



Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACION PARA PRESCRIBIR
REVELA® - 2,4 g
CARBONATO DE SEVELAMER
Polvo para suspensión oral – Vía oral

Venta Bajo Receta
FORMULA

Industria irlandesa

Cada sobre de Renvela® contiene: 2,4 g de carbonato de sevelamer anhidro.
Excipientes: saborizante a cítricos 65,95 mg; alginato de propilenglicol 25,27 mg; cloruro de sodio 25,27 mg; sucralosa 10,11mg y óxido de hierro amarillo 0,38 mg.

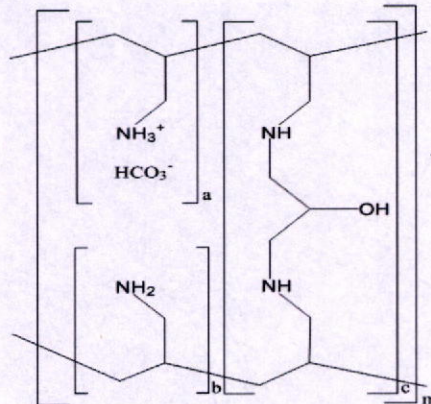
ACCIÓN TERAPÉUTICA

Reductor del fósforo sérico.
Código ATC: V03AE02.

DESCRIPCION

Renvela® contiene sevelamer, una amina polimérica de administración oral quelante del fosfato, libre de metal y calcio.
El nombre químico de Renvela® (carbonato de sevelamer) es Poli (alilamina-co-N,N'-dialil-1,3-diamino-2-hidroxiopropano) carbonato. En la **Figura 1** se ilustra su fórmula estructural.

Figura 1: Fórmula estructural



INDICACIONES

Renvela® (carbonato de sevelamer) está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal.
Renvela® también está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos con nefropatía crónica que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico $\geq 1,78$ mmol/L.
Renvela® debe utilizarse en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio, 1,25 di-hidroxi vitamina D₃ o uno de sus análogos para controlar el desarrollo de la enfermedad ósea renal.
Renvela® está indicado para el control del fósforo sérico en pacientes pediátricos (≥ 6 años y con un Area de Superficie Corporal (ASC) $\geq 0,75$ m²) con enfermedad renal crónica (ERC).

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES
FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Renvela® contiene sevelamer, un polímero cruzado quelante no absorbible, libre de metal y de calcio. El sevelamer contiene numerosas aminas separadas por un carbono del esqueleto del polímero que se protonan parcialmente en el estómago. Estas aminas protonadas se unen en el intestino a iones cargados negativamente, como el fósforo de la dieta. Al unirse al fósforo en el tubo digestivo y disminuir la absorción, el sevelamer disminuye la concentración de fosfato en suero. La

IF-2020-09735194-APN-DGA#ANMAT

sanofi-aventis Argentina S.A.

Javier Cirrincione

Farmacéutico - M.N. 12.502

Director Técnico

Apoderado



monitorización regular de los niveles de fósforo sérico siempre es necesaria durante la administración de un quelante del fósforo.

Propiedades Farmacodinámicas

En ensayos clínicos, Carbonato de Sevelamer ha demostrado ser efectivo en el control del fósforo sérico en pacientes con nefropatía crónica que se someten o no a diálisis. Los ensayos clínicos también han demostrado que Carbonato de Sevelamer comprimidos y polvo es terapéuticamente equivalente a Clorhidrato de Sevelamer en el control del fósforo sérico. Ambas formulaciones de Carbonato de Sevelamer administradas 3 veces al día han demostrado un control efectivo del fósforo sérico.

En dos ensayos clínicos aleatorizados, cruzados, se ha demostrado que el carbonato de sevelamer, tanto en comprimidos como en polvo, administrado tres veces al día es equivalente al clorhidrato de sevelamer y, por lo tanto, eficaz para controlar el fósforo sérico en pacientes con nefropatía crónica que reciben hemodiálisis.

El primer estudio demostró que los comprimidos de carbonato de sevelamer administrados tres veces al día eran equivalentes al clorhidrato de sevelamer administrados tres veces al día en 79 pacientes en hemodiálisis tratados en dos períodos aleatorizados de 8 semanas de tratamiento (los promedios ponderados en el tiempo del fósforo sérico medio fueron de $1,5 \pm 0,3$ mmol/L tanto para el carbonato de sevelamer como para el clorhidrato de sevelamer). El segundo estudio demostró que el carbonato de sevelamer en polvo, administrado tres veces al día era equivalente a los comprimidos de clorhidrato de sevelamer administrados tres veces al día en 31 pacientes con hiperfosfatemia (definida como concentraciones de fósforo sérico $\geq 1,78$ mmol/L) en hemodiálisis tratados en dos períodos aleatorizados de 4 semanas de tratamiento (los promedios ponderados en el tiempo del fósforo sérico medio fueron $1,6 \pm 0,5$ mmol/L para el carbonato de sevelamer en polvo y de $1,7 \pm 0,4$ mmol/L para el clorhidrato de sevelamer en comprimidos).

Fue realizado un estudio de titulación de dosis aleatorio, doble ciego de 8 semanas en pacientes que reciben hemodiálisis para evaluar la seguridad y eficacia de Carbonato de Sevelamer con respecto al placebo. El fósforo sérico fue similar entre los grupos al comienzo y la media del incremento fue similar para ambos grupos durante el período de lavado del quelante de fósforo. A medida que transcurrió el tiempo, la media del fósforo sérico disminuyó en el grupo tratado con Carbonato de Sevelamer, no así en el grupo placebo. La media de disminución del fósforo sérico fue significativamente mayor ($p < 0,0001$) para el grupo tratado con Carbonato de Sevelamer ($-2,12 \pm 1,97$ mg/dL) comparado al grupo placebo ($-0,2 \pm 1,77$ mg/dL).

Estudios clínicos previos han demostrado la eficacia de Clorhidrato de Sevelamer en pacientes que reciben diálisis peritoneal y hemodiálisis. Un estudio de 52 semanas abierto, aleatorizado y de diseño paralelo fue realizado en pacientes en hemodiálisis para investigar la eficacia y seguridad de Clorhidrato de Sevelamer administrado 3 veces al día comparado a quelantes a base de calcio. Hubo reducciones similares estadísticamente significativas en los valores del fósforo sérico desde la línea de base post lavado en ambos grupos (Clorhidrato de Sevelamer $0,71$ mmol/L ($2,2$ mg/dL); quelantes $0,65$ mmol/L ($2,0$ mg/dL) (ambos $p < 0,0001$)). Los pacientes de ambos grupos alcanzaron niveles medios de fósforo sérico de $1,68$ mmol/L ($5,2$ mg/dL) al final del tratamiento. Hubo aumentos estadísticamente significativos en la media del calcio sérico en el grupo que recibió quelantes comparado al grupo que recibió Clorhidrato de Sevelamer ($p < 0,0001$).

Un estudio de 12 semanas abierto, aleatorio y de diseño paralelo fue realizado para investigar la eficacia y seguridad de Clorhidrato de Sevelamer administrado 3 veces al día comparado con acetato de calcio en pacientes que reciben diálisis peritoneal. Se observaron disminuciones estadísticamente significativas en los valores del fósforo sérico desde la línea de base post lavado para el grupo tratado con Clorhidrato de Sevelamer y el grupo tratado con acetato de calcio ($0,52$ mmol/L ($1,61$ mg/dL) y $0,58$ mmol/L ($1,81$ mg/dL) (ambos $p < 0,001$)).

Fue realizado un estudio de titulación de dosis abierto, de una rama de pacientes con nefropatía crónica hiperfosfatémicos no dializados con Carbonato de Sevelamer comprimidos. El estudio incluyó un período de lavado para los pacientes que recibían quelantes, un período de 8 semanas de tratamiento seguido por un período de lavado post tratamiento para todos los pacientes. Todos los pacientes fueron suplementados con una dosis diaria de 400 UI de vitamina D nativa tomada separadamente de la dosis de Carbonato de Sevelamer. Los comprimidos de Carbonato de Sevelamer fueron dosificados 3 veces al día y el nivel medio de fósforo sérico disminuyó de 2 mmol/L ($6,2$ mg/dL) a una línea de base de $1,6$ mmol/L ($4,8$ mg/dL) al final del tratamiento. La disminución de los niveles de fósforo sérico fue estadísticamente significativa (media $0,5$ mmol/L ($1,4$ mg/dL), $p < 0,001$)). Durante el período de lavado post tratamiento, hubo un aumento estadísticamente

IF-2020-09735194-APN-DGA#ANMAT

sanofi-aventis Argentina S.A.

Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502

Página 84 de 97
Director Técnico Apoderado



significativo en la media del nivel de fósforo sérico de 0,6 mmol/L (1,7 mg/dL) ($p < 0,001$) confirmando la eficacia del Carbonato de Sevelamer en pacientes con nefropatía crónica hiperfosfatémicos no dializados.

Se ha demostrado que el sevelamer se une a ácidos biliares in vitro e in vivo en modelos animales de experimentación. La fijación de ácidos biliares mediante resinas de intercambio iónico es un método bien establecido para disminuir el colesterol sanguíneo. En los ensayos clínicos con sevelamer, tanto el colesterol total medio como el colesterol LDL, se redujeron en un 15-39%. Se ha observado una reducción del colesterol después de 2 semanas de tratamiento que se mantiene con el tratamiento a largo plazo. Los niveles de triglicéridos, colesterol HDL y albúmina no cambiaron después del tratamiento con sevelamer.

Como el sevelamer se une a los ácidos biliares, podría interferir en la absorción de las vitaminas liposolubles como la A, D, E y K.

Un estudio clínico con carbonato de sevelamer, fue llevado a cabo en pacientes pediátricos. Este estudio incluyó un período de lavado de los sujetos con un aglutinante de fosfato por 2 semanas, doble ciego, placebo controlado, período de dosis fija, seguido de 26 semanas, abierto, período de valoración de dosis de carbonato de sevelamer. En pacientes pediátricos (entre 6 y 18 años con un rango de ASC desde 0,8m² hasta 2,4m²) con hiperfosfatemia secundaria a enfermedad renal crónica, carbonato de sevelamer redujo significativamente el fósforo sérico alrededor de las 2 semanas por una diferencia de cuadrados mínimos de -0,90 (SE 0,270) mg/dl comparado con el grupo placebo ($p = 0,001$). El estudio alcanzó su punto final primario y secundario en eficacia. Una respuesta similar al tratamiento fue observada en pacientes que recibieron carbonato de sevelamer por un período de 6 meses de dosis fija, abierto. Carbonato de sevelamer redujo significativamente el fósforo sérico alrededor de la semana 28/ET: el cambio medio desde el inicio hasta la semana 28/ET fue -1,18 (SD 2,122) mg/ml [$p < 0,0001$]. La mayoría de los eventos adversos reportados como relacionados o posiblemente relacionados al carbonato de sevelamer, fueron de naturaleza gastrointestinal. Durante el estudio, no se identificaron nuevos riesgos ni señales de seguridad con el uso de carbonato de sevelamer.

Farmacocinética

No se han realizado estudios farmacocinéticos con carbonato de sevelamer. El clorhidrato de sevelamer, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelamer, no se absorbe en el tubo digestivo, como confirmó un estudio de absorción realizado en voluntarios sanos.

Un estudio de balance de masa utilizando ¹⁴C-Clorhidrato de Sevelamer en 16 voluntarios sanos de ambos sexos demostró que el Clorhidrato de Sevelamer no se absorbe sistémicamente. No se realizaron estudios de absorción en pacientes con enfermedad renal.

POSOLÓGIA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de carbonato de sevelamer para adultos es de 2,4 g o 4,8 g al día basada en las necesidades clínicas y el nivel de fósforo sérico. Renvela® debe tomarse tres veces al día con las comidas.

Nivel de fósforo sérico en los pacientes	Dosis diaria de carbonato de sevelamer a tomar en 3 comidas al día
1,78 -2,42 mmol/L (5,5 - 7,5 mg/dL)	2,4 g*
> 2,42 mmol/L (>7,5 mg/dL)	4,8 g*

*Además de un ajuste de la dosis posterior conforme a las instrucciones.

La dosis inicial recomendada de carbonato de sevelamer para pacientes pediátricos se basa en la categoría del Área de Superficie Corporal (ASC). Renvela® debe tomarse tres veces al día con las comidas y/o aperitivos. Si un paciente pediátrico come menos de 3 comidas/aperitivos por día, Renvela® solo debe administrarse por comida/aperitivo y no con el estómago vacío. Por ejemplo, si el ASC cribado de los pacientes es $\geq 0,75$ y $< 1,2$ m², y el paciente come 2 comidas/aperitivos por día, ese paciente deberá tomar 0,8 g dos veces al día por comida.

Dosis inicial recomendada en base a la superficie corporal del paciente pediátrico (ASC) (m²)

sanofi-aventis Argentina S.A.

Javier Cirrincione

IF-2020-09735194-APNDGAT/ANMAT

Sanofi Argentino S.A. P.N. 12.502

Director Técnico

Página 3 de 9



ASC (m ²)	Dosis por comida/aperitivo
≥0,75 y < 1,2	0,8 g
>1,2	1,6 g

Para pacientes en tratamiento previo con quelantes del fósforo (que contienen clorhidrato de sevelamer o calcio), Renvela® se debe administrar en base a los gramos monitoreando los niveles de fósforo sérico para asegurarse que las dosis diarias sean óptimas.

Ajuste de la dosis y mantenimiento

Se deben monitorear las concentraciones séricas de fósforo y ajustar la dosis de carbonato de sevelamer cada 2-4 semanas hasta que se alcance una concentración de fósforo sérico aceptable, efectuando un monitoreo regular posteriormente.

Los pacientes que toman Renvela® deben observar las dietas que se les han prescrito.

En la práctica clínica, el tratamiento será continuo basándose en la necesidad de controlar los niveles de fósforo sérico y se espera que la dosis diaria para adultos sea de aproximadamente 6 g al día.

Población Pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Renvela® en niños menores de 6 años, ni en niños con un ASC por debajo de 0,75 m².

Renvela® no está recomendado para niños menores de 6 años.

En pacientes pediátricos hiperfosfatémicos con enfermedad renal crónica (ERC), la seguridad y eficacia del carbonato de sevelamer, se evaluó en un estudio multicéntrico por un período de dosis fija (PDF) de 2 semanas de duración, aleatorizado, controlado con placebo, seguido de un período de ajuste de dosis de 6 meses, de un solo brazo, abierto, período de valoración de dosis (PVD). Un total de 101 pacientes (de 6 a 18 años) con un rango de ASC de 0,8m² a 2,4m² fueron aleatorizados en el estudio. Cuarenta y nueve (49) pacientes recibieron carbonato de sevelamer y 51 pacientes recibieron placebo con un período de dosis fija (PDF) de 2 semanas; después de eso todos los pacientes recibieron carbonato de sevelamer por un período de valoración de dosis de 26 semanas. El estudio alcanzó su punto final primario y secundario en eficacia. Carbonato de sevelamer redujo significativamente los niveles de fósforo en suero en comparación con el placebo en un período de dosis fija de 2 semanas, en pacientes pediátricos con enfermedad renal crónica (ERC) hiperfosfatémica secundaria. La respuesta al tratamiento se mantuvo en los pacientes pediátricos que recibieron carbonato de sevelamer durante los 6 meses del PVD abierto. No se identificaron señales de nuevos riesgos de seguridad con el uso de carbonato de sevelamer durante el estudio. (Léase Farmacodimia)

Ancianos

En pacientes de edad avanzada. no hay evidencia de consideraciones especiales cuando Renvela® es administrado.

Forma de administración

Vía oral. El polvo se debe dispersar en 60 ml de agua por sobre, antes de la administración. Pueden mezclarse múltiples sobres, siempre y cuando se utilice la cantidad apropiada de agua. La suspensión se debe ingerir en un plazo de 30 minutos después de ser preparada. Como alternativa al agua, el polvo se puede mezclar previamente con una pequeña cantidad de bebida o alimento (por ejemplo 4 onzas / 120 ml) y se consume en 30 minutos. No caliente Renvela® (por ejemplo, en el microondas) ni lo agregue a alimentos o líquidos calientes.

Efecto de los alimentos

En todos los estudios clínicos, los pacientes fueron instruidos para tomar sevelamer con las comidas.

CONTRAINDICACIONES:

Renvela® está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
IF-2020-09735194-APN-DGA#ANMAT
Apoderado



- Hipofosfatemia.
- Obstrucción intestinal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de Renvela® en niños menores de 6 años.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes adultos con nefropatía crónica que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico < 1,78 mmol/L. Por lo tanto, Renvela® no está recomendado actualmente para el uso en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Renvela® en pacientes con los siguientes trastornos:

- disfagia
- trastornos de la deglución
- trastornos de motilidad gastrointestinal grave incluyendo gastroparesia no tratada o grave, retención del contenido gástrico y movimientos intestinales anormales o irregulares
- Enfermedad intestinal inflamatoria activa
- Intervención de cirugía mayor de tubo digestivo

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando Renvela® se usa en estos pacientes.

Obstrucción intestinal e íleo/subíleo

En muy raras ocasiones se han observado obstrucción intestinal e íleo/subíleo en pacientes durante el tratamiento con clorhidrato de sevelamer, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelamer. El estreñimiento puede ser un síntoma precedente. Se debe controlar con cuidado a los pacientes que tengan estreñimiento mientras reciban tratamiento con Renvela®. Se debe volver a evaluar el tratamiento con Renvela® en pacientes que desarrollan estreñimiento grave u otros síntomas gastrointestinales graves.

Trastornos de la deglución

En muy raras ocasiones se han reportado casos de dificultad para tragar los comprimidos de Renvela®. La mayoría de estos casos involucró a pacientes con condiciones co-mórbidas afectando la capacidad de deglución incluyendo trastornos de la deglución o anomalías orofaríngeas. Se deben tomar precauciones cuando se administra Renvela® comprimidos a esta clase de pacientes y considerar usar Renvela® polvo para suspensión oral.

Vitaminas liposolubles

Los pacientes con enfermedad renal crónica podrían desarrollar niveles bajos de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, dependiendo de la ingesta dietética y de la gravedad de su enfermedad. No se puede descartar que Renvela® pueda unirse a las vitaminas liposolubles que contienen los alimentos ingeridos. En pacientes que no toman suplementos vitamínicos pero reciben sevelamer se debe evaluar regularmente el estado de la vitamina sérica A, D, E y K. Se recomienda administrar suplementos vitamínicos si es necesario. Se recomienda que los pacientes con nefropatía crónica que no estén recibiendo diálisis reciban suplementos de vitamina D (aproximadamente 400 UI de vitamina D nativa al día), lo que puede formar parte de un preparado multivitamínico que se toma aparte de la dosis de Renvela®. En los pacientes que se someten a diálisis peritoneal, se recomienda llevar a cabo un monitoreo adicional de las vitaminas liposolubles y el ácido fólico, puesto que los niveles de vitaminas A, D, E y K no se han incluido en ensayos clínicos en estos pacientes.

Se han reportado casos de trastornos inflamatorios graves del tracto gastrointestinal (con complicaciones graves incluyendo hemorragia, perforación, ulceración, necrosis, colitis y masa colónica / cecal) asociados con la presencia de cristales de sevelamer (ver sección Reacciones adversas / post comercialización). Los trastornos inflamatorios pueden resolverse tras la discontinuación de Renvela. El tratamiento con Renvela debe ser reevaluado en pacientes que desarrollan síntomas gastrointestinales severos.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones en pacientes en diálisis.

En estudio de interacciones en voluntarios sanos, el clorhidrato de sevelamer, que contiene la misma parte activa que el Renvela®, redujo la biodisponibilidad de ciprofloxacina en aproximadamente un

IF-2020-09735194-APN-DGA#ANMAT

sanofi-aventis Argentina S.A.

Javier Cirigliano
Farmacéutico - M.N. 12.502

Página 87 de 97
Director Técnico
Apoderado



SANOFI

50% al ser administrado junto con clorhidrato de sevelamer en un estudio de dosis única. En consecuencia, Renvela® no se debe tomar simultáneamente con ciprofloxacina.

Durante la experiencia postmarketing, se han reportado concentraciones reducidas de ciclosporina, micofenolato mofetilo y tacrolimus en pacientes trasplantados cuando estas medicinas se coadministraron con clorhidrato de sevelamer sin ninguna consecuencia clínica (por ejemplo rechazo del trasplante). La posibilidad de interacciones no debe ser excluida y debe considerarse realizar monitoreo estricto de la concentración sanguínea de ciclosporina, micofenolato mofetilo y tacrolimus durante y después del uso de sevelamer en combinación con cualquiera de estos agentes.

En muy raras ocasiones se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes que recibían conjuntamente clorhidrato de sevelamer, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelamer, y levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda un monitoreo estrecho de los niveles de la hormona estimulante de tiroides (TSH) a pacientes que reciben carbonato de sevelamer y levotiroxina.

Durante la experiencia post comercialización, se reportaron, en raras ocasiones, casos de aumento de los niveles de fosfato en pacientes que tomaban inhibidores de la bomba de protones, coadministrado con carbonato de sevelamer.

Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos para el control de las arritmias y medicamentos anticonvulsivantes para el control de los trastornos convulsivos fueron excluidos de los ensayos clínicos. Hay que tener precaución al prescribir Renvela® a pacientes que también toman estos medicamentos.

En estudios de interacciones en voluntarios sanos, el clorhidrato de sevelamer, que contiene la misma parte activa que Renvela®, no tuvo ningún efecto en la biodisponibilidad de digoxina, warfarina, enalapril, metoprolol o hierro.

Renvela® no se absorbe y podría afectar la biodisponibilidad de otros medicamentos. Al administrar algún medicamento en el que una reducción de la biodisponibilidad podría tener un efecto clínicamente significativo en la seguridad o eficacia, el medicamento se debe administrar al menos una hora antes o tres horas después que Renvela®, o el médico debe considerar el monitoreo de los niveles sanguíneos.

En todos los estudios clínicos se instruyó a los pacientes para que tomaran Sevelamer junto a las comidas.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos del sevelamer demuestran que no hay riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad.

Se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis con clorhidrato de sevelamer oral en ratones (dosis de hasta 9 g/kg/día) y ratas (0,3, 1 ó 3 g/kg/día). Hubo un aumento de la incidencia de papiloma celular transicional en la vejiga urinaria en ratas macho del grupo de la dosis alta (dosis equivalente en humanos del doble de la dosis máxima del ensayo clínico de 14,4 g/día). No se observó un aumento de la incidencia de los tumores en los ratones (dosis equivalente en humanos de 3 veces la dosis máxima del ensayo clínico).

Con el fin de investigar el mecanismo de acción de los efectos proliferativos (desarrollo de papiloma celular transicional en la vejiga urinaria) mostrados en las ratas del estudio previo, Carbonato de Sevelamer fue administrado a ratas macho como aditivo alimentario por un período de 13 semanas a niveles de dosis nominales de 250, 1000 o 4500mg/kg/día seguido de un período libre del medicamento de 6 semanas. El Carbonato de Sevelamer fue bien tolerado a todos los niveles de dosis. Solamente se observó una ligera disminución del peso en las ratas tratadas con 4500 mg/kg/día. No se observaron cambios relacionados al tratamiento en las exámenes macro y microscópicos. La orina de los grupos que recibieron Carbonato de Sevelamer a dosis media y alta contuvo niveles significativos de cristales de oxalato de calcio, y el nivel plasmático de vitamina E estuvo significativamente disminuido en el grupo que recibió la dosis más alta. Los efectos conocidos de la acción farmacológica del Carbonato de Sevelamer incluyen disminución del consumo de vitamina E y modificación de otros electrolitos en sangre y orina debido a alteración del metabolismo del calcio. El estudio confirmó estos efectos pero no reprodujo los efectos proliferativos observados en el tracto urinario en el estudio previo.

En una prueba citogenética de mamífero *in vitro* con activación metabólica, el clorhidrato de sevelamer causó un aumento estadísticamente significativo en el número de aberraciones cromosómicas estructurales. El clorhidrato de sevelamer no fue mutagénico en el ensayo de mutación bacteriana de Ames.

IF-2020-09735194-APN/DGA#ANMAT



En ratas y perros, el sevelamer a dosis equivalente en humanos de 10 veces la dosis máxima en ensayos clínicos de 14,4 g/día, redujo la absorción de las vitaminas liposolubles D, E y K (factores de coagulación) y del ácido fólico.

En ratas preñadas que recibieron dosis orales de 0,5, 1,5 o 4,5 g/kg/día de Clorhidrato de Sevelamer durante la organogénesis, ocurrió osificación reducida o irregular de los huesos fetales, probablemente debido a absorción reducida de vitamina D, en los grupos de dosis media y alta (dosis equivalente en humanos menor que la dosis máxima de los ensayos clínicos de 13g/día).

En conejas preñadas que recibieron dosis orales de 100, 500 o 1000 mg/kg/día de clorhidrato de sevelamer por alimentación con sonda durante la organogénesis, se produjo un aumento de las resorciones tempranas en el grupo de la dosis alta (dosis equivalente en humanos del doble de la dosis máxima en ensayos clínicos).

Un estudio de dosis simple con Carbonato de Sevelamer a dosis de 10000, 15000 y 20000 mg/kg/día por vía oral (aditivo alimentario) fue realizado en ratas. A 20000 mg/kg/día, no hubo muertes inesperadas ni síntomas clínicos durante los períodos de tratamiento u observación. Se registró una ligera disminución en el consumo de comida para ambos sexos durante el período de tratamiento de 24 horas, probablemente debido a una palatabilidad menor del aditivo alimentario a esta concentración, pero no se evidenció un efecto persistente durante el período de observación. Ambos sexos también tuvieron una ligera disminución en la media de ganancia de peso corporal durante el período de tratamiento comparado a los controles; de todas maneras, esto no se evidenció durante el período de observación. La hematología, bioquímica sanguínea y peso de órganos fueron normales, y fueron observados hallazgos macroscópicos relacionados al tratamiento. Por lo tanto se considera que el Nivel de Efectos Adversos No Observables (NOAEL por sus siglas en inglés) para Carbonato de Sevelamer administrado en un período de 24 horas es de 20000 mg/kg/día.

El clorhidrato de sevelamer no afectó la fertilidad de las ratas macho o hembra en un estudio de administración dietética en el que las hembras fueron tratadas desde los 14 días anteriores al apareamiento hasta la gestación y los machos fueron tratados durante 28 días antes del apareamiento. La dosis más alta en este estudio fue de 4,5 g/kg/día (dosis equivalente en humanos de 2 veces la dosis máxima de los ensayos clínicos de 13g/día, según una comparación de área de superficie corporal relativa).

Incompatibilidades

No procede.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes derivados de la utilización de sevelamer en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado cierta toxicidad reproductiva cuando el sevelamer se administró a ratas a altas dosis (ver Datos preclínicos de seguridad). También se ha demostrado que el sevelamer reduce la absorción de varias vitaminas, incluido el ácido fólico (ver Advertencias y precauciones de empleo e Interacciones). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Renvela® sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario y tras una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio tanto para la madre como para el feto.

Lactancia

Se desconoce si el sevelamer se excreta en leche materna humana. La naturaleza no absorbible del sevelamer indica que es poco probable su excreción en la leche materna. Se debe tomar una decisión sobre si continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con Renvela® teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento con Renvela® para la mujer.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han observado efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS:

La mayor frecuencia de reacciones adversas para Renvela® comprimidos en un estudio a corto plazo (8 semanas cruzadas) fue: náusea (3%) y vómitos (3%). La mayor frecuencia de reacciones adversas para Renvela® polvo en un estudio a corto plazo (4 semanas cruzadas) fue: náusea (7%), constipación (3%) y vómitos (3%). En estudios a largo plazo con Clorhidrato de Sevelamer, que

IF-2020-09735194-APN-DGA#ANMAT
Javier Cirrincione

Farmacéutico - M.N. 12.502

Apoderado



contiene la misma parte activa que el Carbonato de Sevelamer, las reacciones adversas más comunes incluyeron: vómitos (22%), náusea (20%), diarrea (19%), dispepsia (16%), dolor abdominal (9%), flatulencia (8%) y constipación (8%).

En un estudio de diseño paralelo con una duración del tratamiento de 12 semanas, las reacciones adversas reportadas para Clorhidrato de Sevelamer en pacientes tratados con diálisis peritoneal (N=97) fueron similares a las reportadas en pacientes tratados con hemodiálisis. Las reacciones adversas posiblemente relacionadas a Clorhidrato de Sevelamer incluyeron dispepsia (12,4%), diarrea (5,2%), náusea (5,2%), constipación (4,1%), prurito (4,1%), distensión abdominal (3,1%), vómitos (3,1%), fatiga (3,1%) y anorexia (3,1%).

En un estudio de titulación doble ciego, controlado con placebo, con una duración del tratamiento de 8 semanas, las reacciones adversas experimentadas por el grupo de pacientes tratados con Carbonato de Sevelamer fueron similares al grupo placebo. Las de mayor frecuencia reportadas fueron reacciones gastrointestinales, constipación (7,4%), distensión abdominal (4,4%) y molestia abdominal (3%).

Post comercialización

Debido a que estos eventos se informan voluntariamente de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Durante la experiencia post comercialización, las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en pacientes que tomaron Renvela: hipersensibilidad, prurito, rash, dolor abdominal y casos poco comunes de íleo, obstrucción intestinal y perforación intestinal.

Se han notificado casos de trastornos inflamatorios graves del tracto gastrointestinal (con complicaciones que incluyen hemorragia, perforación, ulceración, necrosis, colitis y masa intestinal) asociados con la presencia de cristales de sevelamer (ver Sección sección Reacciones adversas).

Carbonato de Sevelamer ha sido también estudiado en pacientes con enfermedad renal crónica que no se tratan con diálisis.

SOBREDOSIFICACIÓN:

En pacientes con enfermedad renal crónica (ERC) que se tratan con diálisis, la dosis máxima estudiada fue de 14,4 gramos de carbonato de sevelamer y 13 gramos de clorhidrato de sevelamer.

No se notificó casos de sobredosis. El clorhidrato de sevelamer, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelamer, se ha administrado a voluntarios sanos normales en dosis de hasta 14,4 gramos al día durante ocho días sin efectos no deseados. En los pacientes con nefropatía crónica, la dosis diaria media máxima estudiada fue de 14,4 gramos de sevelamer en una dosis diaria única.

No se han notificado casos de sobredosis con la administración de carbonato de sevelamer o clorhidrato de sevelamer. Ya que sevelamer no es absorbido, el riesgo de toxicidad sistémica es bajo.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA.

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694 / (011) 4962-6666 / 2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

OPATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

PRESENTACIÓN

Envases con 90 sobres para preparar suspensión oral.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Este medicamento debe conservarse a temperatura menor a 30°C.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

sanofi-aventis Argentina S.A.

sanofi-aventis Argentina S.A.

Javier Cirrinsione

IF-2020-09735194-APN-DGA#ANMAT

Directivo - M.N. 12.502

Director Técnico

Página 8 de 9

Última Revisión: CCDS V8 RENVELA®_polvo _PI_sav007/Sep19 – Aprobado por
Disposición N°

Página 90 de 97



SANOFI

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000.

www.sanofi.com.ar

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N°: 54806.

Dirección Técnica: Javier Cirrincione, Farmacéutico

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Fecha de última revisión: CCDS V8 RENVELA®_polvo_PI_sav007/Sep19 – Aprobado por
Disposición ANMAT N°:

Sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico

IF-2020-09735194-APN-DGA#ANMAT



PROYECTO PARA PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

REVELA® – 2,4 g
CARBONATO DE SEVELAMER
Polvo para suspensión oral-Vía oral

Venta Bajo Receta

Industria irlandesa

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar/usar este medicamento.

Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que podría ser perjudicial.

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico .

Utilice siempre Renvela® como su médico le ha indicado.

Salvo precisa indicación del médico, no debe utilizarse ningún medicamento durante el embarazo.

CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto

1. Qué es Renvela® y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Renvela®
3. Cómo debo tomar Renvela®
4. Posibles efectos adversos
5. Como debo conservar y mantener Renvela®
6. Información adicional

1. ¿Qué es Renvela® y para qué se utiliza?

Renvela® contiene carbonato de sevelamer como principio activo. Se une al fósforo de los alimentos en el tubo digestivo y de este modo reduce los niveles de fósforo sérico en la sangre.

Los pacientes cuyos riñones no funcionan adecuadamente no pueden controlar sus concentraciones de fósforo en sangre. Por lo tanto, aumenta la cantidad de fósforo (su médico llamará a esto hiperfosfatemia). El aumento de los niveles de fósforo sérico puede producir depósitos duros en el cuerpo llamados calcificación. Estos depósitos se pueden endurecer en los vasos sanguíneos y hacer más difícil que la sangre sea bombeada por el cuerpo. El aumento del fósforo sérico también puede producir picor de la piel, ojos rojos, dolor en los huesos y fracturas.

2. Antes de tomar Renvela®

No tome Renvela®:

- si tiene niveles bajos de fósforo en la sangre (su médico comprobará esto por usted),
- si tiene obstrucción intestinal,
- si es alérgico (hipersensible) al principio activo o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).

Informe a su médico mientras toma Renvela:

- si experimenta dolor abdominal intenso, trastornos estomacales o intestinales, o sangre en las heces (hemorragia gastrointestinal). Estos síntomas pueden deberse a una enfermedad inflamatoria intestinal grave causada por depósito de cristales de sevelamer en su intestino. Póngase en contacto con su médico, quien decidirá si continúa el tratamiento o no).

Tenga especial cuidado con Renvela®

Consulte a su médico antes de tomar Renvela®, si se encuentra en alguna de las siguientes situaciones:

- problemas para tragar.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

IF-2020-09735194-APN-DGA#ANMAT



- problemas con la motilidad (movimiento) del estómago y del intestino,
- tiene vómitos frecuentemente,
- inflamación activa del intestino,
- se ha sometido a cirugía mayor del estómago o el intestino.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños (menores de 6 años). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Renvela® en niños.

Tratamientos adicionales:

Debido a su afección renal o a su tratamiento de diálisis, puede que:

- los niveles de calcio en su sangre sean bajos o altos. Como Renvela® no contiene calcio, su médico puede recetarle comprimidos suplementarios de calcio.
- tenga una cantidad baja de vitamina D en la sangre. Por lo tanto, su médico puede controlar los niveles de vitamina D en sangre y recetarle un suplemento de vitamina D si lo considera necesario. Si no toma suplementos multivitamínicos pueden también disminuir los niveles sanguíneos de las vitaminas A, E, K y ácido fólico, por lo que el médico podrá vigilar estos niveles y recetarle suplementos vitamínicos según sea necesario.

Nota especial para pacientes en diálisis peritoneal:

Puede que desarrolle peritonitis (infección del líquido abdominal) asociada a la diálisis peritoneal. Este riesgo puede disminuir con la observación cuidadosa de técnicas estériles durante los cambios de las bolsas.

Debe informar inmediatamente a su médico si experimenta algún signo o síntoma nuevo de molestia abdominal, hinchazón abdominal, dolor abdominal, dolor abdominal o rigidez abdominal, estreñimiento, fiebre, escalofríos, náuseas o vómitos.

También debe esperar que se controle con más detenimiento si sufre problemas de niveles bajos de las vitaminas A, D, E, K y ácido fólico.

Uso de otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Renvela® no debe administrarse al mismo tiempo que ciprofloxacina (un antibiótico).

Si utiliza medicamentos para problemas con el ritmo cardíaco o para la epilepsia, debe consultar al médico cuando tome Renvela®.

Los efectos de medicamentos como ciclosporina, micofenolato de mofetilo y tacrolimus (medicamentos que se usan para suprimir el sistema inmunitario) pueden ser reducidos por Renvela®. Su médico le aconsejará en caso de que usted esté tomando estos medicamentos.

Se podría observar con poca frecuencia un déficit de la hormona tiroidea en ciertas personas que toman levotiroxina (usada para tratar los niveles bajos de la hormona tiroidea) y Renvela®. Por lo tanto, su médico podría monitorizar más cuidadosamente los niveles de la hormona estimulante de tiroides en la sangre.

Durante la experiencia post comercialización, se reportaron, en raras ocasiones, casos de aumento de los niveles de fosfato en pacientes que tomaban inhibidores de la bomba de protones, coadministrado con carbonato de sevelamer.

Su médico comprobará si hay las interacciones entre Renvela® y otros medicamentos de forma regular.

Toma de Renvela® con alimentos y bebida

Debe tomar Renvela® con las comidas.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento. Se desconoce si Renvela® tiene algún efecto en los fetos.

sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502

IF-2020-09735194-APN-DGA#ANMAT
Director Técnico
Apoderado



Informe a su médico si quiere dar el pecho a su bebé. Se desconoce si Renvela® puede pasar a la leche materna y afectar al bebé.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas

No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Si está afectado, no conduzca y no maneje herramientas o máquinas.

3. ¿Cómo debo utilizar Renvela®?

Renvela® debe tomarse siguiendo la prescripción médica. El médico establecerá la dosis según los niveles de fósforo sérico.

La dosis de 2,4 g de polvo para suspensión oral se debe dispersar en 60 ml de agua por sobre. Pueden mezclarse múltiples sobres, siempre y cuando se utilice la cantidad apropiada de agua. Beber dentro de los 30 minutos desde la preparación. Es importante beber todo el líquido y podría ser necesario enjuagar el vaso con agua y beberla también para asegurarse de ingerir todo el polvo. Como alternativa al agua, el polvo se puede mezclar previamente con una pequeña cantidad de bebida o alimento (por ejemplo 4 onzas / 120 ml). Consumir en 30 minutos. No caliente Renvela® (por ejemplo, en el microondas) ni lo agregue a alimentos o líquidos calientes.

La dosis inicial recomendada de Renvela® es de 2,4 g o 4,8 g al día, divididos equitativamente en tres comidas. Su médico determinará la dosis inicial exacta y el régimen.

En algunos casos Renvela® debe tomarse a la vez que otro medicamento. Su médico puede indicarle que tome este medicamento 1 hora antes o 3 horas después de Renvela, o es posible que considere la posibilidad de monitorear los niveles sanguíneos de ese medicamento.

Su médico comprobará sus concentraciones de fósforo en sangre periódicamente y podría ajustar la dosis de Renvela® cuando fuera necesario para alcanzar un nivel de fósforo adecuado.

Renvela® no está recomendado en niños menores de 6 años ni en niños con un Área de superficie corporal por debajo de 0,75 m²

Si tomó más de la dosis prescrita

No se han notificado casos de sobredosis en pacientes.

En caso de una posible sobredosis, debe ponerse inmediatamente en contacto con su médico.

Si se olvidó de tomar Renvela®

En el caso de que se olvide de tomar una dosis, ésta debe omitirse, de forma que la siguiente dosis debe ser tomada a la hora habitual junto con la comida. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han descrito los siguientes efectos adversos en pacientes que toman Renvela®:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- vómitos, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, náuseas.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- diarrea, dolor abdominal, indigestión, flatulencia.

Algunos efectos secundarios pueden ser graves. Si experimenta alguno de los siguientes efectos secundarios, busque atención médica inmediata:

Se ha informado inflamación grave del intestino grueso (los síntomas incluyen dolor abdominal intenso, trastornos estomacales o intestinales o sangre en las heces [sangrado gastrointestinal]).

sanofi-aventis Argentina S.A.

Javier Cirrincione

IF-2020-09735194-APN-DGA#ANMAP

Director Técnico

Apoderado

Última Revisión: CCDS V8 Renvela_polvo_PIP_sav007/Sep19- Aprobado por Disposición N°



Durante el uso clínico, se han notificado casos de hipersensibilidad, picazón, erupción, motilidad intestinal lenta parálisis intestinal y perforación intestinal.

Como el estreñimiento podría ser un síntoma temprano de obstrucción del intestino, informe a su médico Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

5. Cómo debo conservar y mantener Renvela®

Este medicamento debe conservarse a temperatura menor a 30°C.

Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase.

6. Información adicional

El principio activo es el carbonato de sevelamer. Cada sobre de Renvela® contiene 2,4 g de Carbonato de Sevelamer.

Los demás componente son: saborizante a cítricos; alginato de propilenglicol; cloruro de sodio; sucralosa y óxido de hierro amarillo.

Aspecto de Renvela® y contenido del envase

Renvela® polvo para suspensión oral:

Sobre de polietileno de baja densidad, copolímero ácido de etileno metacrílico, poliéster y laminado de aluminio, con un precinto térmico, que contiene una dosis única. Cada sobre contiene 2,4 g de carbonato de sevelamer. Renvela® polvo para suspensión oral es un polvo amarillo pálido suministrado en un sobre de aluminio termosellado. Los sobres de aluminio se envasan en una caja externa.

Presentaciones:

Envases con 90 sobres para preparar suspensión oral.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

sanofi-aventis Argentina S.A.

Polonia 50, La Tablada, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000.

www.sanofi.com.ar

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54806

Dirección Técnica: Javier Cirrincione, Farmacéutico.

ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA DEL:

HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: 0800 444 8694, (011) 4962-6666/2247

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648 / 4658-7777

HOSPITAL FERNÁNDEZ: (011) 4808-2655 / 4801-7767

ALTERNATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

sanofi-aventis Argentina S.A.

Javier Cirrincione


Farmacéutico - M.N. 12.502

IF-2020-09735194-APN-DGA#ANMAT

Apoderado



Última revisión: CCDS V8 Renvela_polvo_PIP_sav007/Sep19 – Aprobado por Disposición ANMAT N°:


sanofi-aventis Argentina S.A.
Javier Cirrincione
Farmacéutico - M.N. 12.502
Director Técnico
Apoderado

IF-2020-09735194-APN-DGA#ANMAT