ANSM - Mis à jour le : 22/05/2026

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

CINACALCET EG 30 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cinacalcet..... 30 mg

Sous forme de chlorhydrate de cinacalcet..... 33,067 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé vert, biconvexe, ovale, mesurant environ 10,1 mm de long et environ 5,2 mm de large.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hyperparathyroïdie secondaire

Adultes

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

Population pédiatrique

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

CINACALCET EG peut être utilisé dans le cadre d'un traitement comportant des chélateurs du phosphate et/ou des analogues de la vitamine D selon les besoins (voir rubrique 5.1).

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire chez les adultes

Diminution de l'hypercalcémie chez les patients adultes présentant :

- un cancer de la parathyroïde ;
- une hyperparathyroïdie primaire, chez qui la parathyroïdectomie serait indiquée sur la base des taux de calcium sérique (définis par les recommandations thérapeutiques en vigueur)

mais chez qui la parathyroïdectomie est contre-indiquée ou n'est pas cliniquement appropriée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Hyperparathyroïdie secondaire

Adultes et sujets âgés (> 65 ans)

La dose initiale recommandée chez l'adulte est de 30 mg une fois par jour. La dose de CINACALCET EG 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 (PTHi) compris entre 150 - 300 pg/mL (15,9 - 31,8 pmol/L). Le taux de PTH doit être mesuré au minimum 12 heures après l'administration de CINACALCET EG. Les recommandations thérapeutiques en vigueur doivent être suivies.

Le taux de PTH doit être mesuré 1 à 4 semaines après le début du traitement par CINACALCET EG 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 CINACALCET EG ne modifiant pas le rapport entre PTHi et PTHbi.

Adaptation posologique en fonction du taux de calcium sérique

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

Au cours de la période d'adaptation posologique, la calcémie doit être fréquemment surveillée, notamment dans la semaine qui suit le début du traitement par CINACALCET EG et après chaque adaptation posologique. Dès que la dose d'entretien aura été établie, la calcémie devra être mesurée environ une fois par mois. Si le taux de calcium sérique corrigé devient inférieur à 8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) et/ou si des symptômes d'hypocalcémie apparaissent, la prise en charge suivante est recommandée :

Valeur du taux de calcium sérique corrigé ou symptômes cliniques d'une hypocalcémie	**Recommandations**
8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) et > 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L), ou en présence de symptômes cliniques d'une hypocalcémie	Chélateurs du phosphate à base de calcium, analogues de la vitamine D et/ou ajustement de la concentration en calcium du dialysat peuvent être utilisés pour corriger la calcémie selon l'évaluation clinique.
8,4 mg/dL (2,1 mmol/L) et > 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) ou symptômes persistants d'une hypocalcémie en dépit d'une tentative d'augmentation du calcium sérique	Diminution de la dose ou arrêt de l'administration de CINACALCET EG.

? 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L) ou symptômes persistants d'une hypocalcémie et la vitamine D ne peut pas être augmentée	Arrêt de l'administration de CINACALCET EG jusqu'à ce que le taux de calcium sérique atteigne 8,0 mg/dL (2,0 mmol/L) et/ou que les symptômes d'une hypocalcémie aient été résolus. Le traitement doit être réinitialisé en utilisant la dose la plus faible de CINACALCET EG.

Population pédiatrique

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

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

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

Tableau 1 : Dose journalière de CINACALCET EG dans la population pédiatrique

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

Remarque :

Pour les enfants nécessitant des doses inférieures à 30 mg ou dans l'incapacité d'avaler les comprimés, d'autres dosages/formes pharmaceutiques de cinacalcet sont disponibles.

Adaptation posologique en fonction du taux de PTH

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

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

- Si PTHi 150 pg/mL (15,9 pmol/L) et ? 100 pg/mL (10,6 pmol/L), baisser la dose de CINACALCET EG à la dose immédiatement inférieure.

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

Adaptation posologique en fonction du taux de calcium sérique

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

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

Tableau 2 : Adaptation posologique dans la population pédiatrique âgée de ? 3 à 18 ans

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

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

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

Remarque :

Pour les enfants nécessitant des doses inférieures à 30 mg ou dans l'incapacité d'avaler les comprimés, d'autres dosages/formes pharmaceutiques de cinacalcet sont disponibles.

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire

Adultes et sujets âgés (> 65 ans)

La dose initiale recommandée de CINACALCET EG chez l'adulte est de 30 mg deux fois par jour. La posologie de CINACALCET EG doit être adaptée toutes les 2 à 4 semaines, en utilisant

des paliers de doses de 30 mg deux fois par jour, 60 mg deux fois par jour, 90 mg deux fois par jour et 90 mg trois ou quatre fois par jour, en fonction des besoins thérapeutiques pour atteindre une calcémie inférieure ou égale à la limite supérieure de la normale. La dose maximale utilisée au cours des essais cliniques a été de 90 mg quatre fois par jour.

La calcémie doit être mesurée au cours de la semaine qui suit le début du traitement par CINACALCET EG et après chaque adaptation posologique. Dès que la dose d'entretien a été établie, la calcémie doit être mesurée tous les 2 à 3 mois. Lorsque la dose maximale a été atteinte, la calcémie doit être surveillée à intervalles réguliers ; si une réponse clinique objectivée par une réduction significative de la calcémie n'est pas obtenue de façon durable, l'arrêt du traitement par CINACALCET EG doit être envisagé (voir rubrique 5.1).

Population pédiatrique

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

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation de la dose initiale n'est nécessaire. CINACALCET EG doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou modérée. Une surveillance étroite doit être effectuée lors de la phase d'adaptation posologique et pendant la phase d'entretien du traitement (voir rubriques 4.4 et 5.2).

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être mâchés, écrasés, ou fractionnés.

Il est recommandé de prendre CINACALCET EG avec de la nourriture ou peu de temps après un repas, les études cliniques ayant montré que la biodisponibilité du cinacalcet augmente avec la prise de nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

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

Hypocalcémie (voir rubriques 4.2 et 4.4).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Calcémie

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

Le cinacalcet diminuant la calcémie, les patients doivent être surveillés étroitement afin d'éviter l'apparition d'une hypocalcémie (voir rubrique 4.2). La calcémie doit être mesurée au cours de la semaine qui suit l'initiation du cinacalcet et après chaque adaptation posologique.

Adultes

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

Chez les patients IRC dialysés traités par cinacalcet, environ 30 % des patients ont présenté au moins une valeur de calcémie inférieure à 7,5 mg/dL (1,9 mmol/L).

Population pédiatrique

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

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

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

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

Patients IRC non dialysés

Le cinacalcet n'est pas indiqué chez les patients IRC non dialysés. Les études cliniques ont montré que les patients adultes IRC non dialysés traités par cinacalcet avaient un risque plus élevé d'hypocalcémie (calcémie 8,4 mg/dL [2,1 mmol/L]) en comparaison avec les patients IRC dialysés traités par cinacalcet. Ceci peut être dû à des calcémies initiales plus basses et/ou à une fonction rénale résiduelle.

Crises convulsives

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

Hypotension et/ou aggravation de l'insuffisance cardiaque

Des cas d'hypotension et/ou d'aggravation de l'insuffisance cardiaque ont été rapportés chez des patients avec altération de la fonction cardiaque. Chez ces patients le lien de causalité avec le cinacalcet n'a pas pu être totalement exclu et peut être dû à des baisses de calcémie (voir rubrique 4.8).

Administration concomitante avec d'autres médicaments

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

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

Précautions générales

Une ostéopathie adynamique peut se développer en cas de réduction chronique du taux de PTHi 1,5 fois environ en dessous de la limite supérieure de la normale. Si le taux de PTH diminue en dessous de l'intervalle cible recommandé chez des patients traités par cinacalcet, la dose de cinacalcet et/ou des analogues de la vitamine D doit être réduite ou le traitement interrompu.

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 adultes IRCT dialysés, le taux de testostérone libre a diminué de 31,3 % (médiane) chez les patients traités par cinacalcet et de 16,3 % dans le groupe placebo après 6 mois de traitement. Une étude d'extension conduite en ouvert de cet essai n'a pas montré de diminution additionnelle des concentrations de testostérone libre et totale, sur une période de 3 ans chez les patients traités par cinacalcet. L'importance clinique de ces diminutions du taux sérique de testostérone n'est pas connue.

Insuffisance hépatique

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

ExcipientsCe médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Médicaments connus pour diminuer la calcémie

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

Effet des autres médicaments sur le cinacalcet

Le cinacalcet est en partie métabolisé par l'enzyme CYP3A4. L'administration concomitante biquotidienne de 200 mg de kétoconazole, inhibiteur puissant du CYP3A4, a entraîné une augmentation des taux de cinacalcet d'un facteur 2 environ. Lors de l'initiation ou de l'arrêt d'un traitement par un inhibiteur puissant du CYP3A4 (ex. kétoconazole, itraconazole, télithromycine, voriconazole, ritonavir) ou un inducteur du CYP3A4 (ex. rifampicine), un ajustement posologique du cinacalcet pourra s'avérer nécessaire.

Les données des études *in vitro* ont montré que le cinacalcet est en partie métabolisé par le CYP1A2. Le tabagisme est inducteur du CYP1A2 ; la clairance du cinacalcet était 36 à 38 % plus élevée dans le groupe fumeurs en comparaison avec le groupe non-fumeurs. L'effet des inhibiteurs du CYP1A2 (ex. fluvoxamine, ciprofloxacine) sur les taux sériques du cinacalcet n'a

pas été étudié. Une adaptation posologique peut être nécessaire si un patient commence ou arrête de fumer ou si un traitement concomitant avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2 est débuté ou arrêté.

Carbonate de calcium : l'administration concomitante de carbonate de calcium (dose unique de 1 500 mg) n'a pas modifié la pharmacocinétique du cinacalcet.

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

Pantoprazole : l'administration concomitante de pantoprazole (80 mg une fois par jour) n'a pas modifié la pharmacocinétique du cinacalcet.

Effet du cinacalcet sur les autres médicaments

Médicaments métabolisés par l'isoenzyme 2D6 du cytochrome P450 (CYP2D6) : le cinacalcet est un inhibiteur puissant du CYP2D6. Des adaptations posologiques des traitements concomitants peuvent être nécessaires si le cinacalcet est administré avec des médicaments métabolisés principalement par le CYP2D6 présentant un indice thérapeutique étroit et nécessitant une adaptation posologique individuelle (ex. flécaïnide, propafénone, métoprolol, désipramine, nortriptyline, clomipramine).

Désipramine : l'administration concomitante de 90 mg de cinacalcet une fois par jour avec 50 mg de désipramine, un antidépresseur tricyclique principalement métabolisé par le CYP2D6, a augmenté significativement de 3,6 fois (IC 90 % : 3,0 ; 4,4) l'exposition à la désipramine chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6.

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

Warfarine : des prises orales répétées de cinacalcet n'ont pas modifié la pharmacocinétique ni la pharmacodynamie de la warfarine (mesurée par le temps de prothrombine et le dosage du facteur VII de coagulation).

L'absence d'effet du cinacalcet sur la pharmacocinétique des formes R(-) et S(-) de warfarine ainsi que l'absence d'auto-induction chez les patients ayant pris des doses répétées indiquent que le cinacalcet n'est pas un inducteur du CYP3A4, du CYP1A2 ou du CYP2C9 chez l'homme.

Midazolam : l'administration concomitante de cinacalcet (90 mg) avec du midazolam (2 mg), un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5 administré par voie orale, n'a pas modifié la pharmacocinétique du midazolam. Ces données suggèrent que le cinacalcet n'affecterait pas la pharmacocinétique des médicaments métabolisés par le CYP3A4 et le CYP3A5, tels que certains immunosuppresseurs comme la ciclosporine et le tacrolimus.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation du cinacalcet chez la femme enceinte. Les études animales n'ont montré aucun effet délétère sur la gestation, la parturition ou le développement post-natal. Aucune toxicité embryo-fœtale n'a été observée lors des études menées chez la rate ou chez la lapine gravide à l'exception, chez le rat, d'une diminution du poids corporel fœtal pour des doses ayant entraîné une toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). Le cinacalcet ne doit être utilisé au cours de la grossesse que si le bénéfice attendu pour la mère justifie le risque potentiel

pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe pas de données sur l'excrétion du cinacalcet dans le lait maternel. Le cinacalcet est excrété dans le lait des rates allaitantes avec un rapport lait/plasma élevé. Une évaluation attentive du bénéfice/risque devra être conduite afin de décider soit de l'arrêt de l'allaitement, soit de l'arrêt du traitement par cinacalcet.

Fertilité

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

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

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

4.8. Effets indésirables

a) Résumé du profil de sécurité

Hyperparathyroïdie secondaire, carcinome parathyroïdien et hyperparathyroïdie primaire

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

b) Liste tabulée des effets indésirables

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

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

Classification MedDRA par système organe	**Incidence chez les patients**	**Effets indésirables**
Affections du système immunitaire	Fréquent*	Réactions d'hypersensibilité
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquent	Anorexie Diminution de l'appétit

Affections du système nerveux	Fréquent	Convulsions[?] Sensations vertigineuses Paresthésies Maux de tête
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée*	Aggravation de l'insuffisance cardiaque[?] Allongement de l'intervalle QT et arythmie ventriculaire secondaire à une hypocalcémie
Affections vasculaires	Fréquent	Hypotension artérielle
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquent	Infection respiratoire haute Dyspnée Toux
Affections gastro-intestinales	Très fréquent	Nausées Vomissements
	Fréquent	Dyspepsie Diarrhée Douleurs abdominales Douleurs épigastriques Constipation
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Fréquent	Rash
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquent	Myalgies Spasmes musculaires Douleurs dorsales
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Asthénie
Investigations	Fréquent	Hypocalcémie[?] Hyperkaliémie Diminution du taux de testostérone[?]

[?] voir rubrique 4.4

* voir rubrique c

c) Description de certains effets indésirables

Réactions d'hypersensibilité

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

Hypotension et/ou aggravation de l'insuffisance cardiaque

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

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

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

d) Population pédiatrique

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

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

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

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

Un surdosage en cinacalcet peut entraîner une hypocalcémie. En cas de surdosage, les signes et symptômes d'une hypocalcémie devront être recherchés. Le traitement doit être symptomatique et adjuvant. Le cinacalcet étant fortement lié aux protéines plasmatiques, l'hémodialyse ne constitue pas un traitement efficace du surdosage.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'équilibre calcique, agents anti-parathyroïdiens, code ATC : H05BX01.

Mécanisme d'action

Le récepteur sensible au calcium présent à la surface de la cellule principale de la glande parathyroïde est le principal régulateur de la sécrétion de PTH. Le cinacalcet est un agent calcimimétique qui abaisse directement le taux de PTH en augmentant la sensibilité du récepteur sensible au calcium extracellulaire. La diminution du taux de PTH est associée à une réduction concomitante de la calcémie.

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

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

Hyperparathyroïdie secondaire

Adultes

Trois essais cliniques en double aveugle, contrôlés contre placebo, d'une durée de 6 mois ont été menés chez des patients dialysés atteints d'IRCT et présentant une HPT secondaire non contrôlée (n = 1 136). 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 étaient de 733 pg/mL (77,8 pmol/L) dans le groupe cinacalcet et de 683 pg/mL (72,4 pmol/L) dans le groupe placebo. A l'inclusion, 66 % des patients recevaient des analogues de la vitamine D et plus de 90 % des patients recevaient des chélateurs du phosphate.

Chez les patients traités par cinacalcet, des réductions significatives du taux de PTHi, des taux sériques du produit phospho-calcique (Ca x P), de calcium et de phosphore ont été observées par rapport aux patients du groupe placebo recevant un traitement standard ; les résultats ont été cohérents entre les 3 études. Dans chacune des études, le critère principal d'évaluation (proportion de patients ayant un taux de PTHi ? 250 pg/mL (? 26,5 pmol/L)) a été atteint respectivement chez 41 %, 46 % et 35 % des patients du groupe cinacalcet par rapport à 4 %, 7 % et 6 % des patients du groupe placebo. Chez environ 60 % des patients traités par cinacalcet, une réduction ? 30 % des taux de PTHi a été obtenu quel que soit le taux de PTH initial. Les réductions moyennes ont été de 14 % pour le produit sérique Ca x P, 7 % pour la calcémie et 8 % pour la phosphorémie.

Les réductions de la PTHi et du produit Ca x P ont été maintenues pendant une période allant jusqu'à 12 mois de traitement. Le cinacalcet a entraîné une diminution des taux de PTHi, du Ca x P, de calcium et de phosphore, indépendamment du taux initial de PTHi, du Ca x P, de la modalité de dialyse (dialyse péritonéale ou hémodialyse), de la durée de la dialyse et de l'administration ou non d'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 selon la méthode de Kaplan-Meier des fractures osseuses et des parathyroïdectomies ont été inférieures dans le groupe cinacalcet par rapport au groupe placebo.

Les 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 sécurité, la dose cible et les objectifs du traitement n'ont pas été établis 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 par rapport aux patients IRCT dialysés traités par cinacalcet, ce qui pourrait être dû à une calcémie initiale plus basse et/ou à une fonction rénale résiduelle.

EVOLVE (*EValuation Of Cinacalcet Therapy to Low CardioVascular Events*) est une étude Clinique randomisée, en double aveugle évaluant le cinacalcet *versus* placebo dans la réduction du risque de mortalité et de survenue d'évènements cardiovasculaires chez 3 883 patients insuffisants rénaux dialysés présentant une hyperparathyroïdie secondaire. L'étude n'a pas atteint son objectif principal qui était de démontrer une réduction du risque de mortalité toute cause ou de survenue d'évènements cardiovasculaires incluant l'infarctus du myocarde, les hospitalisations pour angor instable, l'insuffisance cardiaque ou un évènement vasculaire périphérique (RR 0,93 ; IC 95 % : 0,85 ; 1,02 ; p = 0,112). Dans une analyse secondaire, après ajustement sur les caractéristiques initiales, le RR de survenue du critère composite principal combiné est de 0,88 ; IC 95 % : 0,79 ; 0,97.

Population pédiatrique

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

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

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

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

L'étude 3 était une étude de sécurité de 26 semaines, en ouvert, à bras unique, chez les patients âgés de 8 mois à 6 ans (âge moyen 3 ans). Les patients recevant des traitements concomitants connus pour allonger l'intervalle QT corrigé étaient exclus de l'étude. Le poids sec moyen à

l'inclusion était de 12 kg. La dose initiale de cinacalcet était de 0,20 mg/kg. La majorité des patients (89 %) utilisaient des analogues de la vitamine D à l'inclusion.

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

Cancer de la parathyroïde et hyperparathyroïdie primaire

Dans une étude, 46 patients adultes (29 ayant un cancer de la parathyroïde et 17 présentant une HPT primaire et une hypercalcémie sévère en échec ou ayant une contre-indication à la parathyroïdectomie) ont reçu le cinacalcet pendant une période pouvant aller jusqu'à 3 ans (328 jours en moyenne pour les patients ayant un cancer de la parathyroïde et 347 jours en moyenne pour les patients présentant une hyperparathyroïdie primaire). Le cinacalcet a été administré à des doses comprises entre 30 mg deux fois par jour et 90 mg quatre fois par jour. Le critère principal d'évaluation était une réduction de la calcémie ? 1 mg/dL (? 0,25 mmol/L). Chez les patients atteints d'un cancer de la parathyroïde, la calcémie moyenne a diminué de 14,1 mg/dL à 12,4 mg/dL (3,5 mmol/L à 3,1 mmol/L), et chez les patients présentant une HPT primaire la calcémie moyenne a diminué de 12,7 mg/dL à 10,4 mg/dL (3,2 mmol/L à 2,6 mmol/L). Dix-huit (18) des 29 patients (62 %) atteints d'un cancer de la parathyroïde et 15 des 17 patients (88 %) présentant une HPT primaire ont obtenu une réduction de la calcémie ? 1 mg/dL (? 0,25 mmol/L).

Une étude contrôlée contre placebo, d'une durée de 28 semaines, a été conduite chez 67 patients adultes présentant une HPT primaire correspondant aux critères d'une parathyroïdectomie basés sur la calcémie totale corrigée (> 11,3 mg/dL (2,82 mmol/L) et ? 12,5 mg/dL (3,12 mmol/L)), mais n'ayant pu subir cette parathyroïdectomie.

La dose initiale de cinacalcet était de 30 mg deux fois par jour et la posologie était adaptée afin de maintenir une calcémie totale corrigée dans les taux cibles. Le pourcentage de patients ayant atteint une calcémie totale corrigée moyenne ? 10,3 mg/dL (2,57 mmol/L) et une diminution ? 1 mg/dL (0,25 mmol/L) par rapport à la calcémie totale corrigée de base était significativement plus élevé chez les patients traités par cinacalcet, en comparaison aux patients traités par placebo (75,8 % *versus* 0 % et 84,8 % *versus* 5,9 % respectivement).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La concentration plasmatique maximale de cinacalcet est atteinte environ 2 à 6 heures après administration orale de CINACALCET EG. A partir de comparaisons entre études, la biodisponibilité absolue du cinacalcet chez le sujet à jeun a été évaluée à environ 20 à 25 %. L'administration de CINACALCET EG associée à la prise de nourriture entraîne une augmentation de la biodisponibilité du cinacalcet d'environ 50 à 80 %. Les augmentations de la concentration plasmatique de cinacalcet sont comparables, quelle que soit la teneur du repas en graisses.

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

Distribution

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

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

Biotransformation

Le cinacalcet est métabolisé par plusieurs cytochromes dont le CYP3A4 et le CYP1A2 principalement (le rôle du CYP1A2 n'a pas été défini cliniquement). Les principaux métabolites circulants sont inactifs.

Les données issues des études *in vitro* ont montré qu'aux concentrations thérapeutiques usuelles, le cinacalcet est un inhibiteur puissant du CYP2D6 mais n'est pas un inhibiteur des autres cytochromes dont le CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 et CYP3A4 ni un inducteur des CYP1A2, CYP2C19 et CYP3A4.

Elimination

Après l'administration d'une dose de 75 mg de cinacalcet radiomarqué chez des volontaires sains, cinacalcet a été rapidement métabolisé principalement par oxydation suivie d'une conjugaison. L'excrétion rénale des métabolites a été la principale voie d'élimination de la radioactivité. Environ 80 % de la dose a été retrouvé dans les urines et 15 % dans les selles.

Linéarité/non-linéarité

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

Relations pharmacocinétique/pharmacodynamique

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

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

Insuffisance rénale : le profil pharmacocinétique du cinacalcet chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère, modérée ou sévère et chez les patients sous hémodialyse ou dialyse péritonéale est comparable à celui retrouvé chez les volontaires sains.

Insuffisance hépatique : le profil pharmacocinétique du cinacalcet n'a pas été particulièrement modifié chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère. L'ASC moyenne du cinacalcet a été environ 2 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée et environ 4 fois plus élevée chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère par rapport à celle des sujets ayant une fonction hépatique normale. La demi-vie moyenne du cinacalcet est augmentée jusqu'à 33 % chez les patients insuffisants hépatiques modérés et jusqu'à 70 % chez les patients insuffisants hépatiques sévères. La liaison aux protéines plasmatiques du cinacalcet n'est pas altérée par une

insuffisance hépatique. Les doses étant établies pour chaque patient en fonction des paramètres de sécurité et d'efficacité, aucune adaptation posologique supplémentaire n'est nécessaire chez les patients insuffisants hépatiques (voir rubriques 4.2 et 4.4).

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

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

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

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Chez le lapin, le cinacalcet n'a pas été tératogène après administration d'une dose calculée en fonction de l'ASC et correspondant à 0,4 fois la dose maximale humaine utilisée dans le traitement de l'HPT secondaire (180 mg par jour). Chez le rat, la dose non tératogène, calculée en fonction de l'ASC, a été de 4,4 fois la dose maximale humaine utilisée dans le traitement de l'HPT secondaire. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé chez les mâles et les femelles exposés à des doses correspondant à 4 fois la dose maximale humaine (180 mg/j) (pour le nombre limité de patients recevant des doses cliniques maximales de 360 mg/j, la marge de sécurité devrait être d'environ la moitié de celles décrites ci-dessus).

Chez la rate gravide, une légère diminution du poids corporel et de la consommation de nourriture a été observée aux doses les plus fortes. Chez le rat, une diminution du poids des fœtus a été observée à des doses ayant entraîné une hypocalcémie sévère chez les mères. Il a été mis en évidence que le cinacalcet traverse la barrière placentaire chez le lapin.

Le cinacalcet n'a pas montré de potentiel génotoxique ou carcinogène. Les études de toxicologie ont montré une faible marge de sécurité en raison d'hypocalcémies limitant les doses administrées dans les modèles animaux. Au cours des études de toxicologie et de carcinogénicité à doses répétées menées chez le rongeur, il a été observé des cataractes et des opacités du cristallin ; cependant, ces observations n'ont pas été retrouvées lors d'études animales chez le chien ou le singe ou lors d'essais cliniques chez l'homme au cours desquels la formation de cataracte a été surveillée. Chez le rongeur, il est connu que l'apparition de cataracte résulte de l'hypocalcémie.

Au cours d'études *in vitro*, les valeurs CI50 observées pour le transporteur de la sérotonine et les canaux KATP ont été respectivement 7 et 12 fois supérieures à celles obtenues dans les mêmes conditions pour la valeur CE50 du récepteur sensible au calcium. La signification clinique de ces observations n'est pas connue, cependant la possibilité que le cinacalcet agisse sur ces 2 paramètres ne peut être totalement exclue.

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

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline, maltodextrine, crospovidone, silice colloïdale anhydre, carboxyméthylamidon sodique, stéarate de magnésium

Pelliculage du comprimé

Hypromellose, dioxyde de titane (E171), triacétine, oxyde de fer jaune (E172), laque aluminique d'indigotine (E132)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température. A conserver dans l'emballage d'origine, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC-PCTFE-PVC/Aluminium incolore et transparente.

28, 30, 50 ou 84 comprimés pelliculés ou 28 x1, 30 x1, 50 x1 ou 84 x1 comprimé pelliculé (dose unitaire).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

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

EG LABO – LABORATOIRES EUROGENERICS

CENTRAL PARK

9 -15 RUE MAURICE MALLET

92130 ISSY LES MOULINEAUX

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

- 34009 301 740 8 1 : Comprimés sous plaquettes (PVC-PCTFE-PVC/Aluminium) ; boîte de 28.
- 34009 301 740 9 8 : Comprimés sous plaquettes (PVC-PCTFE-PVC/Aluminium) ; boîte de 30.
- 34009 301 741 0 4 : Comprimés sous plaquettes (PVC-PCTFE-PVC/Aluminium) ; boîte de 50.
- 34009 301 741 1 1 : Comprimés sous plaquettes (PVC-PCTFE-PVC/Aluminium) ; boîte de 84.

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I