aux études d'enregistrement de six mois, ainsi que 21% et 33% des patients (au cours des six premiers mois et en tout) de l'étude clinique EVOLVE (EVALuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) ont présenté au moins une valeur de calcémie inférieure à 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l).

La symptomatologie de l'hypocalcémie peut se présenter sous forme de paresthésies, myalgies, crampes, tétanie et convulsions. La diminution de la calcémie peut prolonger l'intervalle QT, pouvant entraîner des arythmies ventriculaires. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmies ventriculaires secondaires à une hypocalcémie ont été rapportés chez des patients traités par cinacalcet. Une attention particulière est recommandée chez les patients présentant simultanément des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT tels qu'un antécédent de syndrome du QT long congénital ou un traitement concomitant par des médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT. Du fait que le cinacalcet diminue la calcémie, les patients doivent être surveillés à la recherche des symptômes d'une hypocalcémie. La calcémie doit être déterminée dans la première semaine suivant l'initiation ou l'ajustement de la posologie de Cinacalcet Devatis. Voir les recommandations en cas de calcémie réduite dans «Posologie/Mode d'emploi».

Chez les patients dont la calcémie (corrigée par l'albumine) est inférieure à la limite inférieure de la normale, aucun traitement par Cinacalcet Devatis ne doit être initié.

Chez les patients recevant d'autres médicaments de manière concomitante qui font également baisser le taux sérique de calcium, Cinacalcet Devatis ne doit être utilisé qu'avec précaution. Le taux sérique de calcium doit être étroitement surveillé (voir «Interactions»).

Les patients recevant Cinacalcet Devatis ne doivent pas être traités par ételcalcétide.

Crises convulsives

Des crises convulsives ont été signalées chez des patients traités par cinacalcet. Une réduction significative du taux sérique de calcium entraîne une réduction du seuil convulsif. C'est pourquoi le taux sérique de calcium chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives doit être surveillé de manière particulièrement étroite au cours du traitement par Cinacalcet Devatis.

Influence sur les os

Si le taux de parathormone reste durablement inférieur à la valeur correspondant à 1,5 fois la limite supérieure de la normale (mesurée par dosage PTHi), une maladie osseuse adynamique peut se

développer. Si, au cours du traitement par cinacalcet, les taux de parathormone tombent sous la plage cible recommandée, la dose des dérivés de la vitamine D ou de Cinacalcet Devatis doit être réduite ou le traitement interrompu.

Troubles des articulations

Une hypercalcémie dans le contexte d'une hyperparathyroïdie constitue un facteur de risque de chondrocalcinose. Des données indiquent toutefois que même une chute rapide du calcium sérique dans le cadre d'un traitement de l'hyperparathyroïdie (p.ex. immédiatement après une parathyroïdectomie) pourrait déclencher des symptômes d'une «pseudo-goutte».

Des effets indésirables tels que l'arthralgie, l'arthrite ou le gonflement articulaire, ainsi que, dans des cas isolés, une chondrocalcinose ont également été rapportés au cours de l'administration de cinacalcet. Les symptômes ont en partie été réversibles malgré la poursuite du traitement par cinacalcet. Un lien de causalité avec une baisse rapide du taux sérique de calcium ne peut toutefois pas être exclu.

Néoplasies

Dans une étude clinique randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo et réalisée sur 3883 patients sous dialyse, des néoplasies ont été rapportées chez 2,9 patients pour 100 années-patients dans le groupe cinacalcet et chez 2,5 patients pour 100 années-patients dans le groupe placebo. Aucun lien de cause à effet n'a été établi avec cinacalcet.

Testostéronémie

Chez les patients au stade final d'une insuffisance rénale, la testostéronémie est souvent au-dessous de la normale. Lors d'une étude clinique menée chez des patients dialysés atteints de maladie rénale chronique, les taux de testostérone libre après 6 mois de traitement ont baissé de 31,3% en moyenne chez les patients sous cinacalcet et de 16,3% chez les patients sous placebo.

Au bout de 3 ans, aucune baisse supplémentaire de la testostérone libre ou totale n'a été constatée. La signification clinique de cette baisse de la testostéronémie est inconnue.

Passage du traitement par ételcalcétide à celui par cinacalcet

La prise simultanée de cinacalcet et d'ételcalcétide peut être à l'origine d'une grave hypocalcémie. Les patients recevant Cinacalcet Devatis ne doivent pas être traités simultanément par ételcalcétide. Un passage de l'ételcalcétide au cinacalcet n'a pas été étudié dans le cadre d'études cliniques. Le délai devant être respecté en cas de traitement antérieur par ételcalcétide avant d'initier le traitement par Cinacalcet Devatis n'est donc pas connu (voir «Posologie/Mode d'emploi»). Il est impératif de déterminer le taux de calcium sérique avant la première administration de cinacalcet afin de s'assurer que le taux de calcium est normal.

Population pédiatrique

Chez des patients pédiatriques traités par cinacalcet également, des complications d'hypocalcémie grave ont été rapportées, voire avec issue fatale. Cinacalcet Devatis en comprimés pelliculés n'est pas autorisé pour une utilisation chez les patients pédiatriques (voir également «Posologie/Mode d'emploi»).

Lactose

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares), ne devraient pas prendre ce médicament.

Interactions

Interactions pharmacocinétiques

Influence d'autres médicaments sur la pharmacocinétique du cinacalcet

Inhibiteurs du CYP3A4

Le cinacalcet est en partie métabolisé par l'enzyme CYP3A4. L'administration concomitante de kétoconazole, un puissant inhibiteur de la CYP3A4, entraîné un quasi doublement des taux de cinacalcet. Un ajustement de la posologie de Cinacalcet Devatis est nécessaire lorsque'un patient prenant du Cinacalcet Devatis commence ou arrête un traitement avec un puissant inhibiteur du CYP3A4 (p. ex. clarithromycine, érythromycine, itraconazole, voriconazole, cobicistat) ou un inducteur de CYP3A4 (p. ex. barbituriques, rifampicine, phénytoïne ou millepertuis).

Influence du cinacalcet sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Substrats du CYP2D6

Le cinacalcet est un inhibiteur du CYP2D6.

Dextrométhorphan: des doses multiples de 50 mg de cinacalcet avaient augmenté l'ASC de 30 mg de dextrométhorphan (principalement métabolisée par le CYP2D6) jusqu'à 11 fois chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6.

Désipramine: La prise concomitante de 90 mg de cinacalcet une fois par jour avec 50 mg de désipramine, principalement métabolisé par le CYP2D6, avait augmenté l'exposition à la désipramine jusqu'à 3,6 fois chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6.

Amitriptyline: La prise concomitante de cinacalcet et d'amitriptyline, un antidépresseur tricyclique partiellement métabolisé par le CYP2D6, avait augmenté l'exposition de l'amitriptyline et de son métabolite actif, la nortriptyline, d'environ 20% chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6.

Un ajustement de la posologie de médicaments qui sont principalement métabolisés par cette enzyme (p.ex. le métoprolol) peut donc être nécessaire si ceux-ci sont administrés de manière

concomitante avec le cinacalcet. Cela s'applique notamment aux principes actifs à index thérapeutique étroit (p.ex. laflécaïnide ainsi que la plupart des antidépresseurs tricycliques).

Substrats du CYP3A4

L'administration concomitante de cinacalcet (90 mg) et de midazolam à administration orale (2 mg), un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5, n'avait pas modifié les caractéristiques pharmacocinétiques du midazolam. Ces données indiquent que le cinacalcet n'influence pas les caractéristiques pharmacocinétiques des médicaments qui sont métabolisés par le CYP3A4 ou le CYP3A5 (p.ex. certains immunosuppresseurs tels que la ciclosporine et le tacrolimus).

Substrats d'autres enzymes du cytochrome P450

Selon des données obtenues *in vitro*, le cinacalcet, dans les concentrations obtenues en contexte clinique, n'est pas un inhibiteur des autres enzymes CYP. Le cinacalcet n'est pas un inducteur du CYP1A2, du CYP2C19 ou du CYP3A4.

Aucune interaction n'a été observée lors de l'administration concomitante de Cinacalcet Devatis et des médicaments suivants qui sont fréquemment employés dans le groupe de patients ciblés: sévélamer, carbonate de calcium, warfarine et pantoprazole.

Interactions pharmacodynamiques

Médicaments connus pour abaisser le taux sérique de calcium

L'administration concomitante de médicaments connus pour abaisser le taux sérique de calcium ensemble avec Cinacalcet Devatis peut augmenter le risque d'hypocalcémie (voir «Mises en garde et précautions»).

Grossesse, Allaitement

Grossesse

On ne dispose d'aucune donnée sur l'administration de Cinacalcet Devatis chez la femme enceinte. Bien que les études animales n'aient indiqué aucun effet néfaste sur la grossesse, le développement embryonnaire, le développement fœtal, l'accouchement ou le développement post-natal, Cinacalcet Devatis ne doit pas être utilisé pendant la grossesse, sauf en cas de nécessité absolue (voir «Données précliniques»).

Allaitement

On ignore si le cinacalcet passe dans le lait maternel dans l'espèce humaine. Chez la rate, le cinacalcet passe dans le lait maternel avec un rapport lait/plasma élevé. Selon la pertinence du traitement pour la mère, il convient donc soit de cesser l'allaitement, soit de renoncer à prendre Cinacalcet Devatis.

Effet sur l'aptitude à la conduite et l'utilisation de machines

Aucune étude sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a été effectuée. Toutefois, des effets indésirables, tels que vertiges ou convulsions, pouvant affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, ont été rapportés dans le cadre du traitement par cinacalcet.

Effets indésirables

Sur la base des données disponibles chez des patients traités par cinacalcet au cours des études contrôlées versus placebo et des études à un seul bras, les événements indésirables les plus fréquemment rapportés ont été des nausées et des vomissements. Les nausées et les vomissements étaient d'intensité légère à modérée et de nature transitoire chez la majorité des patients. Les effets indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ont été principalement des nausées et des vomissements.

Les effets indésirables, définis comme des événements indésirables ayant un lien au moins probable avec le traitement par le cinacalcet, ont été établis en tenant compte de la meilleure évaluation possible de l'imputabilité. Les réactions indésirables rapportées plus fréquemment avec le cinacalcet qu'avec le placebo au cours des études cliniques en double aveugle sont décrites ci-dessous, selon la convention suivante: très fréquents ($\geq 1/10$); fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$); occasionnels ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); rares ($\geq 1/10'000$, $< 1/1000$); très rares ($< 1/10'000$), fréquence inconnue (basée principalement sur les rapports spontanés de la surveillance du marché, la fréquence exacte ne peut être estimée).

Infections

Fréquents: infections des voies respiratoires supérieures.

Affections du système immunitaire

Fréquents: réactions d'hypersensibilité.

Très rares: angio-œdème, urticaire.

Affections endocriniennes

Fréquents: taux de testostérone réduit (voir «Mises en garde et précautions»).

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents: anorexie, hypocalcémie (voir «Mises en garde et précautions»), hyperkaliémie.

Affections du système nerveux

Fréquents: crises convulsives, vertige, paresthésies, maux de tête.

Affections cardiaques

Fréquence inconnue: aggravation d'une insuffisance cardiaque.

Allongement de l'intervalle QT et arythmie ventriculaire secondaire à une hypocalcémie (voir «Mises en garde et précautions»).

Affections vasculaires

Fréquents: hypotension.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquents: dyspnée, toux.

Affections gastro-intestinales

Très fréquents: nausées (30%), vomissements (24%).

Fréquents: dyspepsie, diarrhée, douleurs abdominales, douleurs épigastriques, constipation.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents: rash.

Fréquence inconnue: réactions d'hypersensibilité cutanée graves.

Affections musculosquelettiques du tissu conjonctif

Très fréquents: spasmes musculaires (13%).

Fréquents: myalgies, arthralgies, douleurs dorsales.

Occasionnels: arthrite, gonflement articulaire.

Fréquence inconnue: chondrocalcinose (voir «Mises en garde et précautions»).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents: asthénie.

Sécurité chez la population pédiatrique

Dans le cadre des études cliniques, au total 66 patients pédiatriques (âgés de 8 mois à <18 ans) ont été traités par cinacalcet. Il a été constaté que, chez 24,1% des patients, au moins un effet indésirable d'hypocalcémie est survenu (ce qui correspond à 64,5 cas pour 100 années-patients), avec issue fatale dans un cas (voir «Mises en garde et précautions»).

L'annonce d'effets secondaires présumés après l'autorisation est d'une grande importance. Elle permet un suivi continu du rapport bénéfice-risque du médicament. Les professionnels de santé sont tenus de déclarer toute suspicion d'effet secondaire nouveau ou grave via le portail d'annonce en ligne EIViS (Electronic Vigilance System). Vous trouverez des informations à ce sujet sur www.swissmedic.ch.

Surdosage

Des doses titrées jusqu'à 300 mg une fois par jour ont été administrées sans conséquence indésirable à des patients sous dialyse.

Un surdosage en cinacalcet peut entraîner une hypocalcémie.

Traitement

En cas de surdosage, le taux de calcium sérique devra être surveillé. Il n'existe pas d'antidote spécifique; on mettra en place un traitement symptomatique et de soutien. Le cinacalcet étant fortement lié aux protéines, l'hémodialyse ne constitue pas un traitement efficace du surdosage.

Propriétés/Effets

Code ATC

H05BX01

Mécanisme d'action

L'hyperparathyroïdie secondaire est une maladie progressive, qui s'observe chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique et se manifeste par une augmentation du taux de parathormone et par des troubles du métabolisme du calcium et du phosphore. L'augmentation du taux de parathormone stimule l'activité ostéoclastique ce qui se traduit par une résorption de l'os cortical et une fibrose médullaire. Le récepteur sensible au calcium présent à la surface de la cellule principale de la glande parathyroïde est le principal régulateur de la sécrétion de parathormone. Le cinacalcet est un agent calcimimétique qui abaisse directement le taux de parathormone en augmentant la sensibilité du récepteur sensible au calcium extracellulaire. La diminution du taux de parathormone est associée à une réduction concomitante des taux sériques de calcium.

La réduction du taux de parathormone est directement corrélée à la concentration de cinacalcet.

Des études réalisées sur un modèle de maladie rénale chronique chez le rat (5/6 animaux néphrectomisés) ont évalué les effets du traitement par le cinacalcet sur l'hyperplasie de la glande parathyroïde.

Le traitement par le cinacalcet a réduit le taux de parathormone intacte (PTHi) et la prolifération des cellules parathyroïdiennes à des niveaux comparables à ceux enregistrés chez les animaux non néphrectomisés traités par placebo; cela montre que le cinacalcet peut empêcher le développement d'une hyperparathyroïdie secondaire.

Pharmacodynamique

Corrélations pharmacocinétiques/pharmacodynamiques

Le nadir de la parathormone survient environ 2-6 heures après l'administration, ce qui correspond à la C_{max} de cinacalcet (voir «Pharmacocinétique»). Une fois l'état de stabilité atteint, les taux sériques de calcium restent constants sur l'intervalle de dosage.

Efficacité clinique

Hyperparathyroïdie secondaire chez les patients sous dialyse atteints de maladie rénale chronique

Trois études cliniques multicentriques de 6 mois, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo, ont été conduites chez des patients atteints d'une maladie rénale chronique sous dialyse, avec une hyperparathyroïdie secondaire non contrôlée (n=1136). Le groupe de patients était constitué de patients récemment placés sous dialyse et de patients sous dialyse depuis plusieurs années, la durée de la dialyse étant comprise entre 0 et 359 mois. Le cinacalcet a été administré seul ou en association avec des dérivés de la vitamine D; 34% des patients ne recevaient pas de dérivés

de la vitamine D lors de l'inclusion dans l'étude. La majorité des patients (>90%) recevaient des chélateurs du phosphate. L'adaptation posologique du traitement par des chélateurs du phosphate était autorisée tout au long de l'étude. Les doses de vitamine D restaient constantes sauf si le patient développait une hypercalcémie, une hypocalcémie ou une hyperphosphatémie. Les patients ont poursuivi leur traitement antérieur qui comprenait des inhibiteurs calciques, des IEC, des bêta-bloquants, des hypoglycémifiants et des hypolipémiants. Le cinacalcet (ou le placebo) a été débuté à la dose de 30 mg et titré toutes les 3-4 semaines jusqu'à une dose maximale de 180 mg une fois par jour pour atteindre un taux de PTHi de 100-250 pg/ml (10,6-26,5 pmol/l) (entre 1,5 et 4 fois la limite supérieure de la normale). Le degré de sévérité de l'hyperparathyroïdie secondaire était légère à sévère (taux de PTHi compris entre 271 à 9137 pg/ml [28,7 à 968,5 pmol/l]), avec des concentrations moyennes initiales de PTHi pour les 3 études de 733 pg/ml et 683 pg/ml (77,7 pmol/l et 72,4 pmol/l) respectivement pour les groupes cinacalcet et placebo. Des réductions significatives du taux de PTHi, des taux sériques du produit phospho-calcique (Ca × P), de calcium et de phosphore ont été observées chez les patients traités par le cinacalcet par rapport aux patients sous placebo recevant un traitement standard. Les résultats étaient cohérents entre les 3 études.

Des réductions de la PTHi et du Ca × P sont intervenues dans un délai de 2 semaines et se sont maintenues pendant une période allant jusqu'à 12 mois de traitement. Le cinacalcet a entraîné une diminution des taux de PTHi et de Ca × P, de calcium et de phosphore, indépendamment de la sévérité de la maladie (c'est-à-dire indépendamment du taux initial de PTHi), de la modalité de dialyse (dialyse péritonéale ou hémodialyse), de la durée de la dialyse et indépendamment de l'administration ou non de dérivés de la vitamine D. Environ 60% des patients atteints de PTH secondaire légère (PTHi ≥300 à ≤500 pg/ml [≥31,8 à ≤53,0 pmol/l]), modérée (PTHi >500 à 800 pg/ml [>53,0 à 84,8 pmol/l]) ou sévère (PTHi >800 pg/ml [>84,8 pmol/l]) ont obtenu une réduction ≥30% des taux de PTHi. Le traitement par le cinacalcet a réduit les taux de PTHi et de Ca × P indépendamment du taux de Ca × P avant traitement.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet HCl Therapy to Lower CardioVascular Events) était une étude clinique randomisée, en double aveugle évaluant le cinacalcet HCl versus placebo dans la réduction du risque de mortalité toute cause et de survenue d'évènements cardiovasculaires chez 3883 patients insuffisants rénaux dialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire. L'étude n'a pas atteint son objectif principal qui était de démontrer une réduction du risque de mortalité toute cause ou de survenue d'évènements cardiovasculaires incluant l'infarctus du myocarde, les hospitalisations pour angor instable, l'insuffisance cardiaque ou un évènement vasculaire périphérique (risque relatif (RR) 0,93; intervalle de confiance (IC) à 95%: 0,85; 1,02; p=0.112). Après ajustement sur les caractéristiques initiales, le RR de survenue du critère composite principal combiné était de 0,88 (IC à 95%: 0,79; 0,97).

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire lorsque la parathyroïdectomie n'est pas une option thérapeutique

160 patients souffrant d'hyperparathyroïdie primaire ou d'un cancer des glandes parathyroïdes ont participé à l'étude clinique relative à cinacalcet. Dans une de ces études comprenant au total 46 patients, 29 patients ayant un cancer des glandes parathyroïdes et 17 patients ayant une hyperparathyroïdie primaire pour lesquels une parathyroïdectomie ne constituait pas une possibilité de traitement, ont été étudiés. Le traitement par Cinacalcet Devatis a duré jusqu'à 158 semaines, les posologies variant entre 30 mg 2× par jour et 90 mg 4× par jour.

Le critère d'évaluation principal de l'étude était une diminution du calcium sérique à la fin de la phase de titration de ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

Sur les 46 patients, 62% des patients ayant un cancer des glandes parathyroïdes et 88% des patients ayant une hyperparathyroïdie primaire ont atteint une réduction du calcium sérique de ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Chez les 29 patients ayant un cancer des glandes parathyroïdes, le taux moyen de calcium sérique était descendu de 14,1 mg/dl à 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l à 3,1 mmol/l), alors qu'il était repassé chez les 17 patients ayant un hyperparathyroïdie primaire de 12,7 mg/dl à 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l à 2,6 mmol/l).

Une étude clinique en double aveugle, contrôlée contre placebo a été conduite chez 67 patients présentant une HPT primaire correspondant aux critères d'une parathyroïdectomie basés sur la calcémie totale corrigée ($>11,3$ mg/dl (2,82 mmol/l) et $\leq 12,5$ mg/dl (3,12 mmol/l)), mais n'ayant pu subir cette parathyroïdectomie. La dose initiale de cinacalcet était de 30 mg deux fois par jour, et la posologie était adaptée afin de maintenir une calcémie totale corrigée dans les taux cibles. Les patients ayant terminé 28 semaines dans l'étude sont passés dans une phase ouverte de suivi de la tolérance du traitement par le cinacalcet pendant 24 semaines pour une durée totale de l'étude de 52 semaines. Le pourcentage de patients ayant atteint une calcémie totale corrigée moyenne $\leq 10,3$ mg/dl (2,57 mmol/l) et une diminution ≥ 1 mg/dl (0,25 mmol/l) par rapport à la calcémie totale corrigée de base était significativement plus élevé chez les patients traités par cinacalcet, en comparaison aux patients traités par placebo (75,8% versus 0%, $p < 0,001$ et 84,8% versus 5,9%, $p < 0,001$, respectivement).

Pharmacocinétique

Absorption

Après administration orale de cinacalcet, la concentration plasmatique maximale de cinacalcet est atteinte en 2 à 6 heures environ.

L'administration de cinacalcet ensemble avec des aliments entraîne une augmentation d'environ 50 à 80% de la biodisponibilité. Les augmentations de la concentration plasmatique de cinacalcet sont comparables, quelle que soit la teneur du repas en graisses.

Après absorption, les concentrations de cinacalcet diminuent selon un mode biphasique, avec une demi-vie initiale d'environ 6 heures et une demi-vie terminale de 30 à 40 heures. Les taux de cinacalcet atteignent un état d'équilibre en 7 jours, avec une accumulation minimale. La pharmacocinétique du cinacalcet ne se modifie pas au cours du temps.

Distribution

Le volume de distribution est élevé (environ 1000 litres). Le cinacalcet se lie à 97% environ aux protéines plasmatiques et diffuse de manière minimale dans les globules rouges.

Métabolisme

Le cinacalcet est métabolisé par de multiples enzymes, mais principalement par le CYP3A4 et le CYP1A2. Les principaux métabolites circulants sont inactifs. Le cinacalcet est rapidement et en majeure partie métabolisé par oxydation suivie d'une conjugaison.

Élimination

Les métabolites radiomarqués ont principalement été éliminés par voie rénale. Environ 80% de la dose ont été retrouvés dans les urines et 15% dans les fèces.

Linéarité/non linéarité

L'AUC et la C_{\max} du cinacalcet augmentent de façon linéaire pour des doses quotidiennes uniques allant de 30 à 180 mg.

Cinétique pour certains groupes de patients

Troubles de la fonction hépatique

Une insuffisance hépatique légère n'a pas modifié de façon marquée la pharmacocinétique du cinacalcet. L'AUC moyenne du cinacalcet est environ 2 fois plus élevée chez les sujets avec une insuffisance hépatique modérée et environ 4 fois plus élevée chez les sujets ayant une insuffisance hépatique sévère, comparée aux sujets ayant une fonction hépatique normale. Les doses étant titrées pour chaque patient en fonction des paramètres de tolérance et d'efficacité, aucune adaptation posologique supplémentaire n'est nécessaire chez les sujets insuffisants hépatiques (voir «Mises en garde et précautions»).

Troubles de la fonction rénale

Le profil pharmacocinétique du cinacalcet chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère et chez les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale est comparable à celui retrouvé chez les volontaires sains. Aucune adaptation de la posologie liée au degré de la fonction rénale n'est donc nécessaire.

Patients âgés

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du cinacalcet en fonction de l'âge n'a été observée. C'est pourquoi aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction de l'âge.

Enfants et adolescents

La pharmacocinétique d'une dose unique de 15 mg de cinacalcet a été étudiée chez 12 patients souffrant d'une pathologie rénale chronique et nécessitant une dialyse (6 enfants et 6 adolescents). L'AUC médiane et la C_{max} étaient chez les enfants (6-11 ans) environ 2 fois plus élevés que chez les adolescents. Ces données ne permettent pas d'émettre de recommandations posologiques (voir «Mises en garde et précautions»).

Sexe

Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du cinacalcet en fonction du sexe n'a été observée. C'est pourquoi aucune adaptation posologique n'est nécessaire en fonction du sexe.

Données précliniques

Les études à long terme menées chez le chien et le singe ont mis en évidence des symptômes de vomissements ainsi que des signes généraux d'hypocalcémie. Toutefois, aucun changement histopathologique n'a été observé. Bien qu'aucun signe d'allongement de l'intervalle QT ne soit apparu dans les études de télémétrie sur chien conscient ainsi que dans les essais *in vitro* (canal HERG), ces effets ont été observés dans les études à long terme chez le singe.

Le cinacalcet n'était pas tératogène chez le lapin. Sur la base de l'AUC, la dose maximale administrée était 0,4 fois supérieure à la dose maximale humaine dans l'hyperparathyroïdie secondaire (180 mg par jour). De même, le cinacalcet n'était pas tératogène chez le rat. Sur la base de l'AUC, la dose testée était 4,4 fois supérieure à la dose maximale humaine dans l'hyperparathyroïdie secondaire. Aucun effet sur la fertilité mâle ou femelle n'a été mis en évidence à une dose 4 fois supérieure à la dose humaine de 180 mg par jour. Pour une petite population de patients recevant la dose clinique maximale de 360 mg par jour, les valeurs limites de tolérance sont environ moitié moindres que celles précitées.

Chez la rate gravide, le poids corporel et la prise de nourriture ont légèrement baissé à la posologie la plus haute. Un poids réduit des fœtus de rat a été observé à des doses induisant une hypocalcémie sévère chez les animaux mères. Il a été démontré que le cinacalcet traverse la barrière placentaire chez le lapin.

Le cinacalcet n'a montré aucun potentiel génotoxique ou carcinogène. Suite à l'hypocalcémie dose-limitée observée en expérimentation animale, les valeurs limites de tolérance issues des études de toxicologie sont basses. Une cataracte et une opacité du cristallin ont été observées chez les rongeurs lors d'études de toxicologie et de carcinogénicité à doses répétées. Ces manifestations ne sont pas apparues dans les études animales chez le chien ou le singe ni dans les études cliniques contrôlant la formation de la cataracte. L'apparition possible d'une cataracte chez les rongeurs suite à une hypocalcémie est un phénomène connu.

Remarques particulières

Stabilité

Le médicament ne doit pas être utilisé au-delà de la date figurant après la mention «EXP» sur le récipient.

Remarques particulières concernant le stockage

Conserver à 15-30°C, à l'abri de la lumière, dans l'emballage d'origine.

Conserver hors de portée des enfants.

Numéro d'autorisation

65919 (Swissmedic).

Présentation

Comprimés pelliculés à 30 mg : 28 [B].

Comprimés pelliculés à 60 mg : 28 [B].

Comprimés pelliculés à 90 mg : 28 [B].

Titulaire de l'autorisation

Devatis AG, 6330 Cham.

Mise à jour de l'information

Novembre 2020.