

MENTIONS LEGALES LONGUES

MIMPARA[®] cinacalcet DCI (sous forme de chlorhydrate) - comprimés pelliculés : 30 mg ; 60 mg ; 90 mg. **COMPOSITION :** pour un comprimé pelliculé : cinacalcet (sous forme de chlorhydrate) 30 mg, 60 mg ou 90 mg. **Excipients :** amidon prégélatinisé (maïs), cellulose microcristalline, povidone, crospovidone, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre ; **enrobage :** cire de carnauba, Opadry II vert (lactose monohydraté, hypromellose, dioxyde de titane (E171), triacétate de glycérol, bleu FD&C (E132), oxyde de fer jaune (E172)), Opadry clair (hypromellose, macrogol). **INDICATIONS**

THERAPEUTIQUES : Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les patients dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT). MIMPARA[®] peut être utilisé dans le cadre d'un traitement comportant des chélateurs du phosphate et /ou des analogues de la vitamine D selon les besoins (se reporter au paragraphe « Propriétés pharmacodynamiques »). Traitement de l'hypercalcémie chez les patients présentant : - un cancer de la parathyroïde - une hyperparathyroïdie primaire, chez qui la parathyroïdectomie serait indiquée sur la base des taux de calcium sérique (définis par les recommandations thérapeutiques en vigueur) mais chez qui la parathyroïdectomie est contre-indiquée ou n'est pas cliniquement appropriée.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION : Voie orale. Les études cliniques ayant montré que la biodisponibilité du cinacalcet augmente avec la prise de nourriture, il est recommandé de prendre MIMPARA[®] au cours ou peu de temps après un repas (se reporter au paragraphe « Propriétés pharmacocinétiques »). Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être fractionnés. **Insuffisance hépatique :** Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire. MIMPARA[®] doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou modérée. Une surveillance étroite devra être effectuée lors de la phase d'adaptation posologique et pendant la phase d'entretien du traitement (se reporter aux paragraphes « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi » et « Propriétés pharmacocinétiques »).

Hyperparathyroïdie secondaire : Adultes et sujets âgés (> 65 ans) : La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 30 mg une fois par jour. La dose de MIMPARA[®] doit être adaptée toutes les 2 à 4 semaines, jusqu'à une dose maximale de 180 mg une fois par jour, afin d'atteindre, chez les patients dialysés, un taux cible de parathormone (PTH) mesuré par dosage de la PTH intacte (PTH_i) compris entre 150 et 300 pg/ml (15,9 – 31,8 pmol/l). Le taux de PTH doit être mesuré au minimum 12 heures après l'administration de MIMPARA[®]. Les recommandations en vigueur liées au traitement doivent être suivies. Le taux de PTH doit être mesuré 1 à 4 semaines après le début du traitement par MIMPARA[®] et après chaque adaptation posologique. Le taux de PTH doit être surveillé tous les 1 à 3 mois environ au cours de la période d'entretien. Le taux de PTH peut être mesuré en utilisant soit la PTH intacte (PTH_i) soit la PTH bio-intacte (PTH_{bi}), le traitement par MIMPARA[®] ne modifiant pas le rapport entre PTH_i et PTH_{bi}. Au cours de la période d'adaptation posologique, la calcémie doit être fréquemment surveillée, notamment dans la semaine qui suit le début du traitement par MIMPARA[®] et après chaque modification de posologie. Dès que la dose d'entretien aura été établie, la calcémie devra être mesurée environ une fois par mois. Si la calcémie diminue en dessous de la normale, des mesures correctives appropriées devront être prises (se reporter au paragraphe « Mises en garde spéciales et précautions particulières

d'emploi »). Une adaptation des traitements concomitants par des chélateurs du phosphate et/ou des analogues de la vitamine D devra être effectuée selon les besoins.

Enfants et adolescents: L'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies chez le patient de moins de 18 ans. Coût du traitement journalier : 7,39 euros à 38,61 euros.

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire : Adultes et sujets âgés

(> 65 ans) : La dose initiale recommandée de MIMPARA[®] chez l'adulte est de 30 mg deux fois par jour. La posologie de MIMPARA[®] doit être adaptée toutes les 2 à 4 semaines, en utilisant des paliers de doses de 30 mg deux fois par jour, 60 mg deux fois par jour, 90 mg deux fois par jour et 90 mg trois ou quatre fois par jour, en fonction des besoins thérapeutiques pour atteindre une calcémie inférieure ou égale à la limite supérieure de la normale. La dose maximale utilisée au cours des essais cliniques a été de 90 mg 4 fois par jour. La calcémie doit être mesurée au cours de la semaine qui suit le début du traitement puis après chaque adaptation posologique de MIMPARA[®]. Dès que la dose d'entretien aura été définie, la calcémie devra être mesurée tous les 2 à 3 mois. Lorsque la dose maximale a été atteinte, la calcémie doit être surveillée à intervalles réguliers ; si une réponse clinique objectivée par une réduction significative de la calcémie n'est pas obtenue de façon durable, l'arrêt du traitement par MIMPARA[®] devra être envisagé (se reporter au paragraphe «Propriétés pharmacodynamiques »).

Enfants et adolescents : L'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies chez le patient de moins de 18 ans. Coût du traitement journalier : 14,78 euros à 77,23 euros.

CONTRE-INDICATIONS : Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients.

MISES EN GARDE SPECIALES ET PRECAUTIONS D'EMPLOI : Crises

convulsives : au cours de trois études cliniques menées chez des patients insuffisants rénaux chroniques (IRC) dialysés, 5 % des patients des 2 groupes (placebo et MIMPARA[®]) présentaient des antécédents de convulsions à l'inclusion. Dans ces essais, des convulsions ont été rapportées chez 1,4 % des patients dans le groupe MIMPARA[®] et 0,4 % dans le groupe placebo. Cette différence n'est pas expliquée, néanmoins le seuil d'apparition des convulsions est abaissé par des diminutions significatives de la calcémie.

Hypotension et/ou aggravation de l'insuffisance cardiaque : Les données de tolérance après commercialisation montrent que des cas isolés et liés à une susceptibilité individuelle d'hypotension et/ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez des patients avec altération de la fonction cardiaque. Chez ces patients le lien de causalité avec le cinacalcet n'a pas pu être totalement exclu et peut être dû à des baisses de calcémie. Les données des essais cliniques ont montré qu'une hypotension a été observée chez 7 % des patients traités par cinacalcet et 12 % des patients traités par placebo et qu'une insuffisance cardiaque a été observée chez 2 % des patients traités par cinacalcet ou placebo.

Calcémie : Un traitement par MIMPARA[®] ne doit pas être instauré chez les patients dont la calcémie se situe en dessous de la limite inférieure de la normale (corrigée pour l'albumine). Le cinacalcet diminuant la calcémie, les patients doivent être surveillés étroitement afin d'éviter l'apparition d'une hypocalcémie (se reporter au paragraphe « Posologie et mode d'administration »). Chez les patients IRC dialysés traités par MIMPARA[®], 4 % de ceux qui étaient dialysés présentaient des valeurs de calcémie inférieures à 7,5 mg/dl (1,875 mmol/l). En cas d'hypocalcémie, il est possible d'utiliser des chélateurs du phosphate contenant du calcium, des analogues de la vitamine D et/ou d'ajuster la concentration en calcium du dialysat pour corriger la calcémie. Si l'hypocalcémie persiste, il faut réduire la dose de MIMPARA[®] ou interrompre le

traitement. La symptomatologie de l'hypocalcémie peut se présenter sous forme de paresthésies, myalgies, crampes, tétanie et convulsions. Le cinacalcet n'est pas indiqué chez les patients IRC non dialysés. Les études cliniques ont montré que les patients IRC non dialysés traités par cinacalcet avaient un risque plus élevé d'hypocalcémie (calcémie < 8,4 mg/dl (2,1 mmol/l) en comparaison avec les patients IRC dialysés traités par cinacalcet. Ceci peut être dû à des calcémies initiales plus basses et/ou à une fonction rénale résiduelle. **Générales** : Une ostéopathie adynamique peut se développer en cas de diminution chronique de la PTHi approximativement 1,5 fois en dessous de la limite supérieure de la normale. Si le taux de PTH diminue en dessous de l'intervalle recommandé chez des patients traités par MIMPARA[®], la dose des analogues de la vitamine D et/ou de MIMPARA[®] doit être réduite ou le traitement arrêté. **Taux de testostérone** : Chez les patients IRCT, le taux de testostérone est souvent inférieur aux valeurs normales. Au cours d'une étude chez des patients IRCT dialysés, le taux de testostérone libre a diminué de 31,3 % (médiane) chez les patients traités par MIMPARA[®] et de 16,3 % pour le groupe placebo après 6 mois de traitement. Une étude d'extension conduite en ouvert de cet essai n'a pas montré d'autre diminution des concentrations de testostérone libre et totale, durant une période de 3 ans chez des patients traités par Mimpara. L'importance clinique de ces diminutions du taux de testostérone n'est pas connue. **Insuffisance hépatique** : Les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (classification de Child-Pugh) devront faire l'objet d'une surveillance particulière en raison d'une augmentation possible d'un facteur de 2 à 4 des taux plasmatiques de cinacalcet (se reporter aux paragraphes « Posologie et mode d'administration » et « Propriétés pharmacocinétiques »). **Interactions** : une attention particulière doit être exercée lors de l'administration concomitante de MIMPARA[®] et des inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou du CYP1A2. Une adaptation posologique de MIMPARA[®] pourra être nécessaire (se reporter au paragraphe « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions »). Une attention particulière doit être exercée lors de l'administration concomitante de MIMPARA[®] et de médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6, à marge thérapeutique étroite et nécessitant une adaptation posologique individuelle. Une adaptation posologique des traitements concomitants pourra être nécessaire (se reporter au paragraphe « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions »). Le taux plasmatique du cinacalcet peut être diminué chez les fumeurs en raison d'une induction du métabolisme médiée par le CYP1A2. Des adaptations posologiques de cinacalcet peuvent être nécessaires si un patient commence ou arrête de fumer au cours du traitement (se reporter au paragraphe « Interactions médicamenteuses et autres formes d'interactions »). **INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MEDICAMENTS ET AUTRES FORMES D'INTERACTIONS : Effet des médicaments sur le cinacalcet** : Le cinacalcet est en partie métabolisé par l'enzyme CYP3A4. L'administration concomitante biquotidienne de 200 mg de kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation des taux de cinacalcet d'un facteur 2 environ. Lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4 (ex. kétoconazole, itraconazole, télithromycine, voriconazole, ritonavir) ou un inducteur du CYP3A4 (ex. rifampicine), un ajustement posologique du MIMPARA[®] pourra s'avérer nécessaire (se reporter au paragraphe « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Les données des études *in vitro* ont montré que le cinacalcet est en partie métabolisé par le CYP1A2. Lors d'une étude

pharmacocinétique, la clairance du cinacalcet était 36 à 38 % plus élevée dans le groupe fumeurs en comparaison avec le groupe non-fumeurs. L'effet des inhibiteurs du CYP1A2 (ex. fluvoxamine, ciprofloxacine) sur les taux sériques du cinacalcet n'a pas été étudié. Une adaptation posologique peut être nécessaire si un patient commence ou arrête de fumer ou si un traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 est débuté ou arrêté. Carbonate de calcium : l'administration concomitante de carbonate de calcium (dose unique de 1500 mg) n'a pas modifié la pharmacocinétique du cinacalcet. Sévélamer : l'administration concomitante de sévélamer (2400 mg trois fois par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique du cinacalcet. Pantoprazole : l'administration concomitante de pantoprazole (80 mg 1 fois par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique du cinacalcet. **Effet du cinacalcet sur les autres médicaments** : Médicaments métabolisés par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6) : le cinacalcet étant un inhibiteur puissant du CYP2D6, des adaptations posologiques des traitements concomitants peuvent être nécessaires si MIMPARA[®] est administré avec des médicaments principalement métabolisés par le CYP2D6 présentant un indice thérapeutique étroit et nécessitant une adaptation posologique individuelle (ex. flécaïnide, propafénone, métoprolol indiqué dans l'insuffisance cardiaque, désipramine, nortriptyline, clomipramine) (se reporter au paragraphe « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). Désipramine : l'administration concomitante de 90 mg de cinacalcet une fois par jour avec 50 mg de désipramine, un antidépresseur tricyclique principalement métabolisé par le CYP2D6, augmente significativement de 3,6 fois [IC 90 % : 3,0 ; 4,4] l'exposition de la désipramine aux métabolites puissants du CYP2D6. Warfarine : des prises orales répétées de cinacalcet n'ont pas modifié la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la warfarine (mesurée par le temps de prothrombine et le dosage du facteur VII de coagulation). L'absence d'effet du cinacalcet sur la pharmacocinétique des formes R(-) et S(-) de warfarine ainsi que l'absence d'auto-induction chez les patients ayant pris des doses répétées indiquent que le cinacalcet n'est pas un inducteur du CYP3A4, du CYP1A2 ou du CYP2C9 chez l'homme. Midazolam : l'administration concomitante de cinacalcet (90 mg) avec du midazolam (2 mg) (un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5) administré par voie orale n'a pas modifié la pharmacocinétique du midazolam. Ces données suggèrent que le cinacalcet n'affecterait pas la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et le CYP3A5, tels que certains immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus. **GROSSESSE ET ALLAITEMENT** : Aucune donnée clinique n'est disponible concernant l'administration de cinacalcet au cours de la grossesse. Les études animales n'ont montré aucun effet délétère sur la gestation, la parturition ou le développement post-natal. Aucune toxicité embryo-fœtale n'a été observée lors des études menées chez la rate ou chez la lapine gravide à l'exception, chez le rat, d'une diminution du poids corporel fœtal pour des doses ayant entraîné une toxicité maternelle (se reporter au paragraphe « Données de sécurité précliniques »). MIMPARA[®] ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus. Chez l'Homme, aucune donnée n'est disponible concernant le passage dans le lait maternel. Chez le rat, les études ont montré une sécrétion du cinacalcet dans le lait, avec un rapport lait/plasma élevé. Une évaluation attentive du bénéfice/risque devra être conduite afin de décider soit de l'arrêt de l'allaitement, soit de l'arrêt du traitement par MIMPARA[®]. **EFFETS SUR L'APTITUDE A CONDUIRE DES VEHICULES ET A UTILISER DES MACHINES** : Les effets sur

l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. Cependant, certains effets indésirables peuvent affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (se reporter au paragraphe «Effets Indésirables »).

EFFETS INDESIRABLES : Hyperparathyroïdie secondaire : Les données de tolérance sont issues d'études contrôlées regroupant 656 patients traités par MIMPARA[®] et 470 patients traités par placebo pendant une période allant jusqu'à 6 mois. Les événements indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été les nausées, survenues respectivement chez 31 % des patients traités par MIMPARA[®] et 19 % des patients sous placebo, et les vomissements, survenus respectivement chez 27 % des patients traités par MIMPARA[®] et 15 % des patients sous placebo. Les nausées et les vomissements ont été 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 (1 % placebo ; 5 % cinacalcet) et des vomissements (< 1% placebo ; 4 % cinacalcet). Les effets indésirables, susceptibles d'être attribués à l'administration du cinacalcet, ont été établies en tenant compte de la meilleure évaluation possible de l'imputabilité. Au cours des études cliniques en double aveugle, les effets indésirables rapportés par excès avec le cinacalcet par rapport au placebo sont décrites ci-dessous, selon la convention suivante : très fréquent (> 1/10) : nausées, vomissements; fréquent (> 1/100 à < 1/10) : anorexie, vertige, paresthésies, rash, myalgies, asthénie, hypocalcémie (se reporter au paragraphe « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») , diminution du taux de testostérone (se reporter au paragraphe « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») ; peu fréquent (> 1/1 000 à < 1/100) : réactions d'hypersensibilité, crises convulsives, dyspepsie, diarrhée.

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire : Le profil de tolérance de MIMPARA[®] dans ces populations de patients est généralement similaire avec celui observé chez les patients IRC. Les EI les plus fréquemment rapportés dans ces populations ont été les nausées et les vomissements. **Expérience après commercialisation :**

Les effets indésirables suivants ont été identifiés lors de l'utilisation de Mimpara après commercialisation, leurs fréquences ne peuvent pas être estimées à partir des données disponibles: - Les données de tolérance après commercialisation montrent que des cas isolés et liés à une susceptibilité individuelle d'hypotension et/ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez des patients ayant une altération de la fonction cardiaque - Des réactions allergiques, incluant œdème de Quincke et urticaire. **SURDOSAGE :** Des doses allant jusqu'à 300 mg une fois par jour ont été administrées en toute sécurité à des patients dialysés. Un surdosage en MIMPARA[®] peut entraîner une hypocalcémie. En cas de surdosage, les signes et symptômes d'une hypocalcémie devront être recherchés. Le traitement doit être symptomatique et adjuvant. Le cinacalcet étant fortement lié aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne constitue pas un traitement efficace du surdosage.

PROPRIETES PHARMACODYNAMIQUES : Classe pharmacothérapeutique : agents anti-parathyroïdiens - code ATC : H05BX01. - **Mécanisme d'action :** 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 PTH. Le cinacalcet est un agent calcimimétique qui abaisse directement le taux de PTH en augmentant la sensibilité du récepteur sensible au calcium extracellulaire. La diminution du taux de PTH est associée à une réduction concomitante de la calcémie. La réduction du taux de PTH est corrélée à la concentration du cinacalcet. Le nadir de PTH est atteint environ 2

à 6 heures après l'administration et correspond à la C_{\max} du cinacalcet. Lorsque la concentration sérique de cinacalcet commence à diminuer, le taux de PTH augmente jusqu'à 12 heures après l'administration. La réduction du taux PTH par rapport au taux initial reste approximativement constante jusqu'à la fin de l'intervalle entre deux administrations. Au cours des essais cliniques, les taux de PTH ont été mesurés à la fin de l'intervalle entre deux administrations. A l'état d'équilibre, la calcémie reste stable entre deux prises. **Hyperparathyroïdie secondaire** : Trois essais cliniques en double aveugle, contrôlés contre placebo, d'une durée de 6 mois ont été menés chez des patients IRCT dialysés et présentant une HPT secondaire non contrôlée (n=1136). Les caractéristiques démographiques initiales étaient représentatives d'une population de patients dialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire. Les concentrations moyennes initiales de PTHi pour les 3 essais ont été de 733 pg/ml (77,8 pmol/l) dans le groupe cinacalcet et de 683 pg/ml (72,4 pmol/l) dans le groupe placebo. A l'inclusion, 66 % des patients recevaient des analogues de la vitamine D et plus de 90 % des patients recevaient des chélateurs du phosphate. Chez les patients traités par cinacalcet, des réductions significatives du taux de PTHi, des taux sériques du produit phosphocalcique (Ca x P), de calcium et de phosphore ont été observées par rapport aux patients du groupe placebo recevant un traitement standard ; les résultats ont été cohérents entre les 3 études. Dans chacune des études, le critère principal d'évaluation (proportion de patients ayant un taux de PTHi \leq 250 pg/ml (\leq 26,5 pmol/l)) a été atteint respectivement chez 41 %, 46 % et 35 % des patients du groupe cinacalcet par rapport à 4 %, 7 % et 6 % des patients du groupe placebo. Chez environ 60 % des patients traités par cinacalcet, une réduction \geq 30 % des taux de PTHi a été obtenue quel que soit le taux de PTH initial. Les réductions moyennes ont été de 14 % pour le produit Ca x P, 7 % pour la calcémie et 8% pour la phosphorémie. La réduction de la PTHi et du produit Ca x P a été maintenue pendant une période allant jusqu'à 12 mois de traitement. Le cinacalcet a entraîné une diminution des taux de PTHi, du Ca x P, de calcium et de phosphore, indépendamment du taux initial de PTHi, du Ca x P, de la modalité de dialyse (dialyse péritonéale ou hémodialyse), de la durée de la dialyse et de l'administration ou non des analogues de la vitamine D. Les réductions des taux de PTH ont été associées à une diminution non significative des marqueurs du métabolisme osseux (phosphatases alcalines osseuses, N-télopeptides, remodelage osseux, fibrose osseuse). Les analyses post-hoc des données poolées issues d'études cliniques d'une durée de 6 et 12 mois ont montré que les estimations Kaplan-Meier des fractures osseuses et des parathyroïdectomies ont été inférieures dans le groupe cinacalcet, par rapport au groupe placebo. Les données issues d'études cliniques chez des patients IRC non dialysés présentant une HPT secondaire ont montré que le cinacalcet entraîne une diminution des taux de PTH similaire à celle observée chez les patients IRCT dialysés et présentant une HPT secondaire. Cependant l'efficacité, la tolérance, la dose cible et les objectifs du traitement n'ont pas été établis chez les patients insuffisants rénaux chroniques en pré-dialyse. Ces études montrent que les patients IRC non dialysés traités par cinacalcet ont un risque accru d'hypocalcémie par rapport aux patients IRCT dialysés traités par cinacalcet, ce qui pourrait être dû à une calcémie initiale plus basse et/ou à une fonction rénale résiduelle. **Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire** : dans une étude pivot, 46 patients (29 ayant un cancer de la parathyroïde et 17 présentant une HPT primaire (en échec ou ayant une contre-indication à la parathyroïdectomie) ont reçu le cinacalcet pendant une période pouvant

aller jusqu'à 3 ans (328 jours en moyenne pour les patients ayant un cancer de la parathyroïde et 347 jours en moyenne pour les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire). Le cinacalcet a été administré à des doses comprises entre 30 mg deux fois par jour et 90 mg quatre fois par jour. Le critère principal d'évaluation était une réduction de la calcémie ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l). Chez les patients atteints d'un cancer de la parathyroïde, la calcémie moyenne a diminué de 14,1 mg/dl à 12,4 mg/dl (3,5 mmol/l à 3,1 mmol/l), et chez les patients présentant une HPT primaire la calcémie moyenne a diminué de 12,7 mg/dl à 10,4 mg/dl (3,2 mmol/l à 2,6 mmol/l). Dix-huit des 29 patients (62 %) atteints d'un cancer de la parathyroïde et 15 des 17 patients (88 %) présentant une HPT primaire ont obtenu une réduction de la calcémie ≥ 1 mg/dl ($\geq 0,25$ mmol/l).

PROPRIETES PHARMACOCINETIQUES : La concentration plasmatique maximale de cinacalcet est atteinte environ 2 à 6 heures après administration orale de MIMPARA[®]. A partir de comparaisons entre études, la biodisponibilité absolue du cinacalcet chez le sujet à jeun a été évaluée à environ 20 à 25%. L'administration de MIMPARA[®] associée à la prise de nourriture entraîne une augmentation de la biodisponibilité du cinacalcet d'environ 50 à 80 %. Les augmentations de la concentration plasmatique de cinacalcet sont comparables, quelle que soit la teneur du repas en graisses. Après l'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. L'aire sous la courbe (AUC) et la C_{max} du cinacalcet augmentent de façon sensiblement linéaire pour des doses quotidiennes uniques allant de 30 à 180 mg. L'absorption est saturée pour des doses supérieures à 200 mg, probablement en raison de la faible solubilité du cinacalcet. La pharmacocinétique du cinacalcet n'est pas modifiée au cours du temps. Le volume de distribution est élevé (environ 1000 litres), indiquant une distribution importante. La liaison du cinacalcet aux protéines plasmatiques est de 97 % environ et la diffusion dans les globules rouges est minimale. Le cinacalcet est métabolisé par plusieurs cytochromes dont le CYP3A4 et le CYP1A2 principalement (le rôle du CYP1A2 n'a pas été défini cliniquement). Les principaux métabolites circulants sont inactifs. Les données issues des études *in vitro* ont montré qu'aux concentrations thérapeutiques usuelles, le cinacalcet est un inhibiteur puissant du CYP2D6 mais n'est pas un inhibiteur des autres cytochromes dont le CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 ni un inducteur des cytochromes CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4. Après l'administration d'une dose de 75 mg de cinacalcet radiomarqué chez des volontaires sains, le produit a été rapidement métabolisé principalement par oxydation suivie d'une conjugaison. L'excrétion rénale des métabolites a été la principale voie d'élimination de la radioactivité. Environ 80 % de la dose a été retrouvé dans les urines et 15 % dans les selles.

Sujets âgés : Aucune différence cliniquement significative de la pharmacocinétique du cinacalcet en fonction de l'âge n'a été observée.

Insuffisance 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.

Insuffisance hépatique : Le profil pharmacocinétique du cinacalcet n'a pas été particulièrement modifié chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'AUC moyenne du cinacalcet a été environ 2 fois plus élevée chez les patients

présentant une insuffisance hépatique modérée et environ 4 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère par rapport à celle des sujets ayant une fonction hépatique normale. La demi-vie moyenne du cinacalcet est augmentée jusqu'à 33 % chez les patients insuffisants hépatiques modérés et jusqu'à 70 % chez les patients insuffisants hépatiques sévères. La liaison aux protéines plasmatiques du cinacalcet n'est pas altérée par une insuffisance hépatique. Les doses étant établies pour chaque patient en fonction des paramètres de tolérance et d'efficacité, aucune adaptation posologique supplémentaire n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (se reporter aux paragraphes « Posologie et mode d'administration » et « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Sexe : La clairance du cinacalcet peut être diminuée chez la femme comparée à celle observée chez l'homme. Les doses étant établies pour chaque patient, aucune adaptation posologique supplémentaire n'est nécessaire en fonction du sexe.

Enfants et adolescents : La pharmacocinétique du cinacalcet a été étudiée en pédiatrie chez 12 patients âgés de 6 à 17 ans, insuffisants rénaux chroniques sous dialyse après prise unique orale de 15 mg. Les valeurs moyennes des AUC et C_{max} observées (respectivement 23.5 ng*h/ml [intervalle : 7,22 - 77,2] et 7,26 ng/ml [intervalle : 1,80 - 17,4]) étaient dans les limites d'environ 30% des valeurs moyennes des AUC et C_{max} observées au cours d'une étude menée chez des volontaires sains adultes après une prise unique de 30 mg (respectivement 33.6 ng*h/ml [intervalle : 4,75 - 66,9] et 5,42 ng/ml [intervalle : 1,41 - 12,7]). Du fait des données limitées en pédiatrie, une exposition potentiellement plus importante chez les enfants de faible poids/jeunes par rapport à celle d'enfants de poids plus élevé/plus âgés pour une dose donnée de cinacalcet ne peut être exclue. La pharmacocinétique après administration de plusieurs doses chez les enfants et adolescents n'a pas été étudiée.

Fumeurs : Chez les fumeurs, la clairance du cinacalcet est supérieure à celle observée chez les non-fumeurs probablement en raison de l'induction du métabolisme par le CYP1A2. Si un patient commence ou arrête de fumer, les taux sériques du cinacalcet peuvent être modifiés et des adaptations posologiques peuvent être nécessaires.

DONNEES DE SECURITE PRECLINIQUES : Chez le lapin, le cinacalcet n'a pas été tératogène après administration d'une dose calculée en fonction de l'AUC et correspondant à 0,4 fois la dose maximale humaine utilisée dans le traitement de l'HPT secondaire (180 mg par jour). Chez le rat, la dose non tératogène, calculée en fonction de l'AUC, a été de 4,4 fois la dose maximale humaine utilisée dans le traitement de l'HPT secondaire. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les mâles et les femelles exposés à des doses correspondant à 4 fois la dose maximale humaine (180 mg/j) (pour le nombre limité de patients recevant des doses maximales de 360 mg/j, la marge de sécurité devrait être d'environ la moitié de celles décrites ci-dessus). Chez la rate gravide, une légère diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture a été observée aux doses les plus fortes. Chez le rat, une diminution du poids des fœtus a été observée à des doses ayant entraîné une hypocalcémie sévère chez les mères. Il a été mis en évidence que le cinacalcet traverse la barrière placentaire chez le lapin. Le cinacalcet n'a pas montré de potentiel génotoxique ou carcinogène. Les études de toxicologie ont montré une faible marge de sécurité en raison d'hypocalcémies limitant les doses administrées dans le modèle animal. Au cours des études de toxicologie et de carcinogénicité à doses répétées menées chez le rongeur, il a été observé des cataractes et des opacités du cristallin ; cependant, ces observations n'ont pas été

retrouvées lors d'études animales chez le chien ou le singe ou lors d'essais cliniques chez l'Homme au cours desquels la formation de cataracte a été surveillée. Chez le rongeur, il est connu que l'apparition de cataracte résulte de l'hypocalcémie. Au cours d'études *in vitro*, les valeurs CI_{50} observées pour le transporteur de la sérotonine et les canaux K_{ATP} ont été respectivement 7 et 12 fois supérieures à celles obtenues dans les mêmes conditions pour la valeur CE_{50} du récepteur sensible au calcium. La signification clinique de ces observations n'est pas connue, cependant la possibilité que le cinacalcet agisse sur ces 2 paramètres ne peut être totalement exclue. **CONSERVATION** : 4 ans. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DELIVRANCE** : Liste I. Agréé collectivités. Remboursé Sec.Soc. 65 %. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE** : Amgen Europe B.V. Minervum 7061 4817 ZK Breda Pays-Bas. **Représentant local** : Amgen S.A.S. – 62 bd Victor Hugo – 92523 Neuilly-sur-Seine cedex. Tel. 01 40 88 27 00. **NUMÉROS AU REGISTRE COMMUNAUTAIRE DES MÉDICAMENTS** : Boîtes de 28 comprimés pelliculés sous plaquette thermoformée : **MIMPARA[®] 30 mg** : EU/1/04/292/002. CIP 365155-4. **Prix : 206,93 euros** ; **MIMPARA[®] 60 mg** : EU/1/04/292/006. CIP 365160-8. **Prix : 367,23 euros** ; **MIMPARA[®] 90 mg** : EU/1/04/292/010. CIP 365164-3. **Prix : 540,58 euros**. **DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION** : 23 Septembre 2009. **DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE** : 23 Septembre 2009. MLL MIM 091130. Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>.

En application des dispositions de la loi « Informatique & Libertés », vous disposez d'un droit d'accès, de modification et d'opposition pour des motifs légitimes, aux données à caractère personnel collectées vous concernant. Vous pouvez exercer ce droit en vous adressant au Pharmacien Responsable, Amgen SAS, 62 Bd Victor Hugo, 92523 Neuilly-sur-Seine Cedex.

Amgen s'est engagé dans une démarche d'amélioration continue de la Qualité de la Visite Médicale et met à votre disposition un numéro vert : 0 800 57 48 90 pour recueillir vos remarques et suggestions.