

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cinacalcet Mylan 30 mg, comprimés pelliculés.
Cinacalcet Mylan 60 mg, comprimés pelliculés.
Cinacalcet Mylan 90 mg, comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cinacalcet Mylan 30 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de cinacalcet (sous forme de chlorhydrate).

Cinacalcet Mylan 60 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 60 mg de cinacalcet (sous forme de chlorhydrate).

Cinacalcet Mylan 90 mg, comprimés pelliculés

Chaque comprimé pelliculé contient 90 mg de cinacalcet (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Cinacalcet Mylan 30 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé ovale et biconvexe de couleur verte aux extrémités biseautées (10,0 mm x 6,4 mm), marqué « M » sur une face et « CI30 » sur l'autre.

Cinacalcet Mylan 60 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé ovale et biconvexe de couleur verte aux extrémités biseautées (12,5 mm x 8,0 mm), marqué « M » sur une face et « CI60 » sur l'autre.

Cinacalcet Mylan 90 mg, comprimés pelliculés

Comprimé pelliculé ovale et biconvexe de couleur verte aux extrémités biseautées (14,3 mm x 9,0 mm), marqué « M » sur une face et « CI90 » sur l'autre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Hyperparathyroïdie secondaire

Adultes

Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les patients adultes dialysés atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT).

Population pédiatrique

Traitement de l'hyperparathyroïdie (HPT) secondaire chez les enfants âgés de 3 ans et plus, dialysés, atteints d'insuffisance rénale chronique terminale (IRCT) chez qui l'HPT secondaire n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence (voir rubrique 4.4).

Cinacalcet Mylan 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 (voir rubrique 5.1).

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire chez les adultes

Traitement de l'hypercalcémie chez les patients adultes 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.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

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 cinacalcet 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 cinacalcet. 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 cinacalcet et après chaque adaptation posologique. Le taux de PTH doit être surveillé tous les 1-3 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 cinacalcet ne modifiant pas le rapport entre PTH_i et PTH_{bi}.

Adaptation posologique en fonction du taux de calcium sérique

Avant l'administration de la première dose de cinacalcet, la calcémie corrigée doit être mesurée et surveillée, et doit être supérieure ou égale à la limite inférieure des valeurs normales (voir rubrique 4.4). Les valeurs seuils normales pour la calcémie peuvent différer selon la méthode utilisée par le laboratoire local.

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 cinacalcet et après chaque adaptation posologique. Dès que la dose d'entretien aura été établie, la calcémie devra être mesurée environ une fois par mois. Si le taux de calcium sérique corrigé devient inférieur à 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) et/ou si des symptômes d'hypocalcémie apparaissent, la prise en charge suivante est recommandée :

Valeur du taux de calcium sérique corrigé ou symptômes cliniques d'une hypocalcémie	Recommandations
< 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) et > 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L), ou en présence de symptômes cliniques d'une hypocalcémie	Chélateurs du phosphate à base de calcium, analogues de la vitamine D et/ou ajustement de la concentration en calcium du dialysat peuvent être utilisés pour corriger la calcémie selon l'évaluation clinique.
< 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) et > 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) ou symptômes persistants d'une hypocalcémie malgré les tentatives d'augmentation du calcium sérique	Réduction ou arrêt de la dose de cinacalcet.
≤ 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) ou symptômes persistants d'une hypocalcémie et la vitamine D ne peut pas être augmentée	Arrêt de l'administration de cinacalcet jusqu'à ce que le taux de calcium sérique atteigne 8,0 mg/dL (2,0 mmol/L) et/ou que les symptômes d'une hypocalcémie aient été

résolus. Le traitement doit être réinitialisé en utilisant la dose la plus faible de cinacalcet.

Population pédiatrique

La calcémie corrigée doit être à la limite supérieure ou au-dessus de la valeur normale spécifique de l'âge avant l'administration de la première dose de cinacalcet, et doit être étroitement surveillée (voir rubrique 4.4). Les valeurs seuils normales pour la calcémie peuvent différer selon la méthode utilisée par le laboratoire local et l'âge de l'enfant/patient.

La dose initiale recommandée pour les enfants âgés ≥ 3 ans à < 18 ans est $\leq 0,20$ mg/kg une fois par jour en fonction du poids sec du patient (voir tableau 1).

La dose peut être augmentée afin d'obtenir le taux cible de PTHi souhaité. La dose doit être augmentée de manière séquentielle avec les paliers de doses disponibles (voir tableau 1) en respectant un intervalle d'au moins 4 semaines. La dose peut être augmentée jusqu'à une dose maximale de 2,5 mg/kg/jour, sans dépasser une dose totale quotidienne de 180 mg.

Tableau 1. Dose journalière de Cinacalcet Mylan dans la population pédiatrique

Poids sec du patient (kg)	Dose d'initiation (mg)	Paliers de doses séquentielles disponibles (mg)
10 à $< 12,5$	1	1 ; 2,5 ; 5 ; 7,5 ; 10 et 15
$\geq 12,5$ à < 25	2,5	2,5 ; 5 ; 7,5 ; 10 ; 15 et 30
≥ 25 à < 36	5	5 ; 10 ; 15 ; 30 et 60
≥ 36 à < 50		5 ; 10 ; 15 ; 30 ; 60 et 90
≥ 50 à < 75	10	10 ; 15 ; 30 ; 60 ; 90 et 120
≥ 75	15	15 ; 30 ; 60 ; 90 ; 120 et 180

Les enfants qui ont besoin de doses inférieures à 30 mg ou qui ne peuvent pas avaler de comprimés doivent utiliser d'autres formes pharmaceutiques de cinacalcet plus adaptées.

Adaptation posologique en fonction du taux de PTH

Le taux de PTH doit être mesuré au minimum 12 heures après la prise de cinacalcet et le taux de PTHi doit être mesuré 1 à 4 semaines après l'instauration du traitement ou après chaque adaptation posologique de cinacalcet.

L'adaptation posologique en fonction du taux de PTHi est décrite ci-dessous :

- Si PTHi < 150 pg/mL (15,9 pmol/L) et ≥ 100 pg/mL (10,6 pmol/L), baisser la dose de cinacalcet à la dose immédiatement inférieure.
- Si PTHi < 100 pg/mL (10,6 pmol/L), arrêter le traitement par cinacalcet, reprendre cinacalcet à la dose immédiatement inférieure une fois la PTHi > 150 pg/mL (15,9 pmol/L). Si le traitement par cinacalcet a été arrêté pendant plus de 14 jours, reprendre le traitement à la dose initiale recommandée.

Adaptation posologique en fonction du taux de calcium sérique

La calcémie doit être mesurée au cours de la semaine qui suit l'instauration du traitement par cinacalcet et après chaque adaptation posologique.

Une fois la dose d'entretien établie, il est recommandé de mesurer la calcémie de façon hebdomadaire. Le taux de calcium sérique chez les patients en pédiatrie doit être maintenu dans les valeurs normales. Si le taux de calcium sérique devient inférieur aux valeurs normales ou si des symptômes d'hypocalcémie apparaissent, des adaptations posologiques appropriées doivent être effectuées comme décrites dans le tableau 2 ci-dessous :

Tableau 2. Adaptation posologique dans la population pédiatrique âgée de ≥ 3 à < 18 ans

Valeur du taux de calcium sérique corrigé ou symptômes cliniques d'une hypocalcémie	Recommandations posologiques
La calcémie corrigée est inférieure ou égale à la limite inférieure des valeurs normales pour l'âge <u>ou</u> si des symptômes d'une hypocalcémie apparaissent, quelle que soit la calcémie.	Arrêter le traitement par cinacalcet. * Administer des suppléments calciques, des chélateurs du phosphate à base de calcium et/ou des analogues de la vitamine D selon l'évaluation clinique.
La calcémie totale corrigée est supérieure à la limite inférieure des valeurs normales pour l'âge, <u>et</u> les symptômes d'hypocalcémie ont été résolus.	Reprendre le traitement à la dose immédiatement inférieure à celle précédemment utilisée. Si le traitement par cinacalcet a été arrêté pendant plus de 14 jours, reprendre le traitement à la dose initiale recommandée. Si le patient recevait la dose la plus faible (1 mg/jour) avant l'arrêt, reprendre le traitement à cette même dose (1 mg/jour).

*Si le traitement a été arrêté, la calcémie corrigée devra être mesurée dans les 5 à 7 jours.

La sécurité et l'efficacité de Cinacalcet Mylan chez les enfants âgés de moins de 3 ans pour le traitement de l'hyperparathyroïdie secondaire n'ont pas été établies. Les données disponibles sont insuffisantes.

Relais de l'éthelcalcétide par Cinacalcet Mylan

Le relais de l'éthelcalcétide par Cinacalcet Mylan ainsi que la durée appropriée de sevrage n'ont pas été étudiés chez les patients. Chez les patients ayant interrompu la prise d'éthelcalcétide, Cinacalcet Mylan ne doit être instauré qu'après un minimum de trois séances d'hémodialyse consécutives, ce qui correspond au moment auquel la calcémie doit être mesurée. S'assurer que la calcémie se situe dans les limites normales avant d'instaurer Cinacalcet Mylan (voir rubriques 4.4 et 4.8).

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire

Adultes et sujets âgés (> 65 ans)

La dose initiale recommandée de Cinacalcet Mylan chez l'adulte est de 30 mg deux fois par jour. La posologie de cinacalcet 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 quatre fois par jour.

La calcémie doit être mesurée au cours de la semaine qui suit le début du traitement par cinacalcet puis après chaque adaptation posologique. 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 cinacalcet devra être envisagé (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de cinacalcet chez les enfants pour le traitement du cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire. Le cinacalcet 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 (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être mâchés, écrasés, ou fractionnés. Les études cliniques ayant montré que la biodisponibilité du cinacalcet augmente avec la prise de nourriture, il est recommandé de prendre Cinacalcet Mylan au cours ou peu de temps après un repas (voir rubrique 5.2).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Hypocalcémie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Calcémie

Des événements associés à une hypocalcémie, engageant le pronostic vital ou d'évolution fatale ont été rapportés chez des patients traités par cinacalcet y compris chez des patients en pédiatrie. La symptomatologie de l'hypocalcémie peut se présenter sous forme de paresthésies, myalgies, crampes, tétanie et convulsions. La diminution de la calcémie peut également prolonger l'intervalle QT, entraînant potentiellement une arythmie ventriculaire. Des cas d'allongement de l'intervalle QT et d'arythmie ventriculaire secondaire à l'hypocalcémie ont été signalés chez des patients traités par cinacalcet (voir rubrique 4.8). Une attention particulière est recommandée chez les patients présentant des facteurs de risque d'allongement de l'intervalle QT tels que les patients ayant un antécédent de syndrome du QT long congénital ou les patients traités par des médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT.

Le cinacalcet diminuant la calcémie, les patients doivent être surveillés étroitement afin d'éviter l'apparition d'une hypocalcémie (voir rubrique 4.2). La calcémie doit être mesurée dans la première semaine suivant l'initiation ou l'adaptation posologique de cinacalcet. Dès que la dose d'entretien aura été établie, la calcémie doit être mesurée environ 1 fois par mois.

Adultes

Un traitement par cinacalcet ne doit pas être instauré chez les patients dont la calcémie (corrigée pour l'albumine) est en dessous de la limite inférieure de la normale.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) dialysés traités par cinacalcet, approximativement 30% des patients ont présenté au moins une valeur de calcémie inférieure à 7,5 mg/dl (1,9 mmol/l).

Population pédiatrique

Cinacalcet Mylan ne doit être instauré que pour le traitement de l'HPT secondaire chez les enfants ≥ 3 ans dialysés chroniques atteints d'IRCT, chez qui l'HPT secondaire n'est pas correctement contrôlée par les traitements de référence, et dont la calcémie est à la limite supérieure ou au-dessus de la valeur normale pour l'âge.

Surveiller étroitement les calcémies (voir rubrique 4.2) et l'observance du patient pendant son traitement avec cinacalcet. Ne pas instaurer de traitement avec cinacalcet ou augmenter la dose si une non-observance est suspectée.

Avant d'instaurer cinacalcet et pendant le traitement, prendre en compte les bénéfices et les risques du traitement et la capacité du patient à respecter les recommandations pour surveiller et gérer le risque d'hypocalcémie.

Informez les patients en pédiatrie et/ou les aidants/soignants sur les symptômes d'hypocalcémie et sur l'importance d'adhérer aux instructions de surveillance de la calcémie, de la posologie et du mode d'administration.

Patients IRC non dialysés

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.

Crises convulsives

Des cas de convulsions ont été rapportés chez des patients traités avec cinacalcet (voir rubrique 4.8). Le seuil d'apparition des convulsions est abaissé par des diminutions significatives de la calcémie. Par conséquent, le taux de calcium sérique doit être étroitement surveillé chez les patients recevant cinacalcet, en particulier chez les patients avec des antécédents de troubles convulsifs.

Hypotension et/ou aggravation de l'insuffisance cardiaque

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 (voir rubrique 4.8).

Administration concomitante avec d'autres médicaments

Cinacalcet doit être administré avec prudence chez les patients recevant d'autres médicaments connus pour diminuer la calcémie. Une surveillance étroite de la calcémie est nécessaire (voir rubrique 4.5).

L'éthelcalcétide ne doit pas être administré chez les patients traités par cinacalcet. Une administration concomitante est susceptible de provoquer une hypocalcémie sévère.

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 cinacalcet, la dose de cinacalcet et/ou des analogues de la vitamine D 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 adultes dialysés, le taux de testostérone libre a diminué de 31,3% (médiane) chez les patients traités par cinacalcet et de 16,3% dans 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 cinacalcet. L'importance clinique de ces diminutions du taux de testostérone n'est pas connue.

Insuffisance hépatique

En raison d'une augmentation possible d'un facteur de 2 à 4 des taux plasmatiques de cinacalcet chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée à sévère (classification de Child-Pugh), le cinacalcet doit être utilisé avec précaution chez ces patients et son administration doit faire l'objet d'une surveillance particulière (voir rubriques 4.2 et 5.2).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Médicaments connus pour diminuer la calcémie

L'administration concomitante de cinacalcet avec d'autres médicaments connus pour diminuer la calcémie peut entraîner un risque accru d'hypocalcémie (voir rubrique 4.4). L'éthelcalcétide ne doit pas être administré chez les patients traités par cinacalcet (voir rubrique 4.4).

Effet des autres 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, télichromycine, voriconazole, ritonavir) ou un inducteur du CYP3A4 (ex. rifampicine), un ajustement posologique du cinacalcet pourra s'avérer nécessaire.

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.

Sevelamer

L'administration concomitante de sevelamer (2 400 mg trois fois par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique du cinacalcet.

Pantoprazole

L'administration concomitante de pantoprazole (80 mg une 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 le cinacalcet est administré avec des médicaments métabolisés principalement par le CYP2D6 présentant un indice thérapeutique étroit et nécessitant une adaptation posologique individuelle (ex. flécaïnide, propafenone, metoprolol, desipramine, nortriptyline, clomipramine).

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, a augmenté significativement de 3,6 fois [IC 90% : 3,0 ; 4,4] l'exposition de la désipramine aux métabolites puissants du CYP2D6.

Dextrométhorphane

Des prises répétées de 50 mg de cinacalcet ont augmenté d'un facteur 11 l'ASC de 30 mg de dextrométhorphane (principalement métabolisé par le CYP2D6) chez les métaboliseurs rapides 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.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

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 (voir rubrique 5.3). Cinacalcet Mylan ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Chez l'Homme, aucune donnée n'est disponible concernant le passage dans le lait maternel. Chez le rat, les études animales 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 Cinacalcet Mylan.

Fécondité

Il n'y a aucune donnée relative à l'effet du cinacalcet sur la fécondité. Les études animales n'ont montré aucun effet sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Des sensations vertigineuses et des convulsions, pouvant avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines, ont été rapportées chez des patients traités avec cinacalcet (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Hyperparathyroïdie secondaire, carcinome parathyroïdien et hyperparathyroïdie primaire

Sur la base des données disponibles issues 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.

Liste tabulée des effets indésirables

Les effets indésirables, susceptibles d'être attribués à l'administration du cinacalcet au cours des études cliniques contrôlées versus placebo et des études à un seul bras établis en tenant compte de la meilleure évaluation possible de l'imputabilité sont décrits ci-dessous, selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Fréquence des effets indésirables issus des études cliniques contrôlées et du suivi après commercialisation

Classification MedDRA par système organe	Très fréquent	Fréquent	Fréquence non déterminée
Affections du système immunitaire		Réactions d'hypersensibilité*	
Troubles du métabolisme et de la nutrition		Anorexie Diminution de l'appétit	
Affections du système nerveux		Epilepsie† Vertiges Paresthésies Maux de tête	
Affections cardiaques			<ul style="list-style-type: none"> • Aggravation de l'insuffisance*† cardiaque • Allongement de l'intervalle QT et arythmie ventriculaire secondaire à une hypocalcémie*†
Affections vasculaires		Hypotension artérielle	
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		Infection respiratoire haute Dyspnée Toux	
Affections gastro-intestinales	Nausées Vomissements	Dyspepsie Diarrhée Douleurs abdominales Douleurs épigastriques Constipation	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Rash	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Myalgies Spasmes musculaires Douleurs dorsales	
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Asthénie	
Investigations		Hypocalcémie† Hyperkaliémie Diminution du taux de testostérone†	

* voir rubrique « Description de certains effets indésirables »

† voir rubrique 4.4.

Description de certains effets indésirables

Réaction d'hypersensibilité

Des réactions d'hypersensibilité incluant angio-œdème et urticaire ont été identifiées lors de l'utilisation de cinacalcet après commercialisation. Les fréquences individuelles de réactions d'hypersensibilité incluant angio-œdème et urticaire ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.

Hypotension et/ ou aggravation de l'insuffisance cardiaque

Des cas isolés d'hypotension artérielle et/ ou d'aggravation d'une insuffisance cardiaque chez des patients traités par cinacalcet ayant une altération de la fonction cardiaque ont été signalés au cours du suivi après commercialisation, leurs fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles.

Allongement de l'intervalle QT et arythmie ventriculaire secondaires à l'hypocalcémie

Des allongements de l'intervalle QT et des arythmies ventriculaires causés par une hypocalcémie ont été identifiés lors de l'utilisation de cinacalcet après commercialisation, leurs fréquences ne peuvent pas être estimées sur la base des données disponibles (voir rubrique 4.4).

Population pédiatrique

La sécurité de cinacalcet pour le traitement de l'HPT secondaire chez les patients en pédiatrie dialysés atteints d'une IRCT a été évaluée dans deux études randomisées contrôlées et dans une étude à bras unique (voir rubrique 5.1). Parmi tous les patients en pédiatrie exposés au cinacalcet dans les études cliniques, un total de 19 patients (24,1 % ; 64,5 sur 100 patients-années) ont eu au moins un événement indésirable d'hypocalcémie. Le décès d'un patient présentant une hypocalcémie sévère a été rapportée au cours d'un essai clinique pédiatrique (voir rubrique 4.4).

Cinacalcet Mylan doit être utilisé chez les patients en pédiatrie uniquement si le bénéfice potentiel justifie le risque potentiel.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

Des doses allant jusqu'à 300 mg une fois par jour ont été administrées à des patients adultes dialysés sans événement indésirable. Une dose journalière de 3,9 mg/kg a été administrée lors d'un essai clinique à un patient en pédiatrie dialysé, suivie par des maux d'estomac légers, des nausées et des vomissements.

Un surdosage en cinacalcet 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'équilibre calcique, 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.

A l'état d'équilibre, la calcémie reste stable entre deux prises.

Hyperparathyroïdie secondaire

Adultes

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 phospho-calcique (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.

Les réductions de la PTHi et du produit Ca x P ont été maintenues 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.

EVOLVE (EValuation Of Cinacalcet Therapy to Low CardioVascular Events) est une étude clinique randomisée, en double aveugle évaluant le cinacalcet versus placebo dans la réduction du risque de mortalité 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 (RR 0,93 ; IC 95% : 0,85 ; 1,02 ; p = 0.112). Dans une analyse secondaire, après ajustement sur les caractéristiques initiales, le RR de survenue du critère composite principal combiné est de 0,88 ; IC 95% : 0,79 ; 0,97.

Population pédiatrique

L'efficacité et la sécurité du cinacalcet pour le traitement de l'HPT secondaire chez les patients en pédiatrie dialysés atteints d'une IRCT ont été évaluées dans deux études randomisées contrôlées et une étude à bras unique.

L'étude 1 était une étude contrôlée contre placebo, en double aveugle, dans laquelle 43 patients âgés de 6 à < 18 ans ont été randomisés pour recevoir soit le cinacalcet (n = 22) soit le placebo (n = 21). L'étude débutait par une période de titration de la dose d'une durée de 24 semaines suivie d'une période d'évaluation de l'efficacité (PEE) d'une durée de 6 semaines et d'une période d'extension en ouvert d'une durée de 30 semaines. L'âge moyen à l'inclusion était de 13 ans (intervalle : 6 à 18 ans). La majorité des patients (91 %) recevait des analogues de la vitamine D à l'inclusion. Les concentrations initiales moyennes (ET) de PTHi étaient de 757,1 (440,1) pg/mL pour le groupe cinacalcet et de 795,8 (537,9) pg/mL pour le groupe placebo. Les concentrations moyennes (ET) de calcémie totale corrigée étaient à l'inclusion de 9,9 (0,5) mg/dL pour le groupe cinacalcet et 9,9 (0,6) mg/dL pour le groupe placebo. La valeur moyenne de la dose journalière maximale de cinacalcet était de 1,0 mg/kg/jour.

Le pourcentage de patients atteignant le critère principal d'évaluation (diminution de PTHi sérique moyenne ≥ 30 % par rapport aux valeurs initiales, au cours de la PEE ; semaines 25 à 30) était de 55 % dans le groupe cinacalcet et 19,0 % dans le groupe placebo (p = 0,02). Les taux moyens de calcium sérique pendant la PEE étaient dans les valeurs normales pour le groupe cinacalcet. Cette étude a été arrêtée de façon anticipée suite au décès d'un patient présentant une hypocalcémie sévère dans le groupe cinacalcet (voir rubrique 4.8).

L'étude 2 était une étude en ouvert dans laquelle 55 patients âgés de 6 à < 18 ans (moyenne de 13 ans) ont été randomisés pour recevoir soit le cinacalcet en complément des traitements de référence (n = 27) ou traitements de référence seuls (n = 28). La majorité des patients (75 %) recevait des analogues de la vitamine D à l'inclusion. Les concentrations initiales moyennes (ET) de PTHi étaient de 946 (635) pg/mL pour le groupe cinacalcet + traitements de référence et 1 228 (732) pg/mL pour le groupe traitements de référence. Les concentrations moyennes (ET) de calcémie totale corrigée étaient à l'inclusion de 9,8 (0,6) mg/dL pour le groupe cinacalcet + traitements de référence et 9,8 (0,6) mg/dL pour le groupe traitements de référence. Vingt-cinq patients ont reçu au moins une dose de cinacalcet et la dose moyenne maximale journalière de cinacalcet a été de 0,55 mg/kg/jour. L'étude n'a pas atteint son critère principal d'évaluation (diminution de PTHi sérique moyenne ≥ 30 % par rapport aux valeurs initiales au cours de la PEE ; semaines 17 à 20). La diminution de PTHi sérique moyenne ≥ 30 % par rapport aux valeurs initiales au cours de la PEE a été atteinte par 22 % des patients dans le groupe cinacalcet + traitements de référence et 32 % des patients dans le groupe traitements de référence.

L'étude 3 était une étude de sécurité de 26 semaines, en ouvert, à bras unique, chez des patients âgés de 8 mois à < 6 ans (âge moyen 3 ans). Les patients recevant des traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT corrigé étaient exclus de l'étude. Le poids sec moyen à l'inclusion était de 12 kg. La dose initiale de cinacalcet était de 0,20 mg/kg. La majorité des patients (89 %) recevait des analogues de la vitamine D à l'inclusion.

Dix-sept patients ont reçu au moins une dose de cinacalcet dont 11 patients ayant complété au moins 12 semaines de traitement. Aucun patient âgé de 2 à 5 ans n'a présenté de calcémie corrigée < 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L). Les concentrations de PTHi étaient réduites de ≥ 30 % chez 71 % des patients (12 sur 17) dans l'étude.

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire

Dans une étude, 46 patients adultes (29 ayant un cancer de la parathyroïde et 17 présentant une HPT primaire et une hypercalcémie sévère (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 (18) 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).

Une étude contrôlée contre placebo, d'une durée de 28 semaines, a été conduite chez 67 patients adultes 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. 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 moyenne de base était significativement plus élevé chez les patients traités par cinacalcet, en comparaison aux patients traités par placebo (75,8% versus 0% et 84,8% versus 5,9% respectivement).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La concentration plasmatique maximale de cinacalcet est atteinte environ 2 à 6 heures après administration orale de cinacalcet. 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 cinacalcet 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.

A des doses supérieures à 200 mg, l'absorption est saturée probablement à cause d'une mauvaise solubilité.

Distribution

Le volume de distribution est élevé (environ 1 000 litres), ce qui indique une distribution importante. Le cinacalcet est lié à environ 97% aux protéines plasmatiques et est très peu distribué dans les globules rouges.

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. La pharmacocinétique du cinacalcet n'est pas modifiée au cours du temps.

Biotransformation

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 CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4.

Élimination

Après l'administration d'une dose de 75 mg de cinacalcet radiomarqué chez des volontaires sains, le cinacalcet 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.

Linéarité/non-linéarité

L'aire sous la courbe (ASC) et la C_{\max} du cinacalcet augmentent de façon sensiblement linéaire pour des doses quotidiennes uniques allant de 30 à 180 mg.

Relation pharmacocinétique/pharmacodynamique

Peu de temps après la prise, la PTH commence à diminuer jusqu'à un nadir atteint environ 2 à 6 heures après l'administration de la dose, qui correspond à la C_{max} du cinacalcet. Ensuite, comme le taux de cinacalcet commence à diminuer, le taux de PTH augmente pendant une durée allant jusqu'à 12 heures après la prise, puis la suppression de la PTH reste approximativement constante jusqu'à la fin de la période d'administration du traitement de une dose par jour. Le taux de PTH dans les essais cliniques cinacalcet a été mesuré à la fin de la période d'administration du traitement.

Populations spécifiques

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'ASC 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 (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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.

Population pédiatrique

La pharmacocinétique du cinacalcet a été étudiée en pédiatrie chez des patients dialysés âgés de 3 à 17 ans atteints d'IRCT. Pour une dose quotidienne unique et pour des doses quotidiennes répétées orales de cinacalcet, les concentrations sériques de cinacalcet (valeurs de C_{max} et ASC après normalisation par dose et poids) étaient similaires à celles observées chez les patients adultes.

Une analyse pharmacocinétique de population a été réalisée pour évaluer les effets des caractéristiques démographiques. Cette analyse n'a pas montré d'impact significatif de l'âge, du sexe, de l'origine ethnique, de la surface corporelle et du poids corporel sur la pharmacocinétique du cinacalcet.

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.

5.3 Données de sécurité précliniques

Chez le lapin, le cinacalcet n'a pas été tératogène après administration d'une dose calculée en fonction de l'ASC 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'ASC, 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.

Dans les études de toxicité chez les chiens juvéniles, il a été observé des tremblements secondaires à la diminution du calcium sérique, des vomissements, une diminution et un gain du poids corporel, une diminution de la masse de globules rouges, de légères baisses des paramètres de densitométrie osseuse, un élargissement réversible des plaques de croissance des os longs et des changements lymphoïdes histologiques (restreint à la cavité thoracique et attribué aux vomissements chroniques). Tous ces effets ont été observés à une exposition systémique, sur la base de l'ASC, approximativement équivalente à l'exposition de patients à la dose maximale pour le traitement de l'HPT secondaire.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Povidone
Crospovidone (type A)
Stéarate de magnésium

Enrobage du comprimé

Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Triacétine
Carmin d'indigo sur laque d'aluminium (E132)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Comprimés pelliculés Cinacalcet Mylan 30 mg, 60 mg et 90 mg

Plaquette thermoformée en PVC/PVdC/aluminium contenant 28 comprimés pelliculés et plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité contenant 28 x 1, 30 x 1 et 84x1 comprimé.

Comprimés pelliculés Cinacalcet Mylan 30 mg

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) fermé par un bouchon à vis en polypropylène (PP) scellé par induction et contenant 100 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1054/001
EU/1/15/1054/002
EU/1/15/1054/003
EU/1/15/1054/004
EU/1/15/1054/005
EU/1/15/1054/006
EU/1/15/1054/007
EU/1/15/1054/008
EU/1/15/1054/009
EU/1/15/1054/010
EU/1/15/1054/011
EU/1/15/1054/012
EU/1/15/1054/013
EU/1/15/1054/014

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de premiere autorisation: 19 novembre 2015

Date du dernier renouvellement : 24 September 2020

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse des fabricants responsables de la libération des lots

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Hongrie

McDermott Laboratories Limited opérant sous le nom de Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlande

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Allemagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR PLAQUETTES THERMOFORMEES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cinacalcet Mylan 30 mg, comprimés pelliculés
Cinacalcet

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de cinacalcet (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimé pelliculé
30 x 1 comprimé pelliculé
84 x 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1054/001 (28 comprimés)
EU/1/15/1054/003 (28 x 1 comprimés)
EU/1/15/1054/004 (30 x 1 comprimés)
EU/1/15/1054/011 (84 x 1 comprimés)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cinacalcet Mylan 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cinacalcet Mylan 30 mg, comprimés pelliculés
Cinacalcet

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR POUR FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cinacalcet Mylan 30 mg, comprimés pelliculés
Cinacalcet

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de cinacalcet (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1054/014

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cinacalcet Mylan 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETIQUETTE FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cinacalcet Mylan 30 mg, comprimés pelliculés
Cinacalcet

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de cinacalcet (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1054/014

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ETIQUETTES FLACON avec bluebox – Sans emballage extérieur

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cinacalcet Mylan 30 mg, comprimés pelliculés
Cinacalcet

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg de cinacalcet (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

100 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1054/002

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cinacalcet Mylan 30 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR POUR PLAQUETTES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cinacalcet Mylan 60 mg, comprimés pelliculés
Cinacalcet

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé contient 60 mg de cinacalcet (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimé pelliculé
30 x 1 comprimé pelliculé
84 x 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1054/005 (28 comprimés)
EU/1/15/1054/006 (28 x 1 comprimés)
EU/1/15/1054/007 (30 x 1 comprimés)
EU/1/15/1054/012 (84 x 1 comprimés)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cinacalcet Mylan 60 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cinacalcet Mylan 60 mg, comprimés pelliculés
cinacalcet

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

EMBALLAGE EXTERIEUR POUR PLAQUETTES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cinacalcet Mylan 90 mg, comprimés pelliculés
cinacalcet

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE ACTIVE

Chaque comprimé contient 90 mg de cinacalcet (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimés pelliculés

28 comprimés pelliculés
28 x 1 comprimé pelliculé
30 x 1 comprimé pelliculé
84 x1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE D'ADMINISTRATION

Voie orale.

Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE LA VUE ET DE LA PORTEE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/15/1054/008 (28 comprimés)
EU/1/15/1054/009 (28 x 1 comprimés)
EU/1/15/1054/010 (30 x 1 comprimés)
EU/1/15/1054/013 (84 x 1 comprimés)

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cinacalcet Mylan 90 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE – CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE – DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTE THERMOFORMEE

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cinacalcet Mylan 90 mg, comprimés pelliculés
cinacalcet

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mylan Pharmaceuticals Limited

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DE LOT

Lot

5. AUTRES

B. NOTICE

Notice : information du patient

Cinacalcet Mylan 30 mg, comprimés pelliculés
Cinacalcet Mylan 60 mg, comprimés pelliculés
Cinacalcet Mylan 90 mg, comprimés pelliculés
cinacalcet

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Cinacalcet Mylan et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cinacalcet Mylan
3. Comment prendre Cinacalcet Mylan
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Cinacalcet Mylan
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cinacalcet Mylan et dans quel cas est-il utilisé

Cinacalcet Mylan contient la substance active cinacalcet, qui agit en contrôlant les taux d'hormone parathyroïdienne (PTH), de calcium et de phosphore dans votre organisme. Il est destiné à traiter les problèmes touchant des organes appelés glandes parathyroïdes. Les glandes parathyroïdes sont au nombre de quatre, situées dans le cou à proximité de la glande thyroïde et produisent une hormone appelée parathormone (PTH).

Cinacalcet Mylan est utilisé chez l'adulte :

- pour traiter l'hyperparathyroïdie secondaire chez les adultes insuffisants rénaux sévères qui ont besoin d'une dialyse afin de filtrer le sang de certaines impuretés ;
- pour diminuer les taux élevés de calcium dans le sang (hypercalcémie) chez les patients adultes ayant un cancer de la parathyroïde ;
- pour diminuer les taux élevés de calcium dans le sang (hypercalcémie) chez les patients adultes présentant une hyperparathyroïdie primaire lorsque l'ablation des glandes parathyroïdes est impossible.

Cinacalcet Mylan est utilisé chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 18 ans :

- pour traiter l'hyperparathyroïdie secondaire chez les patients insuffisants rénaux sévères qui ont besoin d'une dialyse afin de filtrer le sang de certaines impuretés, dont la maladie n'est pas contrôlée par d'autres traitements.

Dans l'hyperparathyroïdie primaire et secondaire, la PTH est produite en excès par les glandes parathyroïdes. « Primaire » signifie que l'hyperparathyroïdie n'est pas causée par une autre maladie et « secondaire » signifie que l'hyperparathyroïdie est causée par une autre maladie (ex : insuffisance rénale). L'hyperparathyroïdie primaire ou secondaire peut entraîner une perte du calcium osseux, pouvant conduire à des douleurs osseuses et des fractures, des troubles cardiovasculaires, des calculs rénaux, des troubles mentaux et un coma.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cinacalcet Mylan ?

Ne prenez jamais Cinacalcet Mylan

- si vous êtes allergique au cinacalcet ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- si vous avez un taux faible de calcium sanguin. Votre médecin surveillera votre taux de calcium sanguin.

Mises en garde et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant de prendre Cinacalcet Mylan.

Avant de prendre Cinacalcet Mylan, prévenez votre médecin si vous présentez ou avez présenté :

- des **épisodes compulsifs** (spasmes ou convulsions). Le risque d'en présenter est accru si vous avez des antécédents d'épisodes convulsifs ;
- des **troubles hépatiques** ;
- une **insuffisance cardiaque**.

Cinacalcet Mylan réduit les taux de calcium. Des événements engageant le pronostic vital et des décès associés à des taux faibles de calcium (hypocalcémie) ont été signalés chez des adultes et des enfants traités par cinacalcet.

Informez votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes suivants qui peuvent être le signe d'un faible taux de calcium : spasmes, soubresauts, ou crampes dans les muscles, ou engourdissement ou picotements dans les doigts, les orteils ou autour de la bouche ou des convulsions, une confusion ou une perte de conscience pendant le traitement par Cinacalcet Mylan.

Un faible taux de calcium peut avoir un effet sur votre rythme cardiaque. Informez votre médecin si vous ressentez que votre rythme cardiaque est anormalement rapide ou fort, si vous avez des problèmes de rythme cardiaque, ou si vous prenez des médicaments connus pour entraîner des problèmes de rythme cardiaque pendant votre traitement par Cinacalcet Mylan.

Pour des informations supplémentaires voir rubrique 4.

Au cours du traitement par Cinacalcet Mylan, prévenez votre médecin :

- si vous commencez ou arrêtez de fumer car ceci peut modifier l'action de Cinacalcet Mylan.

Enfants et adolescents

Cinacalcet Mylan ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans atteints de cancer de la parathyroïde ou d'hyperparathyroïdie primaire.

Si vous êtes traité pour une hyperparathyroïdie secondaire, votre médecin devra surveiller votre taux de calcium avant de débiter un traitement par Cinacalcet Mylan et pendant le traitement par Cinacalcet Mylan. Vous devez informer votre médecin si vous ressentez l'un des symptômes décrit ci-dessus qui peut être le signe d'un faible taux de calcium.

Il est important que vous preniez votre dose de Cinacalcet Mylan comme recommandé par votre médecin.

Remarque :

Pour les enfants qui ont besoin de doses inférieures à 30 mg ou qui ne peuvent pas avaler de comprimés, d'autres dosages/formes pharmaceutiques de cinacalcet peuvent être disponibles.

Autres médicaments et Cinacalcet Mylan

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament notamment de l'éthelcalcétide ou tout autre médicament qui abaisse le taux de calcium sanguin.

Vous ne devez pas prendre Cinacalcet Mylan en même temps que l'étélcalcétide.

Veillez indiquer à votre médecin si vous prenez les médicaments suivants.

Médicament pouvant modifier l'action de Cinacalcet Mylan :

- médicaments utilisés pour traiter les **infections de la peau** et les **mycoses** (kétoconazole, itraconazole et voriconazole) ;
- médicaments utilisés pour traiter les **infections bactériennes** (télichromycine, rifampicine et ciprofloxacine) ;
- un médicament utilisé pour traiter l'infection à **VIH** et le **SIDA** (ritonavir) ;
- un médicament utilisé pour traiter la **dépression** (fluvoxamine).

Cinacalcet Mylan peut modifier l'action des médicaments suivants :

- médicaments utilisés pour traiter la **dépression** (amitriptyline, désipramine, nortriptyline et clomipramine) ;
- un médicament utilisé pour soulager la **toux** (dextrométhorphane) ;
- médicaments utilisés pour traiter les **troubles du rythme cardiaque** (flécaïnide et propafénone) ;
- un médicament utilisé pour traiter l'**hypertension artérielle** (métoprolol).

Cinacalcet Mylan avec des aliments et boissons

Cinacalcet Mylan doit être pris au cours d'un repas ou juste après.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament.

Le cinacalcet n'a pas été étudié chez la femme enceinte. En cas de grossesse, votre médecin peut décider de modifier votre traitement, le cinacalcet pouvant nuire au bébé à naître.

En l'absence de données concernant le passage dans le lait maternel, votre médecin décidera avec vous si vous devez arrêter l'allaitement ou le traitement par Cinacalcet Mylan.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Des vertiges et des convulsions ont été signalés par les patients prenant du cinacalcet. Si vous présentez ces symptômes, ne pas conduire ou utiliser des machines.

3. Comment prendre Cinacalcet Mylan

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Votre médecin vous dira la quantité de Cinacalcet Mylan que vous devez prendre.

Cinacalcet Mylan doit être pris par voie orale, au cours d'un repas ou juste après. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être mâchés, écrasés ou fractionnés.

Votre médecin vous fera faire des prises de sang régulières pendant votre traitement pour suivre votre réponse au traitement et ajuster la posologie si nécessaire.

Si vous êtes traité pour une hyperparathyroïdie secondaire

La dose initiale habituelle de Cinacalcet Mylan chez les adultes est de 30 mg (un comprimé) une fois par jour.

La dose initiale recommandée de Cinacalcet Mylan chez les enfants âgés de 3 ans à moins de 18 ans ne doit pas être supérieure à 0,20 mg/kg de poids corporel par jour.

Si vous êtes traité pour un cancer de la parathyroïde ou pour une hyperparathyroïdie primaire
La dose initiale habituelle de Cinacalcet Mylan chez les adultes est de 30 mg (un comprimé) deux fois par jour.

Si vous avez pris plus de Cinacalcet Mylan que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Cinacalcet Mylan que vous n'auriez dû, vous devez consulter immédiatement votre médecin. Les signes possibles de surdosage comprennent des engourdissements ou des picotements autour de la bouche, des douleurs musculaires ou des crampes et des convulsions.

Si vous oubliez de prendre Cinacalcet Mylan

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oubliée de prendre.

Si vous avez oublié de prendre une dose de Cinacalcet Mylan, prenez normalement la dose suivante.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Prévenez immédiatement votre médecin :

- Si vous commencez à ressentir des engourdissements et des picotements autour de la bouche, des douleurs musculaires ou des crampes et des convulsions. Cela peut signifier que votre taux de calcium est trop bas (hypocalcémie).
- Si vous ressentez un gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge, ce qui peut causer de la difficulté à avaler ou à respirer (angio-œdème).

Autres effets indésirables possibles :

Très fréquents : peut concerner plus de 1 patient sur 10

- nausées et vomissements ; ces effets sont normalement légers et transitoires.

Fréquents : peut concerner jusqu'à 1 patient sur 10

- vertiges
- engourdissement ou sensation de picotements (paresthésie)
- perte (anorexie) ou diminution d'appétit
- douleurs musculaires (myalgies)
- fatigue (asthénie)
- rashes cutanés
- diminution du taux de testostérone
- taux sanguins de potassium élevés (hyperkaliémie)
- réactions allergiques (hypersensibilité)
- maux de tête
- épilepsie (convulsion ou crises)
- pression artérielle basse (hypotension)
- infection respiratoire haute
- difficultés respiratoires (dyspnée)
- toux
- indigestion (dyspepsie)
- diarrhée
- douleurs abdominales, douleurs épigastriques
- constipation

- spasmes musculaires
- douleurs dorsales
- taux de calcium sanguin faible (hypocalcémie)

Non connue : la fréquence ne peut être estimée à partir des données disponibles

- urticaire
- gonflement du visage, des lèvres, de la bouche, de la langue ou de la gorge pouvant entraîner des difficultés à avaler ou à respirer (œdème de Quincke).
- rythme cardiaque anormalement rapide ou fort pouvant être associé à un faible taux de calcium sanguin (allongement de l'intervalle QT et arythmie ventriculaire causés par une hypocalcémie).

Après avoir pris du cinacalcet, un très petit nombre de patients ayant une insuffisance cardiaque a présenté une aggravation de la maladie et/ ou une pression artérielle basse (hypotension).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cinacalcet Mylan

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage et la plaquette thermoformée après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cinacalcet Mylan

La substance active est le cinacalcet. Chaque comprimé pelliculé contient 30 mg, 60 mg ou 90 mg de cinacalcet (sous forme de chlorhydrate).

Les autres composants sont : cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, povidone, crospovidone, stéarate de magnésium.

Les comprimés sont recouverts par les composants suivants : hypromellose, dioxyde de titane (E171), triacétine, carmin d'indigo (E132), oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Cinacalcet Mylan et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Cinacalcet Mylan 30 mg sont verts, de forme ovale biconvexe aux extrémités biseautées (10,0 mm x 6,4 mm), marqué « M » sur une face et « CI30 » sur l'autre.

Les comprimés pelliculés de Cinacalcet Mylan 60 mg sont verts, de forme ovale biconvexe aux extrémités biseautées (12,5 mm x 8,0 mm), marqué « M » sur une face et « CI60 » sur l'autre.

Les comprimés pelliculés de Cinacalcet Mylan 90 mg sont verts, de forme ovale biconvexe aux extrémités biseautées (14,3 mm x 9,0 mm), marqué « M » sur une face et « CI90 » sur l'autre.

Les comprimés pelliculés Cinacalcet Mylan 30 mg, 60 mg, 90 mg sont disponibles en plaquette thermoformée contenant 28 comprimés et en plaquette thermoformée prédécoupée pour délivrance à l'unité contenant 28 x 1, 30 x 1 et 84 x 1 comprimé.

Les comprimés pelliculés Cinacalcet Mylan 30 mg sont disponibles en flacon plastique contenant 100 comprimés.

Les présentations peuvent ne pas être toutes commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Mylan Pharmaceuticals Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Irlande

Fabricants

Mylan Hungary Kft
H-2900 Komárom, Mylan utca 1
Hongrie

McDermott Laboratories Limited opérant sous le nom de Gerard Laboratories
35/36 Baldoyle Industrial Estate, Grange Road, Dublin 13
Irlande

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe, Benzstrasse 1
Bad Homburg v. d. Hoehe
Hessen, 61352,
Allemagne

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел: +359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS
Tlf: +45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viatri Healthcare GmbH
Tel: +49 800 0700 800

Eesti

Viatri OÜ
Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatri Hellas Ltd
Τηλ: +30 2100 100 002

España

Viatri Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatri Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatri Hrvatska d.o.o.
Tel: +385 1 23 50 599

Ireland

Viatri Limited
Tel: +353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Viatri Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatri SIA
Tel: + 371 676 055 80

Nederland

Mylan BV
Tel: +31 (0)20 426 3300

Norge

Viatri AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatri Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

Polska

Viatri Healthcare Sp. z.o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: +40 372 579 000

Slovenija

Viatri d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatri Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatri Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatri AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: +353 18711600

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments: <http://www.ema.europa.eu>.