

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Medicinal product no longer authorised

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Parareg 30 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés (comprimés).

30 mg : comprimé pelliculé ovale de couleur vert clair, marqué "AMGEN" sur une face et "30" sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Parareg 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).

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

4.2 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 Parareg au cours ou peu de temps après un repas (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être fractionnés.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire. Parareg 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).

Hyperparathyroïdie secondaire

Adulte et sujet âgé (> 65 ans)

La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 30 mg une fois par jour. La dose de Parareg 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 h après l'administration de Parareg. 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 Parareg 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 (PTHi) soit la PTH bio-intacte (PTHbi), le traitement par Parareg ne modifiant pas le rapport entre PTHi et PTHbi.

Les informations relatives à la pharmacocinétique / pharmacodynamie (PK/PD) du cinacalcet sont regroupées dans la rubrique 5.1.

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 Parareg 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 (voir rubrique 4.4). Une adaptation des traitements concomitants par des chélateurs du phosphate et/ou des analogues de la vitamine D devra être effectuée selon les besoins.

Enfant et adolescent

L'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies chez le patient de moins de 18 ans.

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire

Adulte et sujet âgé (> 65 ans)

La dose initiale recommandée de Parareg chez l'adulte est de 30 mg deux fois par jour. La posologie de Parareg 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 Parareg. 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 Parareg devra être envisagé (voir rubrique 5.1).

Enfant et adolescent

L'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies chez le patient de moins de 18 ans.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions 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 Parareg) présentaient des antécédents de convulsions à l'inclusion. Dans ces essais, des convulsions ont été rapportées chez 1,4 % des patients dans le groupe Parareg 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 Parareg 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 (voir rubrique 4.2). Chez les patients IRC traités par Parareg, 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 Parareg 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) comparé aux 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 Parareg, la dose des analogues de la vitamine D et/ou de Parareg 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 Parareg et de 16,3% pour le groupe placebo après 6 mois de traitement. Une étude d'extension conduite en ouvert de ce précédent 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 Parareg. 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 (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Interactions

Une attention particulière doit être exercée lors de l'administration concomitante de Parareg et des inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou du CYP1A2. Une adaptation posologique de Parareg pourra être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Une attention particulière doit être exercée lors de l'administration concomitante de Parareg 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 (voir rubrique 4.5).

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 (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments 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, télicyclomycine, voriconazole, ritonavir) ou un inducteur du CYP3A4 (ex. rifampicine), un ajustement posologique du Parareg pourra s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4).

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 comparé au 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) ne modifie pas la pharmacocinétique du cinacalcet.

Sévélamer : L'administration concomitante de sévélamer (2400 mg trois fois par jour) ne modifie pas la pharmacocinétique du cinacalcet.

Pantoprazole : L'administration concomitante de pantoprazole (80 mg 1 fois par jour) ne modifie pas 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 notamment si Parareg est administré avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6 présentant un indice thérapeutique étroit et nécessitant une adaptation posologique individuelle (ex. flécaïnide, propafenone, metoprolol indiqué dans l'insuffisance cardiaque, desipramine, nortriptyline, clomipramine) (voir rubrique 4.4).

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.

4.6 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 gravide ou chez le lapin 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). Parareg ne doit être utilisé au cours de la grossesse uniquement 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 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 Parareg.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Hyperparathyroïdie secondaire

Les données de tolérance sont issues d'études contrôlées regroupant 656 patients traités par Parareg et 470 patients traités par placebo pendant une période allant jusqu'à 6 mois. Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été les nausées, survenues respectivement chez 31 % des patients traités par Parareg et 19 % des patients sous placebo, et les vomissements, survenus respectivement chez 27 % des patients traités par Parareg 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 réactions indésirables, définies comme effets indésirables et attribuées 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 réactions indésirables rapportées par excès avec le cinacalcet par rapport au placebo sont décrites ci-dessous, selon la convention suivante : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10000).

Affections du système immunitaire

Peu fréquents : réactions d'hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents : anorexie

Affections du système nerveux

Fréquents : vertige, paresthésies

Peu fréquents : crises convulsives

Affections gastro-intestinales

Très fréquents : nausées, vomissements

Peu fréquents : dyspepsie, diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : rash

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents : myalgies

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents : asthénie

Investigations

Fréquents : hypocalcémie (voir rubrique 4.4), diminution du taux de testostérone (voir rubrique 4.4)

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire

Le profil de tolérance de Parareg dans ces populations de patients est généralement similaire avec celui observé chez les patients IRCT. Les EI les plus fréquemment rapportés dans ces populations ont été les nausées et les vomissements.

Expérience après commercialisation

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.

4.9 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 Parareg 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés 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 h 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 ont reçu 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 et 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 atteint un taux de PTHi ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) a été atteint respectivement chez 41%, 46% et 35% des patients du groupe cinacalcet comparé à 4%, 7% et 6 % des patients du groupe placebo. Chez environ 60 % des patients traités par cinacalcet, une réduction ≥ 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 Paravég comparé 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 optimale du traitement à atteindre n'ont pas été établies 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 comparé 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 de 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 de 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).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

La biodisponibilité absolue du cinacalcet chez le sujet à jeun est d'environ 20 à 25%. L'administration de Parareg 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 allant de 30 à 180 mg. L'absorption est saturée pour des doses supérieures à 200 mg, probablement due à la faible solubilité du cinacalcet. La pharmacocinétique du cinacalcet n'est pas modifiée au cours du temps. Le volume de distribution est élevé (environ 1800 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 cliniquement établi). 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.

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 fèces.

Sujet âgé : 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 comparée 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.

Enfant et adolescent : la pharmacocinétique du cinacalcet n'a pas été étudiée chez le patient de moins de 18 ans.

Fumeur : chez les fumeurs, la clairance du cinacalcet est supérieure à celle observée chez les non-fumeurs probablement dû à 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'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. 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 due à des 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 des études animales chez le chien ou le singe ou lors des 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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Amidon prégélatinisé (maïs)
Cellulose microcristalline
Povidone
Crospovidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Enrobage du comprimé

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)

Opadry noir encre : (gomme laque, oxyde de fer noir (E172))

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette thermoformée : 4 ans.

Flacon : 4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée en Aclar/PVC/PVAc/aluminium contenant 14 comprimés. Présentations avec 1 plaquette thermoformée (14 comprimés), 2 plaquettes thermoformées (28 comprimés), 6 plaquettes thermoformées (84 comprimés) par boîte.

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec un boîtier anti-humidité et une spirale en polyester, fermé par un bouchon inviolable en polypropylène avec scellé par induction, conditionné dans une boîte. Chaque flacon contient 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

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

EU/1/04/293/001-003

EU/1/04/293/004

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

22 Octobre 2004

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu>

Medicinal product no longer authorised

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Parareg 60 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés (comprimés).

60 mg : comprimé pelliculé ovale de couleur vert clair, marqué "AMGEN" sur une face et "60" sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Parareg 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).

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.

4.2 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 Parareg au cours ou peu de temps après un repas (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être fractionnés.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire. Parareg 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).

Hyperparathyroïdie secondaire

Adulte et sujet âgé (> 65 ans)

La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 30 mg une fois par jour. La dose de Parareg 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 h après l'administration de Parareg. 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 Parareg 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 (PTHi) soit la PTH bio-intacte (PTHbi), le traitement par Parareg ne modifiant pas le rapport entre PTHi et PTHbi.

Les informations relatives à la pharmacocinétique / pharmacodynamie (PK/PD) du cinacalcet sont regroupées dans la rubrique 5.1.

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 Parareg 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 (voir rubrique 4.4). Une adaptation des traitements concomitants par des chélateurs du phosphate et/ou des analogues de la vitamine D devra être effectuée selon les besoins.

Enfant et adolescent

L'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies chez le patient de moins de 18 ans.

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire

Adulte et sujet âgé (> 65 ans)

La dose initiale recommandée de Parareg chez l'adulte est de 30 mg deux fois par jour. La posologie de Parareg 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 Parareg. 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 Parareg devra être envisagé (voir rubrique 5.1).

Enfant et adolescent

L'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies chez le patient de moins de 18 ans.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions 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 Parareg) présentaient des antécédents de convulsions à l'inclusion. Dans ces essais, des convulsions ont été rapportées chez 1,4 % des patients dans le groupe Parareg 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 Parareg 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 (voir rubrique 4.2). Chez les patients IRC traités par Parareg, 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 Parareg 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) comparé aux 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 Parareg, la dose des analogues de la vitamine D et/ou de Parareg 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 Parareg et de 16,3% pour le groupe placebo après 6 mois de traitement. Une étude d'extension conduite en ouvert de ce précédent 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 Parareg. 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 (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Interactions

Une attention particulière doit être exercée lors de l'administration concomitante de Parareg et des inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou du CYP1A2. Une adaptation posologique de Parareg pourra être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Une attention particulière doit être exercée lors de l'administration concomitante de Parareg 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 (voir rubrique 4.5).

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 (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments 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, télicycline, voriconazole, ritonavir) ou un inducteur du CYP3A4 (ex. rifampicine), un ajustement posologique du Parareg pourra s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4).

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 comparé au 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) ne modifie pas la pharmacocinétique du cinacalcet.

Sévélamer : L'administration concomitante de sévélamer (2400 mg trois fois par jour) ne modifie pas la pharmacocinétique du cinacalcet.

Pantoprazole : L'administration concomitante de pantoprazole (80 mg 1 fois par jour) ne modifie pas 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 notamment si Parareg est administré avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6 présentant un indice thérapeutique étroit et nécessitant une adaptation posologique individuelle (ex. flécaïnide, propafenone, metoprolol indiqué dans l'insuffisance cardiaque, desipramine, nortriptyline, clomipramine) (voir rubrique 4.4).

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.

4.6 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 gravide ou chez le lapin 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). Parareg ne doit être utilisé au cours de la grossesse uniquement 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 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 Parareg.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Hyperparathyroïdie secondaire

Les données de tolérance sont issues d'études contrôlées regroupant 656 patients traités par Parareg et 470 patients traités par placebo pendant une période allant jusqu'à 6 mois. Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été les nausées, survenues respectivement chez 31 % des patients traités par Parareg et 19 % des patients sous placebo, et les vomissements, survenus respectivement chez 27 % des patients traités par Parareg 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 réactions indésirables, définies comme effets indésirables et attribuées 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 réactions indésirables rapportées par excès avec le cinacalcet par rapport au placebo sont décrites ci-dessous, selon la convention suivante : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10000).

Affections du système immunitaire

Peu fréquents : réactions d'hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents : anorexie

Affections du système nerveux

Fréquents : vertige, paresthésies

Peu fréquents : crises convulsives

Affections gastro-intestinales

Très fréquents : nausées, vomissements

Peu fréquents : dyspepsie, diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : rash

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents : myalgies

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents : asthénie

Investigations

Fréquents : hypocalcémie (voir rubrique 4.4), diminution du taux de testostérone (voir rubrique 4.4)

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire

Le profil de tolérance de Parareg dans ces populations de patients est généralement similaire avec celui observé chez les patients IRCT. Les EI les plus fréquemment rapportés dans ces populations ont été les nausées et les vomissements.

Expérience après commercialisation

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.

4.9 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 Parareg 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés 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 h

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 ont reçu 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 et 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 atteint un taux de PTHi ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) a été atteint respectivement chez 41%, 46% et 35% des patients du groupe cinacalcet comparé à 4%, 7% et 6 % des patients du groupe placebo. Chez environ 60 % des patients traités par cinacalcet, une réduction ≥ 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 Parareg comparé 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 optimale du traitement à atteindre n'ont pas été établies chez les patients insuffisants rénaux chroniques en prédialyse. Ces études montrent que les patients IRC non dialysés traités par cinacalcet ont un risque accru d'hypocalcémie comparé 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 de 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 de 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 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 de 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).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

La biodisponibilité absolue du cinacalcet chez le sujet à jeun est d'environ 20 à 25%. L'administration de Parareg 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 allant de 30 à 180 mg. L'absorption est saturée pour des doses supérieures à 200 mg, probablement due à 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 cliniquement établi). 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.

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 fèces.

Sujet âgé : 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 comparée 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.

Enfant et adolescent : la pharmacocinétique du cinacalcet n'a pas été étudiée chez le patient de moins de 18 ans.

Fumeur : chez les fumeurs, la clairance du cinacalcet est supérieure à celle observée chez les non-fumeurs probablement dû à 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'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. 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 due à des 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 des études animales chez le chien ou le singe ou lors des 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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Amidon prégélatinisé (maïs)
Cellulose microcristalline
Povidone
Crospovidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Enrobage du comprimé

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)

Opadry noir encre : (gomme laque, oxyde de fer noir (E172))

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette thermoformée : 4 ans.

Flacon : 4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée en Aclar/PVC/PVAc/aluminium contenant 14 comprimés. Présentations avec 1 plaquette thermoformée (14 comprimés), 2 plaquettes thermoformées (28 comprimés), 6 plaquettes thermoformées (84 comprimés) par boîte.

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec un boîtier anti-humidité et une spirale en polyester, fermé par un bouchon inviolable en polypropylène avec scellé par induction, conditionné dans une boîte. Chaque flacon contient 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martina 12
I-20122 Milan
Italy

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

EU/1/04/293/005-007

EU/1/04/293/008

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

22 Octobre 2004

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

Medicinal product no longer authorised

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Parareg 90 mg, comprimé pelliculé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés pelliculés (comprimés).

90 mg : comprimé pelliculé ovale de couleur vert clair, marqué "AMGEN" sur une face et "90" sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

Parareg 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).

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

4.2 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 Parareg au cours ou peu de temps après un repas (voir rubrique 5.2). Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être fractionnés.

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire. Parareg 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).

Hyperparathyroïdie secondaire

Adulte et sujet âgé (> 65 ans)

La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 30 mg une fois par jour. La dose de Parareg 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 h après l'administration de Parareg. 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 Parareg 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 (PTHi) soit la PTH bio-intacte (PTHbi), le traitement par Parareg ne modifiant pas le rapport entre PTHi et PTHbi.

Les informations relatives à la pharmacocinétique / pharmacodynamie (PK/PD) du cinacalcet sont regroupées dans la rubrique 5.1.

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 Parareg 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 (voir rubrique 4.4). Une adaptation des traitements concomitants par des chélateurs du phosphate et/ou des analogues de la vitamine D devra être effectuée selon les besoins.

Enfant et adolescent

L'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies chez le patient de moins de 18 ans.

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire

Adulte et sujet âgé (> 65 ans)

La dose initiale recommandée de Parareg chez l'adulte est de 30 mg deux fois par jour. La posologie de Parareg 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 Parareg. 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 Parareg devra être envisagé (voir rubrique 5.1).

Enfant et adolescent

L'efficacité et la tolérance n'ont pas été établies chez le patient de moins de 18 ans.

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions 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 Parareg) présentaient des antécédents de convulsions à l'inclusion. Dans ces essais, des convulsions ont été rapportées chez 1,4 % des patients dans le groupe Parareg 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 Parareg 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 (voir rubrique 4.2). Chez les patients IRC traités par Parareg, 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 Parareg 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) comparé aux 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 Parareg, la dose des analogues de la vitamine D et/ou de Parareg 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 Parareg et de 16,3% pour le groupe placebo après 6 mois de traitement. Une étude d'extension conduite en ouvert de ce précédent 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 Parareg. 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 (voir rubriques 4.2 et 5.2).

Interactions

Une attention particulière doit être exercée lors de l'administration concomitante de Parareg et des inhibiteurs ou inducteurs puissants du CYP3A4 et/ou du CYP1A2. Une adaptation posologique de Parareg pourra être nécessaire (voir rubrique 4.5).

Une attention particulière doit être exercée lors de l'administration concomitante de Parareg 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 (voir rubrique 4.5).

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 (voir rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments 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, télicycline, voriconazole, ritonavir) ou un inducteur du CYP3A4 (ex. rifampicine), un ajustement posologique du Parareg pourra s'avérer nécessaire (voir rubrique 4.4).

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 comparé au 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) ne modifie pas la pharmacocinétique du cinacalcet.

Sévélamer : L'administration concomitante de sévélamer (2400 mg trois fois par jour) ne modifie pas la pharmacocinétique du cinacalcet.

Pantoprazole : L'administration concomitante de pantoprazole (80 mg 1 fois par jour) ne modifie pas 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 notamment si Parareg est administré avec des médicaments métabolisés par le CYP2D6 présentant un indice thérapeutique étroit et nécessitant une adaptation posologique individuelle (ex. flécaïnide, propafenone, metoprolol indiqué dans l'insuffisance cardiaque, desipramine, nortriptyline, clomipramine) (voir rubrique 4.4).

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.

4.6 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 gravide ou chez le lapin 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). Parareg ne doit être utilisé au cours de la grossesse uniquement 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 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 Parareg.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Hyperparathyroïdie secondaire

Les données de tolérance sont issues d'études contrôlées regroupant 656 patients traités par Parareg et 470 patients traités par placebo pendant une période allant jusqu'à 6 mois. Les effets indésirables (EI) les plus fréquemment rapportés ont été les nausées, survenues respectivement chez 31 % des patients traités par Parareg et 19 % des patients sous placebo, et les vomissements, survenus respectivement chez 27 % des patients traités par Parareg 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 réactions indésirables, définies comme effets indésirables et attribuées 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 réactions indésirables rapportées par excès avec le cinacalcet par rapport au placebo sont décrites ci-dessous, selon la convention suivante : très fréquent (> 1/10) ; fréquent (> 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100) ; rare (> 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10000).

Affections du système immunitaire

Peu fréquents : réactions d'hypersensibilité

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquents : anorexie

Affections du système nerveux

Fréquents : vertige, paresthésies

Peu fréquents : crises convulsives

Affections gastro-intestinales

Très fréquents : nausées, vomissements

Peu fréquents : dyspepsie, diarrhée

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquents : rash

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Fréquents : myalgies

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquents : asthénie

Investigations

Fréquents : hypocalcémie (voir rubrique 4.4), diminution du taux de testostérone (voir rubrique 4.4)

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire

Le profil de tolérance de Parareg dans ces populations de patients est généralement similaire avec celui observé chez les patients IRCT. Les EI les plus fréquemment rapportés dans ces populations ont été les nausées et les vomissements.

Expérience après commercialisation

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.

4.9 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 Parareg 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. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés 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 h

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 ont reçu 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 et 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 atteint un taux de PTHi ≤ 250 pg/ml ($\leq 26,5$ pmol/l)) a été atteint respectivement chez 41%, 46% et 35% des patients du groupe cinacalcet comparé à 4%, 7% et 6 % des patients du groupe placebo. Chez environ 60 % des patients traités par cinacalcet, une réduction ≥ 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 comparé 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 optimale du traitement à atteindre n'ont pas été établies 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 comparé 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 de 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 de 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 de 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).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

La biodisponibilité absolue du cinacalcet chez le sujet à jeun est d'environ 20 à 25%. L'administration de Parareg 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 allant de 30 à 180 mg. L'absorption est saturée pour des doses supérieures à 200 mg, probablement due à 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 cliniquement établi). 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.

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 fèces.

Sujet âgé : 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 comparée 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.

Enfant et adolescent : la pharmacocinétique du cinacalcet n'a pas été étudiée chez le patient de moins de 18 ans.

Fumeur : chez les fumeurs, la clairance du cinacalcet est supérieure à celle observée chez les non-fumeurs probablement dû à 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'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. 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 due à des 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 des études animales chez le chien ou le singe ou lors des 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.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Amidon prégélatinisé (maïs)
Cellulose microcristalline
Povidone
Crospovidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Enrobage du comprimé

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)

Opadry noir encre : (gomme laque, oxyde de fer noir (E172))

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

Plaquette thermoformée : 4 ans.

Flacon : 4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette thermoformée en Aclar/PVC/PVAc/aluminium contenant 14 comprimés. Présentations avec 1 plaquette thermoformée (14 comprimés), 2 plaquettes thermoformées (28 comprimés), 6 plaquettes thermoformées (84 comprimés) par boîte.

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) avec un boîtier anti-humidité et une spirale en polyester, fermé par un bouchon inviolable en polypropylène avec scellé par induction, conditionné dans une boîte. Chaque flacon contient 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

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

EU/1/04/293/009-011

EU/1/04/293/012

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

22 Octobre 2004

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

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

Medicinal product no longer authorised

ANNEXE II

- A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION
RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE
SUR LE MARCHÉ**

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

• **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

• **AUTRES CONDITIONS**

Système de pharmacovigilance :

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) doit s'assurer que le système de pharmacovigilance décrit dans la version 3 du Module 1.8.1 du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché, est en place et fonctionnel avant la mise sur le marché du produit et pendant sa commercialisation.

Plan de gestion de risque :

Le titulaire de l'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) s'engage à mener des études additionnelles appropriées ainsi qu'un suivi de pharmacovigilance tel que décrit dans le plan de Pharmacovigilance version du 9 Novembre 2007 du Plan de Gestion de Risque (PGR) et présenté dans le module 1.8.2. du dossier de demande d'Autorisation de Mise sur le Marché et de toutes les mises à jour futures du PGR à la demande du CHMP.

Conformément aux recommandations du CHMP sur les systèmes de gestion de risque pour les médicaments à usage humain, la mise à jour du PGR devrait être soumise simultanément à celle du prochain rapport périodique de pharmacovigilance (PSUR).

En outre, un PGR mis à jour devrait être soumis :

- Si de nouvelles informations sont susceptibles d'impacter le profil de tolérance, le plan de pharmacovigilance ou les activités de minimisation du risque.
- Dans les 60 jours suivant une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque)
- Sur demande de l'EMA.

Medicinal product no longer authorised

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Medicinal product no longer authorised

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
BOITE POUR PLAQUETTE THERMOFORMEE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Parareg 30 mg comprimés pelliculés
Cinacalcet

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose (monohydrate)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
84 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

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

Tenir hors de la portée et de la vue 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 MARCHÉ
--

Dompé Biotec S.p.A
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

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

EU/1/04/293/001 – boîte de 14 comprimés
EU/1/04/293/002 – boîte de 28 comprimés
EU/1/04/293/003 – boîte de 84 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Parareg 30 mg comprimés
Cinacalcet

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

Dompé Biotec S.p.A

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

Medicinal product no longer authorised

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Parareg 30 mg comprimés pelliculés
Cinacalcet

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose (monohydrate)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières 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 MARCHÉ
--

Dompé Biotec S.p.A
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

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

EU/1/04/293/004

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR OU, EN L'ABSENCE D'EMBALLAGE EXTERIEUR, SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE
BOITE POUR FLACON**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Parareg 30 mg comprimés pelliculés
Cinacalcet

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose (monohydrate)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

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

Tenir hors de la portée et de la vue 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 MARCHÉ
--

Dompé Biotec S.p.A
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

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

EU/1/04/293/004

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
BOITE POUR PLAQUETTE THERMOFORMEE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Parareg 60 mg comprimés pelliculés
Cinacalcet

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose (monohydrate)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
84 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

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

Tenir hors de la portée et de la vue 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 MARCHÉ
--

Dompé Biotec S.p.A
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

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

EU/1/04/293/005 – boîte de 14 comprimés
EU/1/04/293/006 – boîte de 28 comprimés
EU/1/04/293/007 – boîte de 84 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Parareg 60 mg comprimés
Cinacalcet

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

Dompé Biotec S.p.A

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

Medicinal product no longer authorised

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
FLACON**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Parareg 60 mg comprimés pelliculés
Cinacalcet

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose (monohydrate)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP :

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières 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 MARCHÉ
--

Dompé Biotec S.p.A
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

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

EU/1/04/293/008

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
BOITE POUR FLACON**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Parareg 60 mg comprimés pelliculés
Cinacalcet

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose (monohydrate)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

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

Tenir hors de la portée et de la vue 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 MARCHÉ
--

Dompé Biotec S.p.A
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

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

EU/1/04/293/008

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
BOITE POUR PLAQUETTE THERMOFORMEE**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Parareg 90 mg comprimés pelliculés
Cinacalcet

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose (monohydrate)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

14 comprimés
28 comprimés
84 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

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

Tenir hors de la portée et de la vue 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 MARCHÉ
--

Dompé Biotec S.p.A
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

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

EU/1/04/293/009 – boîte de 14 comprimés
EU/1/04/293/010 – boîte de 28 comprimés
EU/1/04/293/011 – boîte de 84 comprimés

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

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

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Parareg 90 mg comprimés
Cinacalcet

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

Dompé Biotec S.p.A

3. DATE DE PEREMPTION

EXP:

4. NUMERO DE LOT

Lot:

5. AUTRES

Medicinal product no longer authorised

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE FLACON

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Parareg 90 mg
Comprimés pelliculés
Cinacalcet

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose (monohydrate)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION
--

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

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

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

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

8. DATE DE PEREMPTION

EXP.

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Pas de précautions particulières 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 MARCHÉ
--

Dompé Biotec S.p.A
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

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

EU/1/04/293/012

13. NUMERO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR
BOITE POUR FLACON**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Parareg 90 mg comprimés pelliculés
Cinacalcet

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

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

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Lactose (monohydrate)

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

30 comprimés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale
Lire la notice avant utilisation

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

Tenir hors de la portée et de la vue 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 MARCHÉ
--

Dompé Biotec S.p.A
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

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

EU/1/04/293/012

13. NUMERO DU LOT

Lot:

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Medicinal product no longer authorised

Medicinal product no longer authorised

B. NOTICE

NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Parareg 30 mg comprimés pelliculés
Parareg 60 mg comprimés pelliculés g
Parareg 90 mg comprimés pelliculés
Cinacalcet

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant de prendre ce médicament.

Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.

Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.

Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.

Si l'un des effets indésirables devient sérieux ou si vous remarquez un effet indésirable non mentionné dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice

1. Qu'est-ce que Parareg et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Parareg
3. Comment prendre Parareg
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Parareg
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE PARAREG ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

Parareg 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).

Parareg est utilisé :

- pour traiter l'hypoparathyroïdie secondaire chez les patients dialysés.
- pour diminuer les taux élevés de calcium dans le sang (hypercalcémie) chez les patients ayant un cancer de la parathyroïde.
- pour diminuer les taux élevés de calcium dans le sang (hypercalcémie) chez les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire qui ont toujours des taux élevés de calcium après ablation des glandes parathyroïdes ou lorsque l'ablation de ces glandes est impossible.

Dans l'hyperparathyroïdie primaire et secondaire, la PTH est produite en excès par les glandes parathyroïdes. Ceci 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 A CONNAITRE AVANT DE PRENDRE PARAREG

Ne prenez jamais Parareg :

- **NE PRENEZ JAMAIS** Parareg si vous êtes **allergique** (hypersensible) au cinacalcet ou à l'un des autres composants contenus dans Parareg.

Précautions particulières avant de prendre Parareg

Avant de prendre Parareg, prévenez votre médecin si vous présentez ou avez présenté

- des **convulsions**. Le risque de présenter des convulsions est accru si vous avez des antécédents de convulsions
- des **troubles hépatiques**

Au cours du traitement par Parareg, prévenez votre médecin si votre foie est déficient ou si vous commencez ou arrêtez de fumer car ceci peut modifier l'action de Parareg.

Prise d'autres médicaments

Si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Veuillez indiquer à votre médecin si vous prenez les médicaments suivants :

Médicament pouvant modifier l'action de Parareg :

- médicaments utilisés pour traiter les **infections de la peau** et les **mycoses** (kétoconazole, itraconazole, voriconazole)
- antibiotiques utilisés pour traiter les **infections bactériennes** (télithromycine, rifampicine)
- médicaments utilisés pour traiter l'infection à **VIH** et le **SIDA** (ritonavir)

Parareg peut modifier l'action des médicaments suivants :

- médicaments utilisés pour traiter la **dépression** (amitriptyline, désipramine, nortriptyline, clomipramine et fluvoxamine) ;
- médicaments utilisés pour traiter les **troubles du rythme cardiaque** (flécaïnide et propafénone) ;
- médicaments utilisés pour traiter l'**hypertension artérielle** (métoprolol indiqué dans l'insuffisance cardiaque)
- antibiotiques utilisés pour traiter les **infections bactériennes** (ciprofloxacine)

Aliments et boissons

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

Grossesse et allaitement

Vous devez toujours prévenir votre médecin si vous êtes enceinte ou envisagez une grossesse.

Parareg n'a pas été étudié chez la femme enceinte. En cas de grossesse, votre médecin peut décider de modifier votre traitement, Parareg pouvant nuire au fœtus.

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 Parareg.

Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Parareg ne devrait pas affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Cependant il est recommandé d'attendre et de voir comment vous vous sentez après avoir pris Parareg avant de conduire ou d'utiliser des machines.

Si vous êtes intolérant à certains sucres

Si vous êtes intolérant à certains sucres, veuillez avertir votre médecin avant de prendre Parareg.

3. COMMENT PRENDRE PARAREG

Parareg ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Utilisez toujours Parareg conformément aux indications de votre médecin. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Votre médecin vous dira la quantité de Parareg que vous devez prendre.

Parareg doit être pris par voie orale, au cours d'un repas ou juste après. Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être 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 Parareg est de 30 mg (un comprimé) une fois par jour.

Si vous êtes traité pour un cancer de la parathyroïde ou pour une hyperparathyroïdie primaire

La dose initiale habituelle de Parareg est de 30 mg (un comprimé) deux fois par jour.

Si vous avez pris plus de Parareg que vous n'auriez dû

Si vous avez pris plus de Parareg que vous n'auriez dû, vous devez consulter immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Parareg

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 Parareg, prenez normalement la dose suivante.

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

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS

Comme tous les médicaments, Parareg est susceptible d'avoir des effets indésirables bien que tous n'y soient pas sujets.

Effets indésirables très fréquents (observés chez plus de 1 patient sur 10 traités par Parareg) :

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

Effets indésirables fréquents (observés chez plus de 1 patient sur 100 traités par Parareg) :

- vertiges
- engourdissement ou sensation de picotements (paresthésie)
- perte d'appétit (anorexie)
- douleurs musculaires (myalgies)
- fatigue (asthénie)
- rashs cutanés
- diminution du taux de testostérone

Effets indésirables peu fréquents (observés chez plus de 1 patient sur 1000 traités par Parareg) :

- convulsions
- troubles digestifs (dyspepsie)
- diarrhée
- réaction allergique (hypersensibilité)

Si certains effets indésirables deviennent graves ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous commencez à ressentir des engourdissements et des picotements autour de la bouche, des douleurs musculaires ou des crampes et des convulsions, **prévenez immédiatement votre médecin**. Cela peut signifier que votre taux de calcium est trop bas (hypocalcémie).

Un très petit nombre de patients ayant une insuffisance cardiaque a présenté une aggravation de la maladie après avoir pris du Parareg. Une pression artérielle basse (hypotension) a aussi été observée chez un très petit nombre de ces patients. Comme très peu de cas ont été observés, la relation de causalité avec Parareg n'a pas pu être établie.

5. COMMENT CONSERVER PARAREG

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

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne pas utiliser Parareg après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur la plaquette thermoformée. La date de péremption correspond au dernier jour du mois mentionné.

Ou

Ne pas utiliser Parareg après la date de péremption mentionnée sur la boîte et sur le flacon. La date de péremption correspond au dernier jour du mois mentionné.

Les médicaments ne doivent pas être jetés au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien que faire des médicaments inutilisés. Ces mesures permettront de protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLEMENTAIRES

Que contient Parareg

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 Pararegsont :

- Amidon de maïs pré-gélatinisé
- Cellulose microcristalline
- Povidone
- Crospovidone

- Stéarate de magnésium
- Silice colloïdale anhydre

Les comprimés sont recouverts par les composants suivants :

- Cire de Carnauba
- Opadry vert (contenant du lactose monohydraté, de l'hypromellose, du dioxyde de titane (E171), du triacétate de glycérol, du bleu FD&C (E132), de l'oxyde de fer jaune (E172))
- Opadry clair (contenant de l'hypromellose, du macrogol)

L'encre d'impression contient : gomme laque, oxyde de fer noir (E172)

Parareg est présenté sous plaquette thermoformée contenant des comprimés pelliculés dosés à 30 mg, 60 mg ou 90 mg.

A quoi ressemble Parareg et contenu de l' emballage extérieur

Parareg est un comprimé pelliculé vert clair. Les comprimés sont de forme ovale et portent l'inscription «30», «60» ou «90» sur une face et «Amgen» sur l'autre face.

Parareg est disponible en plaquette thermoformée contenant des comprimés pelliculés dosés à 30, 60, ou 90 mg. Une boîte peut contenir 14 comprimés, 28 comprimés, ou 84 comprimés.

ou

Parareg est présenté dans un flacon contenant des comprimés pelliculés dosés à 30 mg, 60 mg ou 90 mg, placé dans une boîte.

Chaque flacon contient 30 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Fabricant :

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Pays-Bas

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché :

Dompé Biotec S.p.A.
Via San Martino 12
I-20122 Milan
Italy

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

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne du médicament (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>