

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Renvela 800 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 800 mg di sevelamer carbonato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Le compresse di colore da bianco a biancastro hanno impressa su un lato la dicitura "REVELA 800" .

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

Renvela è inoltre indicato nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/l.

Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata per sevelamer carbonato è 2,4 g o 4,8 g al giorno, sulla base delle esigenze cliniche e dei livelli di fosforo sierico. Renvela deve essere assunto tre volte al giorno, con i pasti.

| Livello di fosforo sierico nei pazienti | Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato da assumere con 3 pasti al giorno |
|---|--|
| 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* |

*Più successiva titolazione in base alle istruzioni

Per pazienti che hanno precedentemente assunto chelanti del fosfato (sevelamer cloridrato o a base di calcio), la somministrazione di Renvela deve avvenire grammo per grammo, con monitoraggio dei livelli di fosfatemia a garanzia di dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

Si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi di 0,8 g tre volte al giorno (2,4 g/giorno) ogni 2-4 settimane, fino a raggiungere un livello accettabile di fosforo sierico, con successivo regolare monitoraggio.

I pazienti che assumono Renvela devono attenersi alle diete prescritte.

Nella pratica clinica, il trattamento sarà continuo, in base all'esigenza di controllare i livelli di fosfatemia, la dose prevista sarà in media circa 6 g al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 6 anni o nei bambini con superficie corporea (BSA) inferiore a 0,75 m².

Per i pazienti pediatrici è necessario somministrare la sospensione orale, poiché le formulazioni in compresse non sono adatte a questa popolazione.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere ingerite intere e non devono essere schiacciate, masticate o spezzettate prima della somministrazione. Renvela deve essere assunto con il cibo e non a stomaco vuoto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipo-fosfatemia
- Occlusione intestinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state stabilite nei pazienti adulti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico <1,78 mmol/l. Pertanto, attualmente Renvela non è raccomandato per l'uso in questi pazienti.

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state determinate nei pazienti affetti dai disordini seguenti:

- disfagia
- disturbi della deglutizione
- gravi disordini della motilità gastrointestinale compresa gastroparesi grave o non trattata, ritenzione di contenuto gastrico e anomalie o irregolarità della motilità intestinale
- malattia infiammatoria intestinale attiva
- chirurgia maggiore sul tratto gastrointestinale.

Pertanto, si deve procedere con cautela nell'uso di Renvela in questi pazienti.

Occlusione intestinale e ileo/subileo

In casi molto rari, nei pazienti sono stati osservati occlusione intestinale e ileo/subileo durante il trattamento con sevelamer cloridrato (capsule/compresse), che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato. La stipsi può rappresentare un prodromo. I pazienti che soffrono di stipsi devono essere monitorati attentamente durante il trattamento con Renvela. Il trattamento con Renvela deve essere rivalutato in caso di pazienti che sviluppano grave stipsi o altri sintomi gastrointestinali gravi.

Vitamine liposolubili

I pazienti affetti da CKD (*chronic kidney disease*, malattia renale cronica) possono manifestare una carenza di vitamine liposolubili A, D, E e K, a seconda della dieta e della gravità della patologia. Non è possibile escludere che Renvela possa legarsi alle vitamine liposolubili contenute negli alimenti ingeriti. Nei pazienti che assumono sevelamer ma nessun integratore vitaminico, si devono valutare a intervalli regolari i livelli sierici di vitamina A, D, E e K. In caso di necessità, si raccomanda di somministrare integratori vitaminici. Per i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi sono raccomandati integratori di vitamina D (circa 400 UI di vitamina D nativa al giorno), che può essere parte di un preparato multivitaminico da assumere lontano dalla dose di Renvela. Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, è raccomandato un monitoraggio supplementare di vitamine liposolubili e di acido folico, poiché in uno studio clinico su questi pazienti i livelli di vitamina A, D, E e K non sono stati misurati.

Carenza di folato

Attualmente vi sono dati insufficienti per escludere la possibilità di carenza di folato durante il trattamento a lungo termine con Renvela.

Ipocalcemia/ipercalcemia

I pazienti con CKD possono sviluppare ipocalcemia o ipercalcemia. Renvela non contiene calcio. Di conseguenza, si devono monitorare a intervalli regolari i livelli sierici di calcio e somministrare un integratore di calcio elementare, se necessario.

Acidosi metabolica

I pazienti con malattia renale cronica sono predisposti all'acidosi metabolica. Nell'ambito della buona pratica clinica, si raccomanda pertanto il monitoraggio dei livelli di bicarbonato sierico.

Peritonite

I pazienti dializzati sono soggetti a taluni rischi di infezione insiti nella specifica modalità di dialisi. La peritonite è una complicanza nota nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale e in uno studio clinico su sevelamer cloridrato è stato riferito un maggior numero di casi di peritonite nel gruppo di sevelamer rispetto al gruppo di controllo. I pazienti che ricevono dialisi peritoneale devono essere seguiti attentamente, a garanzia dell'uso di una corretta tecnica asettica e della tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

Difficoltà di deglutizione e soffocamento

Sono state riportate raramente difficoltà di deglutizione delle compresse di Renvela. Molti di questi casi riguardavano pazienti con condizioni di comorbidità, tra cui disturbi della deglutizione o anomalie esofagee. Pertanto si deve usare cautela quando Renvela viene somministrato a pazienti con difficoltà di deglutizione. Per i pazienti con anamnesi di difficoltà di deglutizione si deve utilizzare Renvela in polvere per sospensione orale.

Ipotiroidismo

È raccomandato un più attento monitoraggio dei pazienti affetti da ipotiroidismo ai quali vengano somministrati in concomitanza sevelamer carbonato e levotiroxina (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento cronico a lungo termine

Da uno studio clinico della durata di un anno non è emersa evidenza di accumulo di sevelamer. Tuttavia, non è possibile escludere del tutto il potenziale assorbimento e accumulo di sevelamer nel trattamento cronico a lungo termine (> un anno) (vedere paragrafo 5.2).

Iperparatiroidismo

Renvela non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli di ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Patologie gastrointestinali infiammatorie

Casi di gravi patologie infiammatorie di diverse parti del tratto gastrointestinale (comprese gravi complicanze come sanguinamento, perforazioni, ulcere, necrosi, colite, ...) associati alla presenza di cristalli di sevelamer sono stati riportati in letteratura. Tuttavia, non è stata dimostrata la causalità dei cristalli di sevelamer per l'insorgenza di tali patologie. Il trattamento con sevelamer carbonato deve essere rivalutato in pazienti che sviluppano gravi sintomi gastrointestinali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Non sono stati effettuati studi di interazione nei pazienti dializzati.

Ciprofloxacina

Negli studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di Renvela, ha ridotto la biodisponibilità di ciprofloxacina di circa 50% con la somministrazione simultanea di sevelamer cloridrato, nell'ambito di uno studio monodose. Di conseguenza, Renvela non deve essere assunto contemporaneamente a ciprofloxacina.

Ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus in pazienti trapiantati

Ridotti livelli di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus sono stati riferiti nei pazienti sottoposti a trapianto, con somministrazione concomitante di sevelamer cloridrato, senza sequele cliniche (per esempio rigetto del trapianto). Non è possibile escludere interazioni, pertanto si deve considerare l'attento monitoraggio delle concentrazioni ematiche di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus durante l'uso dell'associazione e dopo la sua sospensione.

Levotiroxina

Casi molto rari di ipotiroidismo sono stati riportati nei pazienti con somministrazione concomitante di sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, e levotiroxina. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di ormone tireostimolante (TSH) nei pazienti che ricevono sevelamer carbonato e levotiroxina.

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

I pazienti che assumono antiaritmici per il controllo delle aritmie e anticonvulsivanti per il controllo di disordini convulsivi sono stati esclusi dagli studi clinici. Si deve usare cautela nel prescrivere Renvela ai pazienti che assumono anche questi medicinali.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

In studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non ha avuto effetti sulla biodisponibilità di digossina, warfarin, enalapril o metoprololo.

Inibitori di pompa protonica

Durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi molto rari di aumento dei livelli di fosfato in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori di pompa protonica e sevelamer carbonato.

Biodisponibilità

Renvela non è una sostanza che viene assorbita e può influire sulla biodisponibilità di altri medicinali. Al momento di somministrare qualunque medicinale, laddove un'eventuale riduzione della biodisponibilità possa avere un effetto clinicamente significativo sulla sicurezza o sull'efficacia, il medicinale deve essere somministrato almeno un'ora prima, o almeno tre ore dopo, l'assunzione di Renvela. In alternativa, il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sevelamer in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva con la somministrazione di sevelamer a dosi elevate nei ratti (vedere paragrafo 5.3). È stato inoltre dimostrato che sevelamer riduce l'assorbimento di numerose vitamine, compreso l'acido folico (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Renvela deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta analisi del rapporto rischio/beneficio sia per la madre che per il feto.

Allattamento

Non è noto se sevelamer/metaboliti siano escreti nel latte materno umano. Il fatto che sevelamer non venga assorbito rende improbabile la sua escrezione nel latte materno. La decisione di proseguire/interrompere l'allattamento o proseguire/interrompere la terapia con Renvela deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con Renvela per la donna.

Fertilità

Non vi sono dati riguardanti l'effetto di sevelamer sulla fertilità nell'uomo. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato che sevelamer non altera la fertilità in ratti maschi e femmine a esposizioni di dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 13 g/die in base al confronto dell'area di superficie corporea relativa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sevelamer non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 5\%$ dei pazienti) rientravano tutte nella classe delle patologie gastrointestinali secondo la classificazione per sistemi e organi. Gran parte di tali reazioni avverse è stata di intensità da lieve a moderata.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di sevelamer (sia come sali di carbonato che come cloridrato) è stata esaminata in numerosi studi clinici su un totale di 969 pazienti sottoposti ad emodialisi, con trattamenti della durata di 4 – 50 settimane (724 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 245 con sevelamer carbonato), 97 pazienti sottoposti a dialisi peritoneale con trattamento della durata di 12 settimane (tutti trattati con sevelamer cloridrato) e 128 pazienti con CKD non dializzati, in trattamento per 8 – 12 settimane (trattamento di 79 pazienti con sevelamer cloridrato e 49 con sevelamer carbonato).

Le reazioni avverse, che si sono verificate durante gli studi clinici o che sono state spontaneamente riportate dall'esperienza di post-marketing, sono elencate per frequenza nella tabella che segue. La frequenza delle segnalazioni è classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Molto comuni | Comuni | Molto rari | Non nota |
|---|--|---|------------------|--|
| Disturbi del sistema immunitario | | | Ipersensibilità* | |
| Patologie gastrointestinali | Nausea, vomito, dolore addominale alto, stipsi | Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore addominale | | Ostruzione intestinale, ileo/subileo, perforazione intestinale |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | | Prurito, eruzione cutanea |

**esperienza post-marketing*

Popolazione pediatrica

In generale, il profilo di sicurezza per bambini e adolescenti (6-18 anni) è simile al profilo di sicurezza per adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli

operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, è stato somministrato a volontari sani a dosi fino a 14 grammi/giorno per otto giorni, in assenza di effetti indesiderati. Nei pazienti con CKD, la dose giornaliera massima studiata era in media 14,4 grammi di sevelamer carbonato in una singola dose giornaliera.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Trattamento dell'iperfosfatemia. Codice ATC: V03A E02.

Renvela contiene sevelamer, un polimero reticolato non assorbibile, chelante del fosfato e privo di metallo o calcio. Sevelamer contiene ammine multiple separate attraverso un carbonio dalla struttura centrale del polimero, che diventano protonate nello stomaco. Queste ammine protonate legano ioni carichi negativamente, come il fosfato dietetico, in sede intestinale. Legando il fosfato nel tratto intestinale e riducendone l'assorbimento, sevelamer riduce la concentrazione sierica di fosforo. Durante la somministrazione di chelanti del fosfato è sempre necessario un regolare monitoraggio dei livelli di fosfatemia.

In due studi clinici randomizzati, in crossover, sevelamer carbonato, sia nella formulazione in compresse che in polvere, si è dimostrato equivalente dal punto di vista terapeutico a sevelamer cloridrato, se somministrato tre volte al giorno, e pertanto efficace nel controllare la fosfatemia in pazienti con CKD sottoposti ad emodialisi.

Il primo studio ha dimostrato che l'assunzione di sevelamer carbonato tre volte/die era equivalente a sevelamer cloridrato compresse tre volte/die, in 79 pazienti emodializzati trattati nell'arco di due periodi di terapia randomizzata di 8 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,5 \pm 0,3$ mmol/l sia per sevelamer carbonato che per sevelamer cloridrato). Il secondo studio ha dimostrato equivalenza fra sevelamer carbonato polvere, somministrato tre volte al giorno, e sevelamer cloridrato compresse somministrato tre volte al giorno a 31 pazienti emodializzati affetti da iperfosfatemia (definita come livelli sierici di fosfato $\geq 1,78$ mmol/l), nell'arco di due periodi di trattamenti randomizzati di 4 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,6 \pm 0,5$ mmol/l per sevelamer carbonato polvere, e $1,7 \pm 0,4$ mmol/l per sevelamer cloridrato compresse).

Negli studi clinici su pazienti emodializzati, da solo sevelamer non ha evidenziato un effetto coerente e clinicamente significativo sui livelli sierici di ormone paratiroideo intatto (iPTH). In uno studio di 12 settimane su pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, tuttavia, sono state osservate riduzioni di iPTH analoghe a quelle per i pazienti che ricevevano calcio acetato. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere calcio come integratori, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Il legame di sevelamer agli acidi biliari *in vitro* e *in vivo* è stato dimostrato in modelli animali. Il legame degli acidi biliari mediante resine a scambio ionico è un metodo comprovato per ridurre il colesterolo ematico. In studi clinici su sevelamer, sia il colesterolo medio totale che il colesterolo LDL sono calati del 15-39%. La riduzione del colesterolo è stata osservata dopo 2 settimane di trattamento e viene mantenuta con il trattamento a lungo termine. I trigliceridi, il colesterolo HDL e l'albumina non hanno subito variazioni in seguito al trattamento con sevelamer.

Poiché sevelamer lega gli acidi biliari, potrebbe interferire con l'assorbimento di vitamine liposolubili come la vitamina A, D, E e K.

Sevelamer non contiene calcio e riduce l'incidenza degli episodi di ipercalcemia, rispetto ai pazienti che assumono solo chelanti del fosfato a base di calcio. È stato dimostrato il mantenimento degli effetti di sevelamer su fosforo e calcio per tutta la durata di uno studio con follow-up di un anno. Queste informazioni sono state ottenute da studi nei quali è stato usato sevelamer cloridrato.

La sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato nei pazienti pediatrici iperfosfatemici con malattia renale cronica (CKD) è stata valutata in uno studio multicentrico con un periodo di 2 settimane a dose fissa (FDP), randomizzato, controllato con placebo, seguito da un periodo di 6 mesi a braccio singolo, in aperto, a dose titolata (DTP). Un totale di 101 pazienti (di età compresa tra 6 e 18 anni, con un intervallo di BSA da 0,8 m² a 2,4 m²) sono stati randomizzati nello studio. Quarantanove (49) pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato e 51 hanno ricevuto placebo durante il periodo FDP di 2 settimane. Successivamente tutti i pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato per il periodo DTP di 26 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario, cioè sevelamer carbonato ha ridotto il fosforo sierico con una differenza media LS di -0,90 mg/dL rispetto al placebo ed endpoint secondari di efficacia. Nei pazienti pediatrici con iperfosfemia secondaria a CKD, sevelamer carbonato ha ridotto significativamente i livelli di fosforo sierico rispetto al placebo durante un FDP di 2 settimane. La risposta al trattamento è stata mantenuta nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto sevelamer carbonato durante il periodo DTP di 6 mesi in aperto. Il 27% dei pazienti pediatrici ha raggiunto il livello di fosforo sierico appropriato alla loro età alla fine del trattamento. Questi valori sono stati del 23% e del 15% nel sottogruppo dei pazienti rispettivamente in emodialisi e dialisi peritoneale. La risposta al trattamento durante il periodo FDP di 2 settimane non è stata influenzata dalla superficie corporea (BSA), mentre al contrario nessuna risposta al trattamento è stata osservata nei pazienti pediatrici con livelli di fosforo definiti < 7,0 mg/dL. La maggior parte degli eventi avversi, riportati come correlati o possibilmente correlati a sevelamer carbonato, erano di natura gastrointestinale. Non sono stati identificati nuovi rischi o segnali di sicurezza con l'uso del sevelamer carbonato durante lo studio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su sevelamer carbonato. Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non è assorbito dal tratto gastrointestinale, come confermato da uno studio di assorbimento su volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici su sevelamer non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

Sono stati effettuati studi di carcinogenicità con sevelamer cloridrato orale nei topi (dosi fino a 9 g/kg/die) e nei ratti (0,3, 1 o 3 g/kg/die). Vi era un'augmentata incidenza di papilloma cellulare transitorio della vescica urinaria nei ratti maschi, nel gruppo a dose elevata (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 14,4 g). Non vi è stato alcun aumento nell'incidenza di tumori nei topi (dose umana equivalente tripla rispetto alla dose massima negli studi clinici).

In un test citogenetico *in vitro* sui mammiferi, con attivazione metabolica, sevelamer cloridrato ha causato un aumento statisticamente significativo del numero di aberrazioni cromosomiche strutturali. Sevelamer cloridrato non si è rivelato mutageno nel saggio di mutazione batterica di Ames.

Nei ratti e nei cani, sevelamer ha ridotto l'assorbimento delle vitamine liposolubili D, E e K (fattori di coagulazione) e dell'acido folico.

Deficit dell'ossificazione scheletrica sono stati osservati in varie localizzazioni nei feti delle femmine dei ratti che hanno ricevuto sevelamer alle dosi intermedie ed elevate (dose umana equivalente inferiore alla dose massima negli studi clinici di 14,4 g). Questi effetti possono essere secondari alla deplezione di vitamina D.

Nelle femmine gravide dei conigli che hanno ricevuto dosi orali di sevelamer cloridrato con l'alimentazione tramite sonda gastrica, in fase di organogenesi vi è stato un aumento dei casi di riassorbimento precoce nel gruppo delle dosi elevate (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici).

Sevelamer cloridrato non ha compromesso la fertilità maschile o femminile nei ratti, all'interno di uno studio di somministrazione con la dieta nel quale le femmine sono state trattate da 14 giorni prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, e i maschi per 28 giorni prima dell'accoppiamento. La dose massima in questo particolare studio era 4,5 g/kg/die (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 13 g/die, in base al confronto dell'area di superficie corporea relativa).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compressa:

Cellulosa microcristallina
Sodio cloruro
Zinco stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)
Monogliceridi diacetilati

Inchiostro di stampa:

Ossido di ferro nero (E172)
Glicole propilenico
Alcol isopropilico
Ipromellosa (E464)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di HDPE dotati di tappo in polipropilene e di una chiusura a induzione in alluminio.
Ogni flacone contiene 30 compresse o 180 compresse.
Confezioni di 30 o 180 compresse e una multiconfezione contenente 180 (6 flaconi di 30) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/001
EU/1/09/521/002
EU/1/09/521/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 2009
Data del rinnovo più recente: 21 marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Renvela 1,6 g polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 1,6 g di sevelamer carbonato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere di color giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

Renvela è inoltre indicato nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/l.

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti pediatrici (> 6 anni di età e superficie corporea (BSA) > 0,75 m²) con malattia renale cronica.

Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Dose iniziale

Adulti

La dose iniziale di sevelamer carbonato raccomandata negli adulti è 2,4 g o 4,8 g al giorno, sulla base delle esigenze cliniche e dei livelli di fosforo sierico. Renvela polvere per sospensione orale deve essere assunto tre volte al giorno, con i pasti.

| Livello di fosforo sierico nei pazienti | Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato da assumere con 3 pasti al giorno |
|---|--|
| 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* |

*Più successiva titolazione in base alle istruzioni

Bambini/adolescenti (> 6 anni di età e superficie corporea (BSA) > 0,75 m²)

La dose iniziale di sevelamer carbonato raccomandata per i bambini è compresa tra 2,4 g e 4,8 g al giorno sulla base del tipo di superficie corporea del paziente (BSA). Renvela deve essere assunto tre volte al giorno con pasti o spuntini.

| BSA (m ²) | Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato da assumere con 3 pasti al giorno |
|-----------------------|--|
| >0,75 a <1,2 | 2,4 g** |
| >1,2 | 4,8 g** |

**Più successiva titolazione in base alle istruzioni

Per pazienti che hanno precedentemente assunto chelanti del fosfato (sevelamer cloridrato o a base di calcio), la somministrazione di Renvela deve avvenire grammo per grammo, con monitoraggio dei livelli di fosfatemia a garanzia di dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

*Adulti

Per i pazienti adulti si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi di 0,8 g tre volte al giorno (2,4 g/giorno) ogni 2-4 settimane, fino a raggiungere un livello accettabile di fosforo sierico, con successivo regolare monitoraggio.

Nella pratica clinica, il trattamento sarà continuo, in base all'esigenza di controllare i livelli di fosfatemia; la dose per adulti prevista sarà in media circa 6 g al giorno.

** Bambini e adolescenti (> 6 anni di età e superficie corporea (BSA) > 0,75 m²)

Per i pazienti pediatrici, si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi sulla base della BSA del paziente, tre volte al giorno ogni 2-4 settimane fino a raggiungere un livello di fosfatemia accettabile, con successivo monitoraggio regolare.

Dosaggio pediatrico in base alla superficie corporea (BSA) (m²)

| BSA (m ²) | Dose di partenza | Incrementi/decrementi titolati |
|-----------------------|---------------------------|--|
| >0,75 a <1,2 | 0,8 g - 3 volte al giorno | Titolare con incrementi/decrementi di 0,4g 3 volte al giorno |
| ≥1,2 | 1,6 g - 3 volte al giorno | Titolare con incrementi/decrementi di 0,8g 3 volte al giorno |

I pazienti che assumono Renvela devono attenersi alle diete prescritte.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state stabilite in bambini di età inferiore a 6 anni o nei bambini con una superficie corporea (BSA) inferiore a 0,75 m².

Per i pazienti pediatrici con una superficie corporea (BSA) <1,2 m², è necessario somministrare la sospensione orale, poiché le formulazioni in compresse non sono state testate in questa popolazione e pertanto non sono adatte per questa popolazione.

Modo di somministrazione:

Uso orale.

Ogni bustina di 1.6 g di polvere deve essere dispersa in 40 ml di acqua prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6). La sospensione deve essere ingerita entro 30 minuti dalla preparazione. Renvela deve essere assunto con il cibo e non a stomaco vuoto.

Per ottenere la dose corretta, una bustina da 1,6 g di Renvela polvere può essere suddivisa. La polvere di Renvela può essere misurata per volume (ml) usando un misurino o un cucchiaino dosatore. Ulteriori istruzioni sono dettagliate nel foglio illustrativo per i pazienti.

| Dose (g) di Sevelamer carbonato | Volume (ml) |
|---------------------------------|-------------|
| 0,4 g (400 mg) | 1,0 ml |

| | |
|-----------------|--------|
| 0,8 g (800 mg) | 2,0 ml |
| 1,2 g (1200 mg) | 3,0 ml |
| 1,6 g (1600 mg) | 4,0 ml |

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipofosfatemia
- Occlusione intestinale

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state stabilite nei pazienti adulti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico <1,78 mmol/l. Pertanto, attualmente Renvela non è raccomandato per l'uso in questi pazienti.

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state determinate nei pazienti affetti dai disordini seguenti:

- disfagia
- disturbi della deglutizione
- gravi disordini della motilità gastrointestinale compresa gastroparesi grave o non trattata, ritenzione di contenuto gastrico e anomalie o irregolarità della motilità intestinale
- malattia infiammatoria intestinale attiva
- chirurgia maggiore sul tratto gastrointestinale.

Pertanto, si deve procedere con cautela nell'uso di Renvela in questi pazienti.

Occlusione intestinale e ileo/subileo

In casi molto rari, nei pazienti sono stati osservati occlusione intestinale e ileo/subileo durante il trattamento con sevelamer cloridrato (capsule/comprese), che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato. La stipsi può rappresentare un prodromo. I pazienti che soffrono di stipsi devono essere monitorati attentamente durante il trattamento con Renvela. Il trattamento con Renvela deve essere rivalutato in caso di pazienti che sviluppano grave stipsi o altri sintomi gastrointestinali gravi.

Vitamine liposolubili

I pazienti affetti da CKD (malattia renale cronica) possono manifestare una carenza di vitamine liposolubili A, D, E e K, a seconda della dieta e della gravità della patologia. Non è possibile escludere che Renvela possa legarsi alle vitamine liposolubili contenute negli alimenti ingeriti. Nei pazienti che assumono sevelamer ma nessun integratore vitaminico, si devono valutare a intervalli regolari i livelli sierici di vitamina A, D, E e K. In caso di necessità, somministrare integratori vitaminici. Per i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi sono raccomandati integratori di vitamina D (circa 400 UI di vitamina D nativa al giorno), parte di un preparato multivitaminico da assumere lontano dalla dose di Renvela. Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, è raccomandato un monitoraggio supplementare di vitamine liposolubili e di acido folico, poiché in uno studio clinico su questi pazienti i livelli di vitamina A, D, E e K non sono stati misurati.

Carenza di folato

Attualmente vi sono dati insufficienti per escludere la possibilità di carenza di folato durante il trattamento a lungo termine con Renvela.

Ipocalcemia/ipercalcemia

I pazienti con CKD possono sviluppare ipocalcemia o ipercalcemia. Renvela non contiene calcio. Di conseguenza, si devono monitorare a intervalli regolari i livelli di calcemia e somministrare un integratore di calcio elementare, se necessario.

Acidosi metabolica

I pazienti con malattia renale cronica sono predisposti all'acidosi metabolica. Nell'ambito della buona pratica clinica, si raccomanda pertanto il monitoraggio dei livelli di bicarbonato sierico.

Peritonite

I pazienti dializzati sono soggetti a taluni rischi di infezione insiti nella specifica modalità di dialisi. La peritonite è una complicanza nota nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, e in uno studio clinico su sevelamer cloridrato è stato riferito un maggior numero di casi di peritonite nel gruppo di sevelamer rispetto al gruppo di controllo. I pazienti che ricevono dialisi peritoneale devono essere seguiti attentamente, a garanzia dell'uso di una corretta tecnica asettica e della tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

Difficoltà di deglutizione e soffocamento

Sono state riportate raramente difficoltà di deglutizione delle compresse di Renvela. Molti di questi casi riguardavano pazienti con condizioni di comorbidità, tra cui disturbi della deglutizione o anomalie esofagee. Pertanto si deve usare cautela quando Renvela viene somministrato a pazienti con disfagia. Per i pazienti con anamnesi di disfagia si deve utilizzare Renvela in polvere per sospensione orale.

Ipotiroidismo

È raccomandato un più attento monitoraggio dei pazienti affetti da ipotiroidismo ai quali vengano somministrati in concomitanza sevelamer carbonato e levotiroxina (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento cronico a lungo termine

Da uno studio clinico della durata di un anno non è emersa evidenza di accumulo di sevelamer. Tuttavia, non è possibile escludere del tutto il potenziale assorbimento e accumulo di sevelamer nel trattamento cronico a lungo termine (> un anno) (vedere paragrafo 5.2).

Iperparatiroidismo

Renvela non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Patologie gastrointestinali infiammatorie

Casi di gravi patologie infiammatorie di diverse parti del tratto gastrointestinale (comprese gravi complicanze come sanguinamento, perforazioni, ulcere, necrosi, colite, ...) associati alla presenza di cristalli di sevelamer sono stati riportati in letteratura. Tuttavia, non è stata dimostrata la causalità dei cristalli di sevelamer per l'insorgenza di tali patologie. Il trattamento con sevelamer carbonato deve essere rivalutato in pazienti che sviluppano gravi sintomi gastrointestinali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Non sono stati effettuati studi di interazione nei pazienti dializzati.

Ciprofloxacina

Negli studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di Renvela, ha ridotto la biodisponibilità di ciprofloxacina di circa 50% con la somministrazione simultanea di sevelamer cloridrato, nell'ambito di uno studio monodose. Di conseguenza, Renvela non deve essere assunto contemporaneamente a ciprofloxacina.

Ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus in pazienti trapiantati

Ridotti livelli di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus sono stati riferiti nei pazienti sottoposti a trapianto, con somministrazione concomitante di sevelamer cloridrato, senza sequele cliniche (per esempio rigetto del trapianto). Non è possibile escludere interazioni, pertanto si deve considerare l'attento monitoraggio delle concentrazioni ematiche di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus durante l'uso dell'associazione e dopo la sua sospensione.

Levotiroxina

Casi molto rari di ipotiroidismo sono stati riportati nei pazienti con somministrazione concomitante di sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, e levotiroxina. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di ormone tireostimolante (TSH) nei pazienti che ricevono sevelamer carbonato e levotiroxina.

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

I pazienti che assumono antiaritmici per il controllo delle aritmie e anticonvulsivanti per il controllo di disordini convulsivi sono stati esclusi dagli studi clinici. Si deve usare cautela al momento di prescrivere Renvela ai pazienti che assumono anche questi medicinali.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

In studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non ha avuto effetti sulla biodisponibilità di digossina, warfarin, enalapril o metoprololo.

Inibitori di pompa protonica

Durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi molto rari di aumento dei livelli di fosfato in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori di pompa protonica e sevelamer carbonato.

Biodisponibilità

Renvela non è una sostanza che viene assorbita e può influire sulla biodisponibilità di altri medicinali. Al momento di somministrare qualunque medicinale, laddove un'eventuale riduzione della biodisponibilità possa avere un effetto clinicamente significativo sulla sicurezza o sull'efficacia, il medicinale deve essere somministrato almeno un'ora prima, o almeno tre ore dopo, l'assunzione di Renvela. In alternativa, il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sevelamer in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva con la somministrazione di sevelamer a dosi elevate nei ratti (vedere paragrafo 5.3). È stato inoltre dimostrato che sevelamer riduce l'assorbimento di numerose vitamine, compreso l'acido folico (vedere paragrafo 4.4 e 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Renvela deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta analisi del rapporto rischio/beneficio sia per la madre che per il feto.

Allattamento

Non è noto se sevelamer/metaboliti siano escreti nel latte materno umano. Il fatto che sevelamer non venga assorbito rende improbabile la sua escrezione nel latte materno. La decisione di proseguire/interrompere l'allattamento o proseguire/interrompere la terapia con Renvela deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con Renvela per la donna.

Fertilità

Non vi sono dati riguardanti l'effetto di sevelamer sulla fertilità nell'uomo. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato che sevelamer non altera la fertilità in ratti maschi e femmine a esposizioni di dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 13 g/die in base al confronto dell'area di superficie corporea relativa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sevelamer non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 5\%$ dei pazienti) rientravano tutte nella classe delle patologie gastrointestinali secondo la classificazione per sistema e per organi. Gran parte di tali reazioni avverse è stata di intensità da lieve a moderata.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di sevelamer (sia come sali di carbonato che come cloridrato) è stata esaminata in numerosi studi clinici su un totale di 969 pazienti sottoposti ad emodialisi, con trattamenti della durata di 4 – 50 settimane (724 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 245 con sevelamer carbonato), 97 pazienti sottoposti a dialisi peritoneale con trattamento della durata di 12 settimane (tutti trattati con sevelamer cloridrato) e 128 pazienti con CKD non dializzati, in trattamento per 8 – 12 settimane (trattamento di 79 pazienti con sevelamer cloridrato e 49 con sevelamer carbonato).

Le reazioni avverse, che si sono verificate durante gli studi clinici o che sono state spontaneamente riportate dall'esperienza di post-marketing, sono elencate per frequenza nella tabella che segue. La frequenza delle segnalazioni è classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Molto comuni | Comuni | Molto rari | Non nota |
|---|--|---|------------------|--|
| Disturbi del sistema immunitario | | | Ipersensibilità* | |
| Patologie gastrointestinali | Nausea, vomito, dolore addominale alto, stipsi | Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore addominale | | Ostruzione intestinale, ileo/subileo, perforazione intestinale |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | | Prurito, eruzione cutanea |

*esperienza post-marketing

Popolazione pediatrica

In generale, il profilo di sicurezza per i bambini e adolescenti (6-18 anni) è simile al profilo di sicurezza per gli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, è stato somministrato a volontari sani a dosi fino a 14 grammi/giorno per otto giorni, in assenza di effetti indesiderati. Nei pazienti con CKD, la dose giornaliera massima studiata era in media 14,4 grammi di sevelamer carbonato in una singola dose giornaliera.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Trattamento dell'iperfosfatemia. Codice ATC: V03A E02.

Renvela contiene sevelamer, un polimero reticolato non assorbibile, chelante del fosfato e privo di metallo o calcio. Sevelamer contiene ammine multiple separate attraverso un carbonio dalla struttura centrale del polimero, che diventa protonato nello stomaco. Queste ammine protonate legano ioni carichi negativamente, come il fosfato dietetico, in sede intestinale. Legando il fosfato nel tratto intestinale e riducendone l'assorbimento, sevelamer riduce la concentrazione sierica di fosforo. Durante la somministrazione di chelanti del fosfato è sempre necessario un regolare monitoraggio dei livelli di fosfatemia.

In due studi clinici randomizzati, in crossover, sevelamer carbonato, sia nella formulazione in compresse che in polvere, si è dimostrato equivalente dal punto di vista terapeutico a sevelamer cloridrato, se somministrato tre volte al giorno, e pertanto efficace nel controllare la fosfatemia in pazienti con CKD sottoposti ad emodialisi.

Il primo studio ha dimostrato che l'assunzione di sevelamer carbonato tre volte/die era equivalente a sevelamer cloridrato compresse tre volte/die, in 79 pazienti emodializzati trattati nell'arco di due periodi di terapia randomizzata di 8 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,5 \pm 0,3$ mmol/l sia per sevelamer carbonato che per sevelamer cloridrato). Il secondo studio ha dimostrato equivalenza fra sevelamer carbonato polvere, somministrato tre volte al giorno, e sevelamer cloridrato compresse somministrato tre volte al giorno a 31 pazienti emodializzati affetti da iperfosfatemia (definita come livelli sierici di fosfato $\geq 1,78$ mmol/l), nell'arco di due periodi di trattamenti randomizzati di 4 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,6 \pm 0,5$ mmol/l per sevelamer carbonato polvere, e $1,7 \pm 0,4$ mmol/l per sevelamer cloridrato compresse).

Negli studi clinici su pazienti emodializzati, da solo sevelamer non ha evidenziato un effetto coerente e clinicamente significativo sui livelli sierici di ormone paratiroideo intatto (iPTH). In uno studio di 12 settimane su pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, tuttavia, sono state osservate riduzioni di iPTH analoghe a quelle per i pazienti che ricevevano calcio acetato. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere calcio come integratori, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Il legame di sevelamer agli acidi biliari *in vitro* e *in vivo* è stato dimostrato in modelli animali. Il legame degli acidi biliari mediante resine a scambio ionico è un metodo comprovato per ridurre il colesterolo ematico. In studi clinici su sevelamer, sia il colesterolo medio totale che il colesterolo LDL sono calati del 15-39%. La riduzione del colesterolo è stata osservata dopo 2 settimane di trattamento e viene mantenuta con il trattamento a lungo termine. I trigliceridi, il colesterolo HDL e l'albumina non hanno subito variazioni in seguito al trattamento con sevelamer.

Poiché sevelamer lega gli acidi biliari, potrebbe interferire con l'assorbimento di vitamine liposolubili come la vitamina A, D, E e K.

Sevelamer non contiene calcio e riduce l'incidenza degli episodi di ipercalcemia, rispetto ai pazienti che assumono solo chelanti del fosfato a base di calcio. È stato dimostrato il mantenimento degli effetti di sevelamer su fosforo e calcio per tutta la durata di uno studio con follow-up di un anno. Queste informazioni sono state ottenute da studi nei quali è stato usato sevelamer cloridrato.

La sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato nei pazienti pediatrici iperfosfatemici con malattia renale cronica (CKD) è stata valutata in uno studio multicentrico con un periodo di 2 settimane a dose fissa (FDP), randomizzato, controllato con placebo seguito da un periodo di 6 mesi a braccio singolo, in aperto, a dose titolata (DTP). Un totale di 101 pazienti (di età compresa tra 6 e 18 anni, con un intervallo di BSA da 0,8 m² a 2,4 m²) sono stati randomizzati nello studio. Quarantanove (49) pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato e 51 hanno ricevuto placebo durante il periodo FDP di 2 settimane. Successivamente tutti i

pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato per il periodo DTP di 26 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario, cioè sevelamer carbonato ha ridotto il fosforo sierico con una differenza media LS di -0,90 mg/dL rispetto al placebo ed endpoint secondari di efficacia. Nei pazienti pediatrici con iperfosfatemia secondaria a CKD, sevelamer carbonato ha ridotto significativamente i livelli di fosforo sierico rispetto al placebo durante un FDP di 2 settimane. La risposta al trattamento è stata mantenuta nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto sevelamer carbonato durante il periodo DTP di 6 mesi in aperto. Il 27% dei pazienti pediatrici ha raggiunto il livello di fosforo sierico appropriato alla loro età alla fine del trattamento. Questi valori sono stati del 23% e del 15% nel sottogruppo dei pazienti rispettivamente in emodialisi e dialisi peritoneale. La risposta al trattamento durante il periodo FDP di 2 settimane non è stata influenzata dalla superficie corporea (BSA), mentre al contrario nessuna risposta al trattamento è stata osservata nei pazienti pediatrici con livelli di fosforo definiti < 7,0 mg/dL. La maggior parte degli eventi avversi, riportati come correlati o possibilmente correlati a sevelamer carbonato, erano di natura gastrointestinale. Non sono stati identificati nuovi rischi o segnali di sicurezza con l'uso del sevelamer carbonato durante lo studio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su sevelamer carbonato. Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non è assorbito dal tratto gastrointestinale, come confermato da uno studio di assorbimento su volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici su sevelamer non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

Sono stati effettuati studi di carcinogenicità con sevelamer cloridrato orale nei topi (dosi fino a 9 g/kg/die) e nei ratti (0,3, 1 o 3 g/kg/die). Vi era un'aumentata incidenza di papilloma cellulare transitorio della vescica urinaria nei ratti maschi, nel gruppo a dose elevata (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 14,4 g). Non vi è stato alcun aumento nell'incidenza di tumori nei topi (dose umana equivalente tripla rispetto alla dose massima negli studi clinici).

In un test citogenetico *in vitro* sui mammiferi, con attivazione metabolica, sevelamer cloridrato ha causato un aumento statisticamente significativo del numero di aberrazioni cromosomiche strutturali. Sevelamer cloridrato non si è rivelato mutageno nel saggio di mutazione batterica di Ames.

Nei ratti e nei cani, sevelamer ha ridotto l'assorbimento delle vitamine liposolubili D, E e K (fattori di coagulazione) e dell'acido folico.

Deficit dell'ossificazione scheletrica sono stati osservati in varie localizzazioni nei feti delle femmine dei ratti che hanno ricevuto sevelamer alle dosi intermedie ed elevate (dose umana equivalente inferiore alla dose massima negli studi clinici di 14,4 g). Questi effetti possono essere secondari alla deplezione di vitamina D.

Nelle femmine gravide dei conigli che hanno ricevuto dosi orali di sevelamer cloridrato con l'alimentazione tramite sonda gastrica in fase di organogenesi vi è stato un aumento dei casi di riassorbimento precoce nel gruppo delle dosi elevate (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici).

Sevelamer cloridrato non ha compromesso la fertilità maschile o femminile nei ratti, all'interno di uno studio di somministrazione con la dieta nel quale le femmine sono state trattate da 14 giorni prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, e i maschi per 28 giorni prima dell'accoppiamento. La dose massima in questo particolare studio era 4,5 g/kg/die (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 13 g/die, in base al confronto dell'area di superficie corporea relativa).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico alginato
Aroma di crema agli agrumi
Sodio cloruro
Sucralosio
Ossido di ferro giallo(E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina in copolimero acido etilenico, poliestere, polietilene a bassa densità e laminato di alluminio, con chiusura termica. Ogni bustina contiene 1,6 g di sevelamer carbonato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere deve essere dispersa in 40 ml di acqua per ogni bustina, prima della somministrazione. La polvere per sospensione è di color giallo pallido e ha un aroma agli agrumi.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/004
EU/1/09/521/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 2009

Data del rinnovo più recente: 21 marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Renvela 2,4 g polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 2,4 g di sevelamer carbonato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere di color giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

Renvela è inoltre indicato nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/l.

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti pediatrici (> 6 anni di età e superficie corporea (BSA) $> 0,75$ m²) con malattia renale cronica.

Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Dose iniziale

Adulti

La dose iniziale di sevelamer carbonato raccomandata negli adulti è 2,4 g o 4,8 g al giorno, sulla base delle esigenze cliniche e dei livelli di fosforo sierico. Renvela polvere per sospensione orale deve essere assunto tre volte al giorno, con i pasti.

| Livello di fosforo sierico nei pazienti | Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato da assumere con 3 pasti al giorno |
|---|--|
| 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* |

*Più successiva titolazione in base alle istruzioni

Bambini/adolescenti (> 6 anni di età e superficie corporea (BSA) $> 0,75$ m²)

La dose iniziale di sevelamer carbonato raccomandata nei bambini è compresa tra 2,4 g e 4,8 g al giorno sulla base de tipo di superficie corporea del paziente (BSA). Renvela deve essere assunto tre volte al giorno con pasti o spuntini.

| BSA (m ²) | Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato da assumere con 3 pasti al giorno |
|-----------------------|--|
| >0,75 a <1,2 | 2,4 g** |
| >1,2 | 4,8 g** |

**Più successiva titolazione in base alle istruzioni

Per pazienti che hanno precedentemente assunto chelanti del fosfato (sevelamer cloridrato o a base di calcio), la somministrazione di Renvela deve avvenire grammo per grammo, con monitoraggio dei livelli di fosfatemia a garanzia di dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

*Adulti

Per i pazienti adulti, si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi di 0,8 g tre volte al giorno (2,4 g/giorno) ogni 2-4 settimane, fino a raggiungere un livello accettabile di fosforo sierico, con successivo regolare monitoraggio.

Nella pratica clinica, il trattamento sarà continuo, in base alle esigenze di controllare i livelli di fosfatemia; la dose prevista negli adulti sarà in media circa 6 g al giorno.

** Bambini e adolescenti (> 6 anni di età e superficie corporea (BSA) > 0,75 m²)

Per i pazienti pediatrici, si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi sulla base della BSA del paziente, tre volte al giorno ogni 2-4 settimane fino a raggiungere un livello di fosfatemia accettabile, con successivo monitoraggio regolare.

Dosaggio pediatrico basato sulla area superficiale corporea (BSA) (m²)

| BSA (m ²) | Dose di partenza | Incrementi/decrementi titolati |
|-----------------------|---------------------------|--|
| >0,75 a <1,2 | 0,8 g - 3 volte al giorno | Titolare con incrementi/decrementi di 0,4g 3 volte al giorno |
| ≥1,2 | 1,6 g - 3 volte al giorno | Titolare con incrementi/decrementi di 0,8g 3 volte al giorno |

I pazienti che assumono Renvela devono attenersi alle diete prescritte.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state stabilite in bambini di età inferiore a 6 anni o nei bambini con una superficie corporea (BSA) inferiore a 0,75 m².

Per i pazienti pediatrici con una BSA < 1,2 m², è necessario somministrare la sospensione orale, poiché le formulazioni in compresse non sono state testate in questa popolazione e pertanto non sono adatte per questa popolazione.

Modo di somministrazione

Uso orale

Ogni bustina di 2.4 g di polvere deve essere dispersa in 60 ml di acqua, prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6). La sospensione deve essere ingerita entro 30 minuti dalla preparazione. Renvela deve essere assunto con il cibo e non a stomaco vuoto.

Per ottenere la dose corretta, una bustina da 2,4 g di Renvela polvere può essere suddivisa. La polvere di Renvela può essere misurata per volume (ml) usando un misurino o un cucchiaino dosatore. Ulteriori istruzioni sono dettagliate nel foglio illustrativo per i pazienti.

| Dose (g) di Sevelamer carbonato | Volume (ml) |
|---------------------------------|-------------|
|---------------------------------|-------------|

| | |
|-----------------|--------|
| 0,4 g (400 mg) | 1,0 ml |
| 0,8 g (800 mg) | 2,0 ml |
| 1,2 g (1200 mg) | 3,0 ml |
| 1,6 g (1600 mg) | 4,0 ml |

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipofosfatemia
- Occlusione intestinale

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state stabilite nei pazienti adulti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico < 1,78 mmol/l. Pertanto, attualmente Renvela non è raccomandato per l'uso in questi pazienti.

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state determinate nei pazienti affetti dai disordini seguenti:

- disfagia
- disturbi della deglutizione
- gravi disordini della motilità gastrointestinale compresa gastroparesi grave o non trattata, ritenzione di contenuto gastrico e anomalie o irregolarità della motilità intestinale
- malattia infiammatoria intestinale attiva
- chirurgia maggiore sul tratto gastrointestinale.

Pertanto, si deve procedere con cautela nell'uso di Renvela in questi pazienti.

Occlusione intestinale e ileo/subileo

In casi molto rari, nei pazienti sono stati osservati occlusione intestinale e ileo/subileo durante il trattamento con sevelamer cloridrato (capsule/comprese), che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato. La stipsi può rappresentare un prodromo. I pazienti che soffrono di stipsi devono essere monitorati attentamente durante il trattamento con Renvela. Il trattamento con Renvela deve essere rivalutato in caso di pazienti che sviluppano grave stipsi o altri sintomi gastrointestinali gravi.

Vitamine liposolubili

I pazienti affetti da CKD (malattia renale cronica) possono manifestare una carenza di vitamine liposolubili A, D, E e K, a seconda della dieta e della gravità della patologia. Non è possibile escludere che Renvela possa legarsi alle vitamine liposolubili contenute negli alimenti ingeriti. Nei pazienti che assumono sevelamer ma nessun integratore vitaminico, si devono valutare a intervalli regolari i livelli sierici di vitamina A, D, E e K. In caso di necessità, somministrare integratori vitaminici. Per i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi sono raccomandati integratori di vitamina D (circa 400 UI di vitamina D nativa al giorno), parte di un preparato multivitaminico da assumere lontano dalla dose di Renvela. Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, è raccomandato un monitoraggio supplementare di vitamine liposolubili e di acido folico, poiché in uno studio clinico su questi pazienti i livelli di vitamina A, D, E e K non sono stati misurati.

Carenza di folato

Attualmente vi sono dati insufficienti per escludere la possibilità di carenza di folato durante il trattamento a lungo termine con Renvela.

Ipocalcemia/ipercalcemia

I pazienti con CKD possono sviluppare ipocalcemia o ipercalcemia. Renvela non contiene calcio. Di conseguenza, monitorare a intervalli regolari i livelli di calcemia e somministrare un integratore di calcio elementare, se necessario.

Acidosi metabolica

I pazienti con malattia renale cronica sono predisposti all'acidosi metabolica. Nell'ambito della buona pratica clinica, si raccomanda pertanto il monitoraggio dei livelli di bicarbonato sierico.

Peritonite

I pazienti dializzati sono soggetti a taluni rischi di infezione insiti nella specifica modalità di dialisi. La peritonite è una complicanza nota nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, e in uno studio clinico su sevelamer cloridrato è stato riferito un maggior numero di casi di peritonite nel gruppo di sevelamer rispetto al gruppo di controllo. I pazienti che ricevono dialisi peritoneale devono essere seguiti attentamente, a garanzia dell'uso di una corretta tecnica asettica e della tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

Difficoltà di deglutizione e soffocamento

Sono state riportate raramente difficoltà di deglutizione delle compresse di Renvela. Molti di questi casi riguardavano pazienti con condizioni di comorbidità, tra cui disturbi della deglutizione o anomalie esofagee. Pertanto si deve usare cautela quando Renvela viene somministrato a pazienti con disfagia. Per i pazienti con anamnesi di disfagia si deve utilizzare Renvela in polvere per sospensione orale.

Ipotiroidismo

È raccomandato un più attento monitoraggio dei pazienti affetti da ipotiroidismo ai quali vengano somministrati in concomitanza sevelamer carbonato e levotiroxina (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento cronico a lungo termine

Da uno studio clinico della durata di un anno non è emersa evidenza di accumulo di sevelamer. Tuttavia, non è possibile escludere del tutto il potenziale assorbimento e accumulo di sevelamer nel trattamento cronico a lungo termine (> un anno) (vedere paragrafo 5.2).

Iperparatiroidismo

Renvela non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Patologie gastrointestinali infiammatorie

Casi di gravi patologie infiammatorie di diverse parti del tratto gastrointestinale (comprese gravi complicanze come sanguinamento, perforazioni, ulcere, necrosi, colite, ...) associati alla presenza di cristalli di sevelamer sono stati riportati in letteratura. Tuttavia, non è stata dimostrata la causalità dei cristalli di sevelamer per l'insorgenza di tali patologie. Il trattamento con sevelamer carbonato deve essere rivalutato in pazienti che sviluppano gravi sintomi gastrointestinali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Non sono stati effettuati studi di interazione nei pazienti dializzati.

Ciprofloxacina

Negli studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di Renvela, ha ridotto la biodisponibilità di ciprofloxacina di circa 50% con la somministrazione simultanea di sevelamer cloridrato, nell'ambito di uno studio monodose. Di conseguenza, Renvela non deve essere assunto contemporaneamente a ciprofloxacina.

Ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus in pazienti trapiantati

Ridotti livelli di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus sono stati riferiti nei pazienti sottoposti a trapianto, con somministrazione concomitante di sevelamer cloridrato, senza sequele cliniche (per esempio rigetto del trapianto). Non è possibile escludere interazioni, pertanto si deve considerare l'attento monitoraggio delle concentrazioni ematiche di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus durante l'uso dell'associazione e dopo la sua sospensione.

Levotiroxina

Casi molto rari di ipotiroidismo sono stati riportati nei pazienti con somministrazione concomitante di sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, e levotiroxina. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di ormone tireostimolante (TSH) nei pazienti che ricevono sevelamer carbonato e levotiroxina.

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

I pazienti che assumono antiaritmici per il controllo delle aritmie e anticonvulsivanti per il controllo di disordini convulsivi sono stati esclusi dagli studi clinici. Si deve usare cautela nel prescrivere Renvela ai pazienti che assumono anche questi medicinali.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

In studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non ha avuto effetti sulla biodisponibilità di digossina, warfarin, enalapril o metoprololo.

Inibitori di pompa protonica

Durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi molto rari di aumento dei livelli di fosfato in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori di pompa protonica e sevelamer carbonato.

Biodisponibilità

Renvela non è assorbito e può influire sulla biodisponibilità di altri medicinali. Al momento di somministrare qualunque medicinale, laddove un eventuale riduzione della biodisponibilità possa avere un effetto clinicamente significativo sulla sicurezza o sull'efficacia, il medicinale deve essere somministrato almeno un'ora prima, o almeno tre ore dopo, l'assunzione di Renvela. In alternativa, il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sevelamer in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva con la somministrazione di sevelamer a dosi elevate nei ratti (vedere paragrafo 5.3). È stato inoltre dimostrato che sevelamer riduce l'assorbimento di numerose vitamine, compreso l'acido folico (vedere paragrafo 4.4 e 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Renvela deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta analisi del rapporto rischio/beneficio sia per la madre che per il feto.

Allattamento

Non è noto se sevelamer/metaboliti siano escreti nel latte materno umano. Il fatto che sevelamer non venga assorbito rende improbabile la sua escrezione nel latte materno. La decisione di proseguire/interrompere l'allattamento o proseguire/interrompere la terapia con Renvela deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con Renvela per la donna.

Fertilità

Non vi sono dati riguardanti l'effetto di sevelamer sulla fertilità nell'uomo. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato che sevelamer non altera la fertilità in ratti maschi e femmine a esposizioni di dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 13 g/die in base al confronto dell'area di superficie corporea relativa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sevelamer non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 5\%$ dei pazienti) rientravano tutte nella classe delle patologie gastrointestinali secondo la classificazione per sistema e per organi. Gran parte di tali reazioni avverse è stata di intensità da lieve a moderata.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di sevelamer (sia come sali di carbonato che come cloridrato) è stata esaminata in numerosi studi clinici su un totale di 969 pazienti sottoposti ad emodialisi, con trattamenti della durata di 4 – 50 settimane (724 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 245 con sevelamer carbonato), 97 pazienti sottoposti a dialisi peritoneale con trattamento della durata di 12 settimane (tutti trattati con sevelamer cloridrato) e 128 pazienti con CKD non dializzati, in trattamento per 8 – 12 settimane (trattamento di 79 pazienti con sevelamer cloridrato e 49 con sevelamer carbonato).

Le reazioni avverse, che si sono verificate durante gli studi clinici o che sono state spontaneamente riportate dall'esperienza di post-marketing, sono elencate per frequenza nella tabella che segue. La frequenza delle segnalazioni è classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Molto comuni | Comuni | Molto rari | Non nota |
|---|--|---|------------------|--|
| Disturbi del sistema immunitario | | | Ipersensibilità* | |
| Patologie gastrointestinali | Nausea, vomito, dolore addominale alto, stipsi | Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore addominale | | Ostruzione intestinale, ileo/subileo, perforazione intestinale |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | | Prurito, eruzione cutanea |

*esperienza post-marketing

Popolazione pediatrica

In generale, il profilo di sicurezza per i bambini e adolescenti (6-18 anni) è simile al profilo di sicurezza per gli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, è stato somministrato a volontari sani a dosi fino a 14 grammi/giorno per otto giorni, in assenza di effetti indesiderati. Nei pazienti con CKD, la dose giornaliera massima studiata era in media 14,4 grammi di sevelamer carbonato in una singola dose giornaliera.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Trattamento dell'iperfosfatemia. Codice ATC: V03A E02.

Renvela contiene sevelamer, un polimero reticolato non assorbibile, chelante del fosfato e privo di metallo o calcio. Sevelamer contiene ammine multiple separate attraverso un carbonio dalla struttura centrale del polimero, che diventa protonato nello stomaco. Queste ammine protonate legano ioni carichi negativamente, come il fosfato dietetico, in sede intestinale. Legando il fosfato nel tratto intestinale e riducendone l'assorbimento, sevelamer riduce la concentrazione sierica di fosforo. Durante la somministrazione di chelanti del fosfato è sempre necessario un regolare monitoraggio dei livelli di fosfatemia.

In due studi clinici randomizzati, in crossover, sevelamer carbonato, sia nella formulazione in compresse che in polvere, si è dimostrato equivalente dal punto di vista terapeutico a sevelamer cloridrato, se somministrato tre volte al giorno, e pertanto efficace nel controllare la fosfatemia in pazienti con CKD sottoposti ad emodialisi.

Il primo studio ha dimostrato che l'assunzione di sevelamer carbonato tre volte/die era equivalente a sevelamer cloridrato compresse tre volte/die, in 79 pazienti emodializzati trattati nell'arco di due periodi di terapia randomizzata di 8 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,5 \pm 0,3$ mmol/l sia per sevelamer carbonato che per sevelamer cloridrato). Il secondo studio ha dimostrato equivalenza fra sevelamer carbonato polvere, somministrato tre volte al giorno, e sevelamer cloridrato compresse somministrato tre volte al giorno a 31 pazienti emodializzati affetti da iperfosfatemia (definita come livelli sierici di fosfato $\geq 1,78$ mmol/l), nell'arco di due periodi di trattamenti randomizzati di 4 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,6 \pm 0,5$ mmol/l per sevelamer carbonato polvere, e $1,7 \pm 0,4$ mmol/l per sevelamer cloridrato compresse).

Negli studi clinici su pazienti emodializzati, da solo sevelamer non ha evidenziato un effetto coerente e clinicamente significativo sui livelli sierici di ormone paratiroideo intatto (iPTH). In uno studio di 12 settimane su pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, tuttavia, sono state osservate riduzioni di iPTH analoghe a quelle per i pazienti che ricevevano calcio acetato. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere calcio come integratori, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Il legame di sevelamer agli acidi biliari *in vitro* e *in vivo* è stato dimostrato in modelli animali. Il legame degli acidi biliari mediante resine a scambio ionico è un metodo comprovato per ridurre il colesterolo ematico. In studi clinici su sevelamer, sia il colesterolo medio totale che il colesterolo LDL sono calati del 15-39%. La riduzione del colesterolo è stata osservata dopo 2 settimane di trattamento e viene mantenuta con il trattamento a lungo termine. I trigliceridi, il colesterolo HDL e l'albumina non hanno subito variazioni in seguito al trattamento con sevelamer.

Poiché sevelamer lega gli acidi biliari, potrebbe interferire con l'assorbimento di vitamine liposolubili come la vitamina A, D, E e K.

Sevelamer non contiene calcio e riduce l'incidenza degli episodi di ipercalcemia, rispetto ai pazienti che assumono solo chelanti del fosfato a base di calcio. È stato dimostrato il mantenimento degli effetti di sevelamer su fosforo e calcio per tutta la durata di uno studio con follow-up di un anno. Queste informazioni sono state ottenute da studi nei quali è stato usato sevelamer cloridrato.

La sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato nei pazienti pediatrici iperfosfatemici con malattia renale cronica (CKD) è stata valutata in uno studio multicentrico con un periodo di 2 settimane a dose fissa (FDP), randomizzato, controllato con placebo seguito da un periodo di 6 mesi a braccio singolo, in aperto, a dose titolata (DTP). Un totale di 101 pazienti (di età compresa tra 6 e 18 anni, con un intervallo di BSA da 0,8 m² a 2,4 m²) sono stati randomizzati nello studio. Quarantanove (49) pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato e 51 hanno ricevuto placebo durante il periodo FDP di 2 settimane. Successivamente tutti i

pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato per il periodo DTP di 26 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario, cioè sevelamer carbonato ha ridotto il fosforo sierico con una differenza media LS di -0,90 mg/dL rispetto al placebo ed endpoint secondari di efficacia. Nei pazienti pediatrici con iperfosfemia secondaria a CKD, sevelamer carbonato ha ridotto significativamente i livelli di fosforo sierico rispetto al placebo durante un FDP di 2 settimane. La risposta al trattamento è stata mantenuta nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto sevelamer carbonato durante il periodo DTP di 6 mesi in aperto. Il 27% dei pazienti pediatrici ha raggiunto il livello di fosforo sierico appropriato alla loro età alla fine del trattamento. Questi valori sono stati del 23% e del 15% nel sottogruppo dei pazienti rispettivamente in emodialisi e dialisi peritoneale. La risposta al trattamento durante il periodo FDP di 2 settimane non è stata influenzata dalla superficie corporea (BSA), mentre al contrario nessuna risposta al trattamento è stata osservata nei pazienti pediatrici con livelli di fosforo definiti < 7,0 mg/dL. La maggior parte degli eventi avversi, riportati come correlati o possibilmente correlati a sevelamer carbonato, erano di natura gastrointestinale. Non sono stati identificati nuovi rischi o segnali di sicurezza con l'uso del sevelamer carbonato durante lo studio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su sevelamer carbonato. Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non è assorbito dal tratto gastrointestinale, come confermato da uno studio di assorbimento su volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici su sevelamer non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

Sono stati effettuati studi di carcinogenicità con sevelamer cloridrato orale nei topi (dosi fino a 9 g/kg/die) e nei ratti (0,3, 1 o 3 g/kg/die). Vi era un'aumentata incidenza di papilloma cellulare transitorio della vescica urinaria nei ratti maschi, nel gruppo trattato con la dose elevata (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 14,4 g). Non vi è stato alcun aumento nell'incidenza di tumori nei topi (dose umana equivalente tripla rispetto alla dose massima negli studi clinici).

In un test citogenetico *in vitro* sui mammiferi, con attivazione metabolica, sevelamer cloridrato ha causato un aumento statisticamente significativo del numero di aberrazioni cromosomiche strutturali. Sevelamer cloridrato non si è rivelato mutageno nel saggio di mutazione batterica di Ames.

Nei ratti e nei cani, sevelamer ha ridotto l'assorbimento delle vitamine liposolubili D, E e K (fattori di coagulazione) e dell'acido folico.

Deficit dell'ossificazione scheletrica sono stati osservati in varie localizzazioni nei feti delle femmine dei ratti che hanno ricevuto sevelamer alle dosi intermedie ed elevate (dose umana equivalente inferiore alla dose massima negli studi clinici di 14,4 g). Questi effetti possono essere secondari alla deplezione di vitamina D.

Nelle femmine gravide dei conigli che hanno ricevuto dosi orali di sevelamer cloridrato con l'alimentazione tramite sonda gastrica in fase di organogenesi vi è stato un aumento dei casi di riassorbimento precoce nel gruppo delle dosi elevate (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici).

Sevelamer cloridrato non ha compromesso la fertilità maschile o femminile nei ratti, all'interno di uno studio di somministrazione con la dieta nel quale le femmine sono state trattate da 14 giorni prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, e i maschi per 28 giorni prima dell'accoppiamento. La dose massima in questo particolare studio era 4,5 g/kg/die (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 13 g/die, in base al confronto dell'area di superficie corporea relativa).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico alginato
Aroma di crema agli agrumi
Sodio cloruro
Sucralosio
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina in copolimero acido etilenico, poliestere, polietilene a bassa densità e laminato di alluminio, con chiusura termica. Ogni bustina contiene 1,6 g di sevelamer carbonato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere deve essere dispersa in 60 ml di acqua per ogni bustina, prima della somministrazione. La sospensione è di color giallo pallido, con un aroma agli agrumi.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/006
EU/1/09/521/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 2009
Data del rinnovo più recente: 21 marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk
CB9 8PB
Regno Unito

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA – FLACONE DA 30 COMPRESSE (CON SCATOLA ESTERNA)

ETICHETTA con Blue box– FLACONE DA 180 COMPRESSE (SENZA SCATOLA ESTERNA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Renvela 800 mg compresse rivestite con film
sevelamer carbonato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 800 mg di sevelamer carbonato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film
180 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Le compresse devono essere ingerite intere. Non masticare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/001 30 compresse rivestite con film
EU/1/09/521/003 180 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Renvela
800 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA con Blue box– FLACONE DA 30 COMPRESSE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Renvela 800 mg compresse rivestite con film
sevelamer carbonato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 800 mg di sevelamer carbonato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Le compresse devono essere ingerite intere. Non masticare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Renvela
800 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA – FLACONE DA 30 COMPRESSE (CONFEZIONE MULTIPLA)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Renvela 800 mg compresse rivestite con film
sevelamer carbonato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 800 mg di sevelamer carbonato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film. Elemento di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Le compresse devono essere ingerite intere. Non masticare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Renvela
800 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA con Blue box– CONFEZIONE MULTIPLA DI 180 COMPRESSE (6 FLACONI DA 30)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Renvela 800 mg compresse rivestite con film
sevelamer carbonato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 800 mg di sevelamer carbonato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

180 compresse rivestite con film. (6 flaconi da 30 compresse)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Le compresse devono essere ingerite intere. Non masticare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/002 180 compresse rivestite con film (6 flaconi da 30 compresse)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Renvela
800 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE SECONDARIO – CARTONE DA 60 o 90 BUSTINE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Renvela 1,6 g polvere per sospensione orale
sevelamer carbonato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 1,6 g di sevelamer carbonato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per sospensione orale
60 bustine
90 bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/004
EU/1/09/521/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Renvela
1,6 g

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA – BUSTINE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Renvela 1,6 g polvere per sospensione orale
sevelamer carbonato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 1,6 g di sevelamer carbonato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per sospensione orale

1,6 g di polvere per sospensione orale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/004
EU/1/09/521/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE SECONDARIO – CARTONE DI 60 o 90 BUSTINE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Renvela 2,4 g polvere per sospensione orale
sevelamer carbonato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 2,4 g di sevelamer carbonato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per sospensione orale
60 bustine
90 bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/006
EU/1/09/521/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Renvela
2,4 g

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA – BUSTINE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Renvela 2,4 g polvere per sospensione orale
sevelamer carbonato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 2,4 g di sevelamer carbonato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per sospensione orale

2,4 g di polvere per sospensione orale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/006
EU/1/09/521/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Renvela 800 mg compresse rivestite con film sevelamer carbonato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Renvela e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Renvela
3. Come prendere Renvela
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Renvela
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Renvela e a cosa serve

Renvela contiene il principio attivo sevelamer carbonato che agisce impedendo l'assorbimento del fosfato presente nel cibo all'interno dell'apparato digerente e in questo modo riduce i livelli di fosfato nel sangue.

Renvela viene utilizzato per controllare l'iperfosfemia (alti livelli di fosfato nel sangue) in:

- pazienti adulti in dialisi (una tecnica di depurazione del sangue). Il medicinale può essere usato in pazienti sottoposti ad emodialisi (utilizzando una macchina per la filtrazione del sangue) o a dialisi peritoneale (in cui si pompa del liquido nell'addome e una membrana interna del corpo filtra il sangue);
- pazienti affetti da malattia renale cronica che non sono in dialisi e hanno un livello di fosfato nel sangue equivalente o superiore a 1,78 mmol/l.

Renvela deve essere usato con altri trattamenti, quali integratori di calcio e vitamina D, per prevenire lo sviluppo di malattie delle ossa.

Livelli aumentati di fosfato nel sangue possono causare la formazione di depositi solidi nell'organismo chiamati calcificazioni. Tali depositi possono irrigidire i vasi sanguigni e rendere più difficile la distribuzione del sangue in tutto il corpo. Inoltre, l'aumento di fosfato nel sangue può causare prurito della pelle, occhi arrossati dolore alle ossa e fratture.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Renvela

Non prenda Renvela

- se ha bassi livelli di fosfato nel sangue (il medico la sottoporrà a un controllo)
- se soffre di occlusione intestinale
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Renvela se uno dei fattori seguenti la riguarda:

- problemi di deglutizione
- problemi di motilità (movimento) nello stomaco e nell'intestino
- vomito frequente
- infiammazione attiva dell'intestino

- è stato sottoposto a importanti interventi chirurgici allo stomaco o all'intestino

Ulteriori trattamenti:

A causa della malattia renale o del trattamento di dialisi, lei potrebbe:

- manifestare livelli bassi o elevati di calcio nel sangue. Poiché Renvela non contiene calcio, il medico potrebbe prescrivere integratori di calcio.
- avere un livello basso di vitamina D nel sangue. Di conseguenza, il medico potrebbe controllare i livelli di vitamina D nel suo sangue e prescrivere ulteriore vitamina D secondo necessità. Se lei non prende integratori multivitaminici, potrebbe anche manifestare livelli bassi di vitamina A, E, K e di acido folico nel sangue, e pertanto il medico potrebbe controllare questi livelli e prescrivere integratori vitaminici secondo necessità.

Nota speciale per i pazienti sottoposti a dialisi peritoneale:

Lei potrebbe soffrire di peritonite (infezione del liquido addominale) associata alla dialisi peritoneale. Questo rischio può essere ridotto adottando rigorose tecniche asettiche al momento di sostituire le sacche. Informi immediatamente il medico se manifesta segni o sintomi nuovi di disturbi addominali, gonfiore addominale, dolore addominale, sensibilità dell'addome o rigidità addominale, stitichezza, febbre, brividi, nausea o vomito.

Sarà sottoposto a controlli più attenti in caso di comparsa di problemi legati a livelli bassi di vitamina A, D, E, K e di acido folico.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia nei bambini (al di sotto di 6 anni) non sono state studiate. Pertanto, l'uso di Renvela non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 6 anni di età.

Altri medicinali e Renvela

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Renvela non deve essere assunto simultaneamente a ciprofloxacina (un antibiotico).
- Se sta assumendo medicinali per problemi del ritmo cardiaco o per l'epilessia, consulti il medico al momento di prendere Renvela.
- Renvela può ridurre gli effetti di medicinali come ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus (medicinali usati per ridurre l'attività del sistema immunitario). Il medico le consiglierà come procedere se lei prende questi medicinali.
- L'assunzione contemporanea di levotiroxina (medicinale usato per trattare i bassi livelli di ormoni della tiroide) e Renvela ha causato in alcuni pazienti non comunemente una carenza di ormoni tiroidei. Di conseguenza, il medico potrebbe controllare più attentamente i livelli di ormone stimolante la tiroide nel suo sangue.
- Se sta assumendo medicinali come omeprazolo, pantoprazolo, o lansoprazolo per trattare il bruciore di stomaco, la malattia da reflusso gastroesofageo o l'ulcera gastrica, consulti il medico al momento di prendere Renvela.

Il medico controllerà a intervalli regolari le eventuali interazioni fra Renvela e altri medicinali.

In alcuni casi, quando Renvela deve essere assunto contemporaneamente ad un altro medicinale il medico potrebbe consigliarle di prendere tale medicinale 1 ora prima o 3 ore dopo l'assunzione di Renvela, oppure considerare la possibilità di effettuare controlli dei livelli di quel medicinale nel sangue.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Non è noto se Renvela abbia effetti sul feto.

Informi il medico se desidera allattare il bambino al seno. Non è noto se Renvela possa passare attraverso il latte materno e influire sul bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

E' improbabile che Renvela alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come prendere Renvela

Deve prendere Renvela seguendo esattamente le istruzioni del medico. Il medico baserà la dose sul suo livello di fosfato nel sangue.

La dose iniziale raccomandata di Renvela compresse per gli adulti e gli anziani (con più di 65 anni) è una o due compresse di 800 mg, 3 volte al giorno ai pasti principali.

Le compresse devono essere ingerite intere. Non schiacciare, masticare o spezzettare le compresse.

Inizialmente il medico controllerà ogni 2-4 settimane i livelli di fosfato nel suo sangue e potrà regolare la dose di Renvela, se necessario, per raggiungere il livello adeguato di fosfato.

I pazienti che assumono Renvela devono rispettare la dieta prescritta.

Se prende più Renvela di quanto deve

Nell'eventualità di un possibile sovradosaggio, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Renvela

Se ha saltato una dose, assumi la dose successiva all'orario consueto, con un pasto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Poiché la stitichezza può essere un sintomo iniziale di un blocco intestinale, informi il medico o il farmacista.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riferiti nei pazienti che assumono Renvela:

Molto comune (può interessare più di 1 utilizzatore su 10):
vomito, stitichezza, dolore nella parte alta dell'addome, nausea

Comune (può interessare al massimo 1 utilizzatore su 10):
diarrea, dolore addominale, indigestione, flatulenza

Molto raro (può interessare al massimo 1 utilizzatore su 10000):
Ipersensibilità

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
sono stati riportati casi di prurito, eruzione cutanea, motilità (movimento) intestinale lenta/blocco intestinale e perforazione della parete intestinale.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Renvela

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sull'astuccio dopo "Scad".

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Renvela

- Il principio attivo è sevelamer carbonato. Ogni compressa rivestita con film di Renvela contiene 800 mg di sevelamer carbonato.
- Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina, sodio cloruro e zinco stearato. Il rivestimento della compressa contiene ipromellosa (E464) e monogliceridi diacetilati. L'inchiostro di stampa contiene ossido di ferro nero (E172), alcol isopropilico, glicole propilenico e ipromellosa (E464).

Descrizione dell'aspetto di Renvela e contenuto della confezione

Renvela compresse rivestite con film sono compresse bianche, con la dicitura RENVELA 800 impressa su un lato. Le compresse sono confezionate in flaconi di polietilene ad alta densità, provvisti di tappo in polipropilene e di una chiusura ad induzione.

Confezioni:

1 x 30 compresse per flacone

1 x 180 compresse per flacone

180 compresse (6 flaconi da 30 compresse)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Genzyme Europe B.V.

Gooimeer 10

1411 DD Naarden

Paesi Bassi

Produttore:

Genzyme Ltd.

37 Hollands Road

Haverhill, Suffolk

CB9 8PB

Regno Unito

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 2 9705300

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis France
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 4035 600

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 182 557 755

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda..
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Renvela 1,6 g polvere per sospensione orale

sevelamer carbonato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Renvela e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Renvela
3. Come prendere Renvela
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Renvela
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Renvela e a cosa serve

Renvela contiene il principio attivo sevelamer carbonato che agisce impedendo l'assorbimento del fosfato presente nel cibo all'interno dell'apparato digerente e in questo modo riduce i livelli di fosfato nel sangue.

Renvela viene utilizzato per controllare l'iperfosfemia (alti livelli di fosfato nel sangue) in:

- pazienti adulti in dialisi (una tecnica di depurazione del sangue). Il medicinale può essere usato in pazienti sottoposti ad emodialisi (utilizzando una macchina per la filtrazione del sangue) o a dialisi peritoneale (in cui si pompa del liquido nell'addome e una membrana interna del corpo filtra il sangue);
- pazienti adulti affetti da malattia renale cronica che non sono in dialisi e hanno un livello di fosfato nel sangue equivalente o superiore a 1,78 mmol/l;
- pazienti pediatriche affette da malattia renale cronica (a lungo termine) al di sopra dei 6 anni e al di sopra di una certa altezza e peso (utilizzati dal medico per calcolare la superficie corporea).

Renvela deve essere usato con altri trattamenti, quali integratori di calcio e vitamina D, per prevenire lo sviluppo di malattie delle ossa.

Livelli aumentati di fosfato nel sangue possono causare la formazione di depositi solidi nell'organismo, chiamati calcificazioni. Tali depositi possono irrigidire i suoi vasi sanguigni e rendere più difficile la distribuzione del sangue in tutto il corpo. Inoltre, l'aumento di fosfato nel sangue può causare prurito della pelle, occhi arrossati, dolore alle ossa e fratture.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Renvela

Non prenda Renvela

- se ha bassi livelli di fosfato nel sangue (il medico la sottoporrà a un controllo)
- se soffre di occlusione intestinale
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

- Si rivolga al medico prima di prendere Renvela se uno dei fattori seguenti la riguarda:
- problemi di deglutizione

- problemi di motilità (movimento) nello stomaco e nell'intestino
- vomito frequente
- infiammazione attiva dell'intestino
- è stato sottoposto a importanti interventi chirurgici allo stomaco o all'intestino

Bambini

La sicurezza e l'efficacia nei bambini (al di sotto di 6 anni) non sono state studiate. Pertanto, l'uso di Renvela non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 6 anni di età.

Ulteriori trattamenti:

A causa della malattia renale o del trattamento di dialisi, lei potrebbe:

- manifestare livelli bassi o elevati di calcio nel sangue. Poiché Renvela non contiene calcio, il medico potrebbe prescrivere integratori di calcio.
- avere un livello basso di vitamina D nel sangue. Di conseguenza, il medico potrebbe controllare i livelli di vitamina D nel suo sangue e prescrivere ulteriore vitamina D secondo necessità. Se lei non prende integratori multivitaminici, potrebbe anche manifestare livelli bassi di vitamina A, E, K e di acido folico nel sangue, e pertanto il medico potrebbe controllare questi livelli e prescrivere integratori vitaminici secondo necessità.

Nota speciale per i pazienti sottoposti a dialisi peritoneale:

Lei potrebbe soffrire di peritonite (infezione del liquido addominale) associata alla dialisi peritoneale. Questo rischio può essere ridotto adottando rigorose tecniche asettiche al momento di sostituire le sacche. Informi immediatamente il medico se manifesta segni o sintomi nuovi di disturbi addominali, gonfiore addominale, dolore addominale, sensibilità dell'addome o rigidità addominale, stitichezza, febbre, brividi, nausea o vomito.

Sarà sottoposto a controlli più attenti in caso di comparsa di problemi legati a livelli bassi di vitamina A, D, E, K e di acido folico.

Altri medicinali e Renvela

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Renvela non deve essere assunto simultaneamente a ciprofloxacina (un antibiotico).
- Se sta assumendo medicinali per problemi del ritmo cardiaco o per l'epilessia, consulti il medico al momento di prendere Renvela.
- Renvela può ridurre gli effetti di medicinali come ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus (medicinali usati per ridurre l'attività del sistema immunitario). Il medico le consiglierà come procedere se lei prende questi medicinali.
- L'assunzione contemporanea di levotiroxina (medicinale usato per il trattamento di bassi livelli di ormoni della tiroide) e Renvela ha causato in alcuni pazienti non comunemente una carenza di ormoni tiroidei. Di conseguenza, il medico potrebbe controllare più attentamente i livelli di ormone stimolante la tiroide nel suo sangue.
- Se sta assumendo medicinali come omeprazolo, pantoprazolo, lansoprazolo per trattare il bruciore di stomaco, la malattia da reflusso gastroesofageo o l'ulcera gastrica, consulti il medico al momento di prendere Renvela.

Il medico controllerà a intervalli regolari le eventuali interazioni fra Renvela e altri medicinali.

In alcuni casi, quando Renvela deve essere assunto contemporaneamente ad un altro medicinale: il medico potrebbe consigliarle di prendere tale medicinale 1 ora prima o 3 ore dopo l'assunzione di Renvela, oppure considerare la possibilità di effettuare controlli dei livelli di quel medicinale nel sangue.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Non è noto se Renvela abbia effetti sul feto.

Informi il medico se desidera allattare il bambino al seno. Non è noto se Renvela possa passare attraverso il latte materno e influire sul bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

E' improbabile che Renvela alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come prendere Renvela

Deve prendere Renvela seguendo esattamente le istruzioni del medico. Il medico baserà la dose sul suo livello di fosfato nel sangue.

Per un dosaggio di 1,6 g, la polvere per sospensione orale deve essere disciolta in 40 ml di acqua per ogni bustina. Bere entro 30 minuti dalla preparazione. È importante bere tutto il liquido, e potrebbe essere necessario sciacquare il bicchiere con acqua e bere nuovamente, per assicurarsi di ingerire tutta la polvere.

La dose iniziale di Renvela raccomandata per gli adulti è 2,4-4,8 g/die equamente divisa nei tre pasti. La dose iniziale e il regime corretti saranno decisi dal suo medico.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose raccomandata iniziale di Renvela per bambini è basata sulla loro altezza e peso (utilizzati dal medico per calcolare la superficie corporea). Per i bambini è preferibile utilizzare Renvela polvere, in quanto le compresse di Renvela non sono adatte in questa popolazione. Renvela non deve essere somministrato a stomaco vuoto e deve essere assunto con pasti o spuntini. La dose iniziale e il regime corretti saranno decisi dal suo medico.

Per dosaggi inferiori a 1,6 g, la polvere di Renvela nella bustina può essere suddivisa. La polvere di Renvela può essere misurata per volume (ml) usando un misurino o un cucchiaino dosatore.

| Dose di Sevelamer carbonato (g) | Volume (ml) |
|--|--------------------|
| 0,4 g (400 mg) | 1,0 ml |
| 0,8 g (800 mg) | 2,0 ml |
| 1,2 g (1200 mg) | 3,0 ml |
| 1,6 g (1600 mg) | 4,0 ml |

Preparazione usando un misurino da 1 ml:

Per una dose di 0,4 g:

- Aprire la bustina con forbici lungo la linea contrassegnata.
 - Inserire il misurino nella bustina.
 - Riempire il misurino fino al bordo superiore.
 - Estrarre il misurino dalla bustina utilizzando il bordo superiore della bustina aperta per livellare la polvere con la parte superiore del misurino. Ciò permette che l'eccesso di polvere Renvela ricada nella bustina.
- Disperdere 1,0 ml della polvere di Renvela dal misurino in 40 ml di acqua. Bere entro 30 minuti dalla preparazione. È importante bere tutto il liquido e potrebbe essere necessario sciacquare il bicchiere con acqua e bere nuovamente per assicurarsi di ingerire tutta la polvere.
- Chiudere la bustina ripiegando due volte.
- La polvere di Renvela rimanente può essere utilizzata entro 24 ore per la dose successiva.
- Eliminare le bustine di Renvela che sono state aperte per più di 24 ore.

Per una dose da 0,8 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempiendo il misurino due volte per un totale di 2,0 ml di polvere di Renvela.

Per una dose di 1,2 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempiendo il misurino tre volte per un totale di 3,0 ml di polvere di Renvela.

Preparazione utilizzando un cucchiaino dosatore

Per una dose di 0,4 g:

- Aprire la bustina con forbici lungo la linea contrassegnata.
- Tenere il cucchiaino dosatore verticalmente.
- Versare il contenuto della bustina nel cucchiaino dosatore per riempire il cucchiaino fino a 1,0 ml.
- Non battere il cucchiaino dosatore per compattare la polvere.
- Disperdere 1,0 ml della polvere di Renvela dal cucchiaino dosatore in 40 ml di acqua. Bere entro 30 minuti dalla preparazione. È importante bere tutto il liquido e potrebbe essere necessario sciacquare il bicchiere con acqua e bere nuovamente per assicurarsi di ingerire tutta la polvere.
- Chiudere la bustina ripiegando due volte.
- La polvere Renvela rimanente può essere utilizzata entro 24 ore per la dose successiva.
- Eliminare le bustine di Renvela che sono state aperte per più di 24 ore.

Per una dose di 0,8 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempire il cucchiaino due volte per un totale di 2,0 ml di polvere di Renvela.

Per una dose di 1,2 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempire il cucchiaino tre volte per un totale di 3,0 ml di polvere di Renvela.

Inizialmente il medico controllerà ogni 2-4 settimane i livelli di fosfato nel suo sangue e potrà regolare la dose di Renvela, se necessario, per raggiungere il livello adeguato di fosfato.

I pazienti che assumono Renvela devono rispettare la dieta prescritta

Se prende più Renvela di quanto deve

Nell'eventualità di un possibile sovradosaggio, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Renvela

Se ha saltato una dose, assuma la dose successiva all'orario consueto, con un pasto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Poiché la stitichezza può essere un sintomo iniziale di un blocco intestinale, informi il medico o il farmacista.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riferiti nei pazienti che assumono Renvela:

Molto comune (può interessare più di 1 utilizzatore su 10):

vomito, stitichezza, dolore nella parte alta dell'addome, nausea

Comune (può interessare al massimo 1 utilizzatore su 10):

diarrea, dolore addominale, indigestione, flatulenza

Molto raro (può interessare al massimo 1 utilizzatore su 10000):
Ipersensibilità

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
sono stati riportati casi di prurito, eruzione cutanea, motilità (movimento) intestinale lenta/blocco intestinale e perforazione della parete intestinale.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Renvela

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla bustina e sull'astuccio dopo "Scad". La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Renvela

- Il principio attivo è sevelamer carbonato. Ogni bustina di Renvela contiene 1,6 g di sevelamer carbonato, come indicato sulla bustina.
- Gli eccipienti sono glicole propilenico alginato, aroma di crema agli agrumi, sodio cloruro, sucralosio e ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Renvela e contenuto della confezione

Renvela polvere per sospensione orale è una polvere color giallo pallido, fornita in una bustina di lamina di alluminio con chiusura termica. Le bustine di alluminio sono confezionate in una scatola esterna.

Confezioni:

60 bustine per cartone

90 bustine per cartone

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Genzyme Europe B.V.

Gooimeer 10

1411 DD Naarden

Paesi Bassi

Produttore:

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk
CB9 8PB
Regno Unito

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 2 9705300

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis France
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 182 557 755

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda..
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Renvela 2,4 g polvere per sospensione orale sevelamer carbonato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Renvela e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Renvela
3. Come prendere Renvela
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Renvela
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Renvela e a cosa serve

Renvela contiene il principio attivo sevelamer carbonato che agisce impedendo l'assorbimento del fosfato presente nel cibo all'interno dell'apparato digerente e in questo modo riduce i livelli di fosfato nel sangue.

Renvela viene utilizzato per controllare l'iperfosfemia (alti livelli di fosfato nel sangue) in:

- pazienti adulti in dialisi (una tecnica di depurazione del sangue). Il medicinale può essere usato in pazienti sottoposti ad emodialisi (utilizzando una macchina per la filtrazione del sangue) o a dialisi peritoneale (in cui si pompa del liquido nell'addome e una membrana interna del corpo filtra il sangue);
- pazienti adulti affetti da malattia renale cronica che non sono in dialisi e hanno un livello di fosfato nel sangue equivalente o superiore a 1,78 mmol/l;
- pazienti pediatriche affette da malattia renale cronica (a lungo termine) al di sopra di 6 anni di età e al di sopra di una certa altezza e peso (utilizzati dal medico per calcolare la superficie corporea).

Renvela deve essere usato con altri trattamenti, quali integratori di calcio e vitamina D, per prevenire lo sviluppo di malattie delle ossa. Livelli aumentati di fosfato nel sangue possono causare la formazione di depositi solidi nell'organismo, chiamati calcificazioni. Tali depositi possono irrigidire i vasi sanguigni e rendere più difficile la distribuzione del sangue in tutto il corpo. Inoltre, l'aumento di fosfato nel sangue può causare prurito della pelle, occhi arrossati, dolore alle ossa e fratture.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Renvela

Non prenda Renvela

- se ha bassi livelli di fosfato nel sangue (il medico la sottoporrà a un controllo)
- se soffre di occlusione intestinale
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

- Si rivolga al medico prima di prendere Renvela se uno dei fattori seguenti la riguarda:
 - problemi di deglutizione
 - problemi di motilità (movimento) nello stomaco e nell'intestino

- vomito frequente
- infiammazione attiva dell'intestino
- è stato sottoposto a importanti interventi chirurgici allo stomaco o all'intestino

Ulteriori trattamenti:

A causa della malattia renale o del trattamento di dialisi, lei potrebbe:

- manifestare livelli bassi o elevati di calcio nel sangue. Poiché Renvela non contiene calcio, il medico potrebbe prescrivere integratori di calcio.
- avere un livello basso di vitamina D nel sangue. Di conseguenza, il medico potrebbe controllare i livelli di vitamina D nel suo sangue e prescrivere ulteriore vitamina D secondo necessità. Se lei non prende integratori multivitaminici, potrebbe anche manifestare livelli bassi di vitamina A, E, K e di acido folico nel sangue, e pertanto il medico potrebbe controllare questi livelli e prescrivere integratori vitaminici secondo necessità.

Nota speciale per i pazienti sottoposti a dialisi peritoneale:

Lei potrebbe soffrire di peritonite (infezione del liquido addominale) associata alla dialisi peritoneale. Questo rischio può essere ridotto adottando rigorose tecniche asettiche al momento di sostituire le sacche. Informi immediatamente il medico se manifesta segni o sintomi nuovi di disturbi addominali, gonfiore addominale, dolore addominale, sensibilità dell'addome o rigidità addominale, stitichezza, febbre, brividi, nausea o vomito.

Sarà sottoposto a controlli più attenti in caso di comparsa di problemi legati a livelli bassi di vitamina A, D, E, K e di acido folico.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia nei bambini (al di sotto di 6 anni) non sono state studiate. Pertanto, l'uso di Renvela non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 6 anni di età.

Altri medicinali e Renvela

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Renvela non deve essere assunto simultaneamente a ciprofloxacina (un antibiotico).
- Se sta assumendo medicinali per problemi del ritmo cardiaco o per l'epilessia, consulti il medico al momento di prendere Renvela.
- Renvela può ridurre gli effetti di medicinali come ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus (medicinali usati per ridurre l'attività del sistema immunitario). Il medico le consiglierà come procedere se lei prende questi medicinali.
- L'assunzione contemporanea di levotiroxina (medicinale usato per il trattamento di bassi livelli di ormoni della tiroide) e Renvela ha causato in alcuni pazienti non comunemente una carenza di ormoni tiroidei. Di conseguenza, il medico potrebbe controllare più attentamente i livelli di ormone stimolante la tiroide nel suo sangue.
- Se sta assumendo medicinali come omeprazolo, pantoprazolo, lansoprazolo per trattare il bruciore di stomaco, la malattia da reflusso gastroesofageo o l'ulcera gastrica, consulti il medico al momento di prendere Renvela.

Il medico controllerà a intervalli regolari le eventuali interazioni fra Renvela e altri medicinali.

In alcuni casi, quando Renvela deve essere assunto contemporaneamente ad un altro medicinale: il medico potrebbe consigliarle di prendere tale medicinale 1 ora prima o 3 ore dopo l'assunzione di Renvela, oppure considerare la possibilità di effettuare controlli dei livelli di quel medicinale nel sangue.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Non è noto se Renvela abbia effetti sul feto.

Informi il medico se desidera allattare il bambino al seno. Non è noto se Renvela possa passare attraverso il latte materno e influire sul bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

E' improbabile che Renvela alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come prendere Renvela

Deve prendere Renvela seguendo esattamente le istruzioni del medico. Il medico baserà la dose sul suo livello di fosfato nel sangue.

Per un dosaggio di 2,4 g, la polvere per sospensione orale deve essere disciolta in 60 ml di acqua per ogni bustina. Bere entro 30 minuti dalla preparazione. È importante bere tutto il liquido, e potrebbe essere necessario sciacquare il bicchiere con acqua e bere nuovamente, per assicurarsi di ingerire tutta la polvere.

La dose iniziale di Renvela raccomandata per gli adulti è 2,4 - 4,8 g/die equamente divisa nei tre pasti. La dose iniziale e il regime corretti saranno decisi dal suo medico.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose raccomandata iniziale di Renvela per bambini è basata sulla loro altezza e peso (utilizzati dal medico per calcolare la superficie corporea). Per i bambini è preferibile utilizzare Renvela polvere, in quanto le compresse Renvela non sono adatte in questa popolazione. Renvela non deve essere somministrato a stomaco vuoto e deve essere assunto con pasti o spuntini. La dose iniziale e il regime corretti saranno decisi dal suo medico.

Per dosaggi inferiori a 2,4 g, la polvere di Renvela nella bustina può essere suddivisa. La polvere di Renvela può essere misurata per volume (ml) usando un misurino o un cucchiaino dosatore.

| Dose di Sevelamer carbonato (g) | Volume (ml) |
|--|--------------------|
| 0,4 g (400 mg) | 1,0 ml |
| 0,8 g (800 mg) | 2,0 ml |
| 1,2 g (1200 mg) | 3,0 ml |
| 1,6 g (1600 mg) | 4,0 ml |

Preparazione usando un misurino da 1 ml:

Per una dose di 0,4 g:

- Aprire la bustina con forbici lungo la linea contrassegnata.
 - Inserire il misurino nella bustina.
 - Riempire il misurino fino al bordo superiore.
 - Estrarre il misurino dalla bustina utilizzando il bordo superiore della bustina aperta per livellare la polvere con la parte superiore del misurino. Ciò permette che l'eccesso di polvere Renvela ricada nella bustina.
- Disperdere 1,0 ml della polvere di Renvela dal misurino in 60 ml di acqua. Bere entro 30 minuti dalla preparazione. È importante bere tutto il liquido e potrebbe essere necessario sciacquare il bicchiere con acqua e bere nuovamente per assicurarsi di ingerire tutta la polvere.
- Chiudere la bustina ripiegando due volte.
- La polvere di Renvela rimanente può essere utilizzata entro 24 ore per la dose successiva.

- Eliminare le bustine di Renvela che sono state aperte per più di 24 ore.

Per una dose da 0,8 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempiendo il misurino due volte per un totale di 2,0 ml di polvere di Renvela.

Per una dose di 1,2 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempiendo il misurino tre volte per un totale di 3,0 ml di polvere di Renvela.

Per una dose di 1,6 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempiendo il misurino tre volte per un totale di 4,0 ml di polvere di Renvela.

Preparazione utilizzando un cucchiaino dosatore

Per una dose di 0,4 g:

- Aprire la bustina con forbici lungo la linea contrassegnata.
- Tenere il cucchiaino dosatore verticalmente.
- Versare il contenuto della bustina nel cucchiaino dosatore per riempire il cucchiaino fino a 1,0 ml.
- Non battere il cucchiaino dosatore per compattare la polvere.
- Disperdere 1,0 ml della polvere di Renvela dal cucchiaino dosatore in 60 ml di acqua. Bere entro 30 minuti dalla preparazione. È importante bere tutto il liquido e potrebbe essere necessario sciacquare il bicchiere con acqua e bere nuovamente per assicurarsi di ingerire tutta la polvere.
- Chiudere la bustina ripiegando due volte.
- La polvere Renvela rimanente può essere utilizzata entro 24 ore per la dose successiva.
- Eliminare le bustine di Renvela che sono state aperte per più di 24 ore.

Per una dose di 0,8 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempire il cucchiaino due volte per un totale di 2,0 ml di polvere di Renvela.

Per una dose di 1,2 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempire il cucchiaino tre volte per un totale di 3,0 ml di polvere di Renvela.

Per una dose di 1,6 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempire il cucchiaino quattro volte per un totale di 4,0 ml di polvere di Renvela.

Inizialmente il medico controllerà ogni 2-4 settimane i livelli di fosfato nel suo sangue e potrà regolare la dose di Renvela, se necessario, per raggiungere il livello adeguato di fosfato.

I pazienti che assumono Renvela devono rispettare la dieta prescritta

Se prende più Renvela di quanto deve

Nell'eventualità di un possibile sovradosaggio, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Renvela

Se ha saltato una dose, assuma la dose successiva all'orario consueto, con un pasto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Poiché la stitichezza può essere un sintomo iniziale di un blocco intestinale, informi il medico o il farmacista.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riferiti nei pazienti che assumono Renvela:

Molto comune (può interessare più di 1 utilizzatore su 10):

vomito, stitichezza, dolore nella parte alta dell'addome, nausea

Comune (può interessare al massimo 1 utilizzatore su 10):

diarrea, dolore addominale, indigestione, flatulenza

Molto raro (può interessare al massimo 1 utilizzatore su 10000):

Ipersensibilità

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

sono stati riportati casi di prurito, eruzione cutanea, motilità (movimento) intestinale lenta/blocco intestinale e perforazione della parete intestinale.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Renvela

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla bustina e sull'astuccio dopo "Scad". La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Renvela

- Il principio attivo è sevelamer carbonato. Ogni bustina di Renvela contiene 2,4 g di sevelamer carbonato, come indicato sulla bustina.
- Gli eccipienti sono glicole propilenico alginato, aroma di crema agli agrumi, sodio cloruro, sucralosio e ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Renvela e contenuto della confezione

Renvela polvere per sospensione orale è una polvere color giallo pallido, fornita in una bustina di lamina di alluminio con chiusura termica. Le bustine di alluminio sono confezionate in una scatola esterna.

Confezioni:

60 bustine per cartone

90 bustine per cartone

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Paesi Bassi

Produttore:

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk
CB9 8PB
Regno Unito

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 2 9705300

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 182 557 755

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

Portugal

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda..
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Renvela 800 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 800 mg di sevelamer carbonato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Le compresse di colore da bianco a biancastro hanno impressa su un lato la dicitura "REVELA 800" .

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

Renvela è inoltre indicato nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/l.

Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata per sevelamer carbonato è 2,4 g o 4,8 g al giorno, sulla base delle esigenze cliniche e dei livelli di fosforo sierico. Renvela deve essere assunto tre volte al giorno, con i pasti.

| Livello di fosforo sierico nei pazienti | Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato da assumere con 3 pasti al giorno |
|---|--|
| 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* |

*Più successiva titolazione in base alle istruzioni

Per pazienti che hanno precedentemente assunto chelanti del fosfato (sevelamer cloridrato o a base di calcio), la somministrazione di Renvela deve avvenire grammo per grammo, con monitoraggio dei livelli di fosfatemia a garanzia di dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

Si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi di 0,8 g tre volte al giorno (2,4 g/giorno) ogni 2-4 settimane, fino a raggiungere un livello accettabile di fosforo sierico, con successivo regolare monitoraggio.

I pazienti che assumono Renvela devono attenersi alle diete prescritte.

Nella pratica clinica, il trattamento sarà continuo, in base all'esigenza di controllare i livelli di fosfatemia, la dose prevista sarà in media circa 6 g al giorno.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 6 anni o nei bambini con superficie corporea (BSA) inferiore a 0,75 m².

Per i pazienti pediatrici è necessario somministrare la sospensione orale, poiché le formulazioni in compresse non sono adatte a questa popolazione.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere ingerite intere e non devono essere schiacciate, masticate o spezzettate prima della somministrazione. Renvela deve essere assunto con il cibo e non a stomaco vuoto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipo-fosfatemia
- Occlusione intestinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state stabilite nei pazienti adulti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico <1,78 mmol/l. Pertanto, attualmente Renvela non è raccomandato per l'uso in questi pazienti.

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state determinate nei pazienti affetti dai disordini seguenti:

- disfagia
- disturbi della deglutizione
- gravi disordini della motilità gastrointestinale compresa gastroparesi grave o non trattata, ritenzione di contenuto gastrico e anomalie o irregolarità della motilità intestinale
- malattia infiammatoria intestinale attiva
- chirurgia maggiore sul tratto gastrointestinale.

Pertanto, si deve procedere con cautela nell'uso di Renvela in questi pazienti.

Occlusione intestinale e ileo/subileo

In casi molto rari, nei pazienti sono stati osservati occlusione intestinale e ileo/subileo durante il trattamento con sevelamer cloridrato (capsule/compresse), che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato. La stipsi può rappresentare un prodromo. I pazienti che soffrono di stipsi devono essere monitorati attentamente durante il trattamento con Renvela. Il trattamento con Renvela deve essere rivalutato in caso di pazienti che sviluppano grave stipsi o altri sintomi gastrointestinali gravi.

Vitamine liposolubili

I pazienti affetti da CKD (*chronic kidney disease*, malattia renale cronica) possono manifestare una carenza di vitamine liposolubili A, D, E e K, a seconda della dieta e della gravità della patologia. Non è possibile escludere che Renvela possa legarsi alle vitamine liposolubili contenute negli alimenti ingeriti. Nei pazienti che assumono sevelamer ma nessun integratore vitaminico, si devono valutare a intervalli regolari i livelli sierici di vitamina A, D, E e K. In caso di necessità, si raccomanda di somministrare integratori vitaminici. Per i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi sono raccomandati integratori di vitamina D (circa 400 UI di vitamina D nativa al giorno), che può essere parte di un preparato multivitaminico da assumere lontano dalla dose di Renvela. Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, è raccomandato un monitoraggio supplementare di vitamine liposolubili e di acido folico, poiché in uno studio clinico su questi pazienti i livelli di vitamina A, D, E e K non sono stati misurati.

Carenza di folato

Attualmente vi sono dati insufficienti per escludere la possibilità di carenza di folato durante il trattamento a lungo termine con Renvela.

Ipocalcemia/ipercalcemia

I pazienti con CKD possono sviluppare ipocalcemia o ipercalcemia. Renvela non contiene calcio. Di conseguenza, si devono monitorare a intervalli regolari i livelli sierici di calcio e somministrare un integratore di calcio elementare, se necessario.

Acidosi metabolica

I pazienti con malattia renale cronica sono predisposti all'acidosi metabolica. Nell'ambito della buona pratica clinica, si raccomanda pertanto il monitoraggio dei livelli di bicarbonato sierico.

Peritonite

I pazienti dializzati sono soggetti a taluni rischi di infezione insiti nella specifica modalità di dialisi. La peritonite è una complicanza nota nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale e in uno studio clinico su sevelamer cloridrato è stato riferito un maggior numero di casi di peritonite nel gruppo di sevelamer rispetto al gruppo di controllo. I pazienti che ricevono dialisi peritoneale devono essere seguiti attentamente, a garanzia dell'uso di una corretta tecnica asettica e della tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

Difficoltà di deglutizione e soffocamento

Sono state riportate raramente difficoltà di deglutizione delle compresse di Renvela. Molti di questi casi riguardavano pazienti con condizioni di comorbidità, tra cui disturbi della deglutizione o anomalie esofagee. Pertanto si deve usare cautela quando Renvela viene somministrato a pazienti con difficoltà di deglutizione. Per i pazienti con anamnesi di difficoltà di deglutizione si deve utilizzare Renvela in polvere per sospensione orale.

Ipotiroidismo

È raccomandato un più attento monitoraggio dei pazienti affetti da ipotiroidismo ai quali vengano somministrati in concomitanza sevelamer carbonato e levotiroxina (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento cronico a lungo termine

Da uno studio clinico della durata di un anno non è emersa evidenza di accumulo di sevelamer. Tuttavia, non è possibile escludere del tutto il potenziale assorbimento e accumulo di sevelamer nel trattamento cronico a lungo termine (> un anno) (vedere paragrafo 5.2).

Iperparatiroidismo

Renvela non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli di ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Patologie gastrointestinali infiammatorie

Casi di gravi patologie infiammatorie di diverse parti del tratto gastrointestinale (comprese gravi complicanze come sanguinamento, perforazioni, ulcere, necrosi, colite, ...) associati alla presenza di cristalli di sevelamer sono stati riportati in letteratura. Tuttavia, non è stata dimostrata la causalità dei cristalli di sevelamer per l'insorgenza di tali patologie. Il trattamento con sevelamer carbonato deve essere rivalutato in pazienti che sviluppano gravi sintomi gastrointestinali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Non sono stati effettuati studi di interazione nei pazienti dializzati.

Ciprofloxacina

Negli studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di Renvela, ha ridotto la biodisponibilità di ciprofloxacina di circa 50% con la somministrazione simultanea di sevelamer cloridrato, nell'ambito di uno studio monodose. Di conseguenza, Renvela non deve essere assunto contemporaneamente a ciprofloxacina.

Ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus in pazienti trapiantati

Ridotti livelli di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus sono stati riferiti nei pazienti sottoposti a trapianto, con somministrazione concomitante di sevelamer cloridrato, senza sequele cliniche (per esempio rigetto del trapianto). Non è possibile escludere interazioni, pertanto si deve considerare l'attento monitoraggio delle concentrazioni ematiche di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus durante l'uso dell'associazione e dopo la sua sospensione.

Levotiroxina

Casi molto rari di ipotiroidismo sono stati riportati nei pazienti con somministrazione concomitante di sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, e levotiroxina. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di ormone tireostimolante (TSH) nei pazienti che ricevono sevelamer carbonato e levotiroxina.

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

I pazienti che assumono antiaritmici per il controllo delle aritmie e anticonvulsivanti per il controllo di disordini convulsivi sono stati esclusi dagli studi clinici. Si deve usare cautela nel prescrivere Renvela ai pazienti che assumono anche questi medicinali.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

In studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non ha avuto effetti sulla biodisponibilità di digossina, warfarin, enalapril o metoprololo.

Inibitori di pompa protonica

Durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi molto rari di aumento dei livelli di fosfato in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori di pompa protonica e sevelamer carbonato.

Biodisponibilità

Renvela non è una sostanza che viene assorbita e può influire sulla biodisponibilità di altri medicinali. Al momento di somministrare qualunque medicinale, laddove un'eventuale riduzione della biodisponibilità possa avere un effetto clinicamente significativo sulla sicurezza o sull'efficacia, il medicinale deve essere somministrato almeno un'ora prima, o almeno tre ore dopo, l'assunzione di Renvela. In alternativa, il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sevelamer in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva con la somministrazione di sevelamer a dosi elevate nei ratti (vedere paragrafo 5.3). È stato inoltre dimostrato che sevelamer riduce l'assorbimento di numerose vitamine, compreso l'acido folico (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Renvela deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta analisi del rapporto rischio/beneficio sia per la madre che per il feto.

Allattamento

Non è noto se sevelamer/metaboliti siano escreti nel latte materno umano. Il fatto che sevelamer non venga assorbito rende improbabile la sua escrezione nel latte materno. La decisione di proseguire/interrompere l'allattamento o proseguire/interrompere la terapia con Renvela deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con Renvela per la donna.

Fertilità

Non vi sono dati riguardanti l'effetto di sevelamer sulla fertilità nell'uomo. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato che sevelamer non altera la fertilità in ratti maschi e femmine a esposizioni di dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 13 g/die in base al confronto dell'area di superficie corporea relativa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sevelamer non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 5\%$ dei pazienti) rientrano tutte nella classe delle patologie gastrointestinali secondo la classificazione per sistemi e organi. Gran parte di tali reazioni avverse è stata di intensità da lieve a moderata.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di sevelamer (sia come sali di carbonato che come cloridrato) è stata esaminata in numerosi studi clinici su un totale di 969 pazienti sottoposti ad emodialisi, con trattamenti della durata di 4 – 50 settimane (724 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 245 con sevelamer carbonato), 97 pazienti sottoposti a dialisi peritoneale con trattamento della durata di 12 settimane (tutti trattati con sevelamer cloridrato) e 128 pazienti con CKD non dializzati, in trattamento per 8 – 12 settimane (trattamento di 79 pazienti con sevelamer cloridrato e 49 con sevelamer carbonato).

Le reazioni avverse, che si sono verificate durante gli studi clinici o che sono state spontaneamente riportate dall'esperienza di post-marketing, sono elencate per frequenza nella tabella che segue. La frequenza delle segnalazioni è classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Molto comuni | Comuni | Molto rari | Non nota |
|---|--|---|------------------|--|
| Disturbi del sistema immunitario | | | Ipersensibilità* | |
| Patologie gastrointestinali | Nausea, vomito, dolore addominale alto, stipsi | Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore addominale | | Ostruzione intestinale, ileo/subileo, perforazione intestinale |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | | Prurito, eruzione cutanea |

**esperienza post-marketing*

Popolazione pediatrica

In generale, il profilo di sicurezza per bambini e adolescenti (6-18 anni) è simile al profilo di sicurezza per adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli

operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, è stato somministrato a volontari sani a dosi fino a 14 grammi/giorno per otto giorni, in assenza di effetti indesiderati. Nei pazienti con CKD, la dose giornaliera massima studiata era in media 14,4 grammi di sevelamer carbonato in una singola dose giornaliera.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Trattamento dell'iperfosfatemia. Codice ATC: V03A E02.

Renvela contiene sevelamer, un polimero reticolato non assorbibile, chelante del fosfato e privo di metallo o calcio. Sevelamer contiene ammine multiple separate attraverso un carbonio dalla struttura centrale del polimero, che diventano protonate nello stomaco. Queste ammine protonate legano ioni carichi negativamente, come il fosfato dietetico, in sede intestinale. Legando il fosfato nel tratto intestinale e riducendone l'assorbimento, sevelamer riduce la concentrazione sierica di fosforo. Durante la somministrazione di chelanti del fosfato è sempre necessario un regolare monitoraggio dei livelli di fosfatemia.

In due studi clinici randomizzati, in crossover, sevelamer carbonato, sia nella formulazione in compresse che in polvere, si è dimostrato equivalente dal punto di vista terapeutico a sevelamer cloridrato, se somministrato tre volte al giorno, e pertanto efficace nel controllare la fosfatemia in pazienti con CKD sottoposti ad emodialisi.

Il primo studio ha dimostrato che l'assunzione di sevelamer carbonato tre volte/die era equivalente a sevelamer cloridrato compresse tre volte/die, in 79 pazienti emodializzati trattati nell'arco di due periodi di terapia randomizzata di 8 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,5 \pm 0,3$ mmol/l sia per sevelamer carbonato che per sevelamer cloridrato). Il secondo studio ha dimostrato equivalenza fra sevelamer carbonato polvere, somministrato tre volte al giorno, e sevelamer cloridrato compresse somministrato tre volte al giorno a 31 pazienti emodializzati affetti da iperfosfatemia (definita come livelli sierici di fosfato $\geq 1,78$ mmol/l), nell'arco di due periodi di trattamenti randomizzati di 4 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,6 \pm 0,5$ mmol/l per sevelamer carbonato polvere, e $1,7 \pm 0,4$ mmol/l per sevelamer cloridrato compresse).

Negli studi clinici su pazienti emodializzati, da solo sevelamer non ha evidenziato un effetto coerente e clinicamente significativo sui livelli sierici di ormone paratiroideo intatto (iPTH). In uno studio di 12 settimane su pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, tuttavia, sono state osservate riduzioni di iPTH analoghe a quelle per i pazienti che ricevevano calcio acetato. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere calcio come integratori, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Il legame di sevelamer agli acidi biliari *in vitro* e *in vivo* è stato dimostrato in modelli animali. Il legame degli acidi biliari mediante resine a scambio ionico è un metodo comprovato per ridurre il colesterolo ematico. In studi clinici su sevelamer, sia il colesterolo medio totale che il colesterolo LDL sono calati del 15-39%. La riduzione del colesterolo è stata osservata dopo 2 settimane di trattamento e viene mantenuta con il trattamento a lungo termine. I trigliceridi, il colesterolo HDL e l'albumina non hanno subito variazioni in seguito al trattamento con sevelamer.

Poiché sevelamer lega gli acidi biliari, potrebbe interferire con l'assorbimento di vitamine liposolubili come la vitamina A, D, E e K.

Sevelamer non contiene calcio e riduce l'incidenza degli episodi di ipercalcemia, rispetto ai pazienti che assumono solo chelanti del fosfato a base di calcio. È stato dimostrato il mantenimento degli effetti di sevelamer su fosforo e calcio per tutta la durata di uno studio con follow-up di un anno. Queste informazioni sono state ottenute da studi nei quali è stato usato sevelamer cloridrato.

La sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato nei pazienti pediatrici iperfosfatemici con malattia renale cronica (CKD) è stata valutata in uno studio multicentrico con un periodo di 2 settimane a dose fissa (FDP), randomizzato, controllato con placebo, seguito da un periodo di 6 mesi a braccio singolo, in aperto, a dose titolata (DTP). Un totale di 101 pazienti (di età compresa tra 6 e 18 anni, con un intervallo di BSA da 0,8 m² a 2,4 m²) sono stati randomizzati nello studio. Quarantanove (49) pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato e 51 hanno ricevuto placebo durante il periodo FDP di 2 settimane. Successivamente tutti i pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato per il periodo DTP di 26 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario, cioè sevelamer carbonato ha ridotto il fosforo sierico con una differenza media LS di -0,90 mg/dL rispetto al placebo ed endpoint secondari di efficacia. Nei pazienti pediatrici con iperfosfemia secondaria a CKD, sevelamer carbonato ha ridotto significativamente i livelli di fosforo sierico rispetto al placebo durante un FDP di 2 settimane. La risposta al trattamento è stata mantenuta nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto sevelamer carbonato durante il periodo DTP di 6 mesi in aperto. Il 27% dei pazienti pediatrici ha raggiunto il livello di fosforo sierico appropriato alla loro età alla fine del trattamento. Questi valori sono stati del 23% e del 15% nel sottogruppo dei pazienti rispettivamente in emodialisi e dialisi peritoneale. La risposta al trattamento durante il periodo FDP di 2 settimane non è stata influenzata dalla superficie corporea (BSA), mentre al contrario nessuna risposta al trattamento è stata osservata nei pazienti pediatrici con livelli di fosforo definiti < 7,0 mg/dL. La maggior parte degli eventi avversi, riportati come correlati o possibilmente correlati a sevelamer carbonato, erano di natura gastrointestinale. Non sono stati identificati nuovi rischi o segnali di sicurezza con l'uso del sevelamer carbonato durante lo studio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su sevelamer carbonato. Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non è assorbito dal tratto gastrointestinale, come confermato da uno studio di assorbimento su volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici su sevelamer non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

Sono stati effettuati studi di carcinogenicità con sevelamer cloridrato orale nei topi (dosi fino a 9 g/kg/die) e nei ratti (0,3, 1 o 3 g/kg/die). Vi era un'augmentata incidenza di papilloma cellulare transitorio della vescica urinaria nei ratti maschi, nel gruppo a dose elevata (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 14,4 g). Non vi è stato alcun aumento nell'incidenza di tumori nei topi (dose umana equivalente tripla rispetto alla dose massima negli studi clinici).

In un test citogenetico *in vitro* sui mammiferi, con attivazione metabolica, sevelamer cloridrato ha causato un aumento statisticamente significativo del numero di aberrazioni cromosomiche strutturali. Sevelamer cloridrato non si è rivelato mutageno nel saggio di mutazione batterica di Ames.

Nei ratti e nei cani, sevelamer ha ridotto l'assorbimento delle vitamine liposolubili D, E e K (fattori di coagulazione) e dell'acido folico.

Deficit dell'ossificazione scheletrica sono stati osservati in varie localizzazioni nei feti delle femmine dei ratti che hanno ricevuto sevelamer alle dosi intermedie ed elevate (dose umana equivalente inferiore alla dose massima negli studi clinici di 14,4 g). Questi effetti possono essere secondari alla deplezione di vitamina D.

Nelle femmine gravide dei conigli che hanno ricevuto dosi orali di sevelamer cloridrato con l'alimentazione tramite sonda gastrica, in fase di organogenesi vi è stato un aumento dei casi di riassorbimento precoce nel gruppo delle dosi elevate (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici).

Sevelamer cloridrato non ha compromesso la fertilità maschile o femminile nei ratti, all'interno di uno studio di somministrazione con la dieta nel quale le femmine sono state trattate da 14 giorni prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, e i maschi per 28 giorni prima dell'accoppiamento. La dose massima in questo particolare studio era 4,5 g/kg/die (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 13 g/die, in base al confronto dell'area di superficie corporea relativa).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compressa:

Cellulosa microcristallina
Sodio cloruro
Zinco stearato

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)
Monogliceridi diacetilati

Inchiostro di stampa:

Ossido di ferro nero (E172)
Glicole propilenico
Alcol isopropilico
Ipromellosa (E464)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di HDPE dotati di tappo in polipropilene e di una chiusura a induzione in alluminio.
Ogni flacone contiene 30 compresse o 180 compresse.
Confezioni di 30 o 180 compresse e una multiconfezione contenente 180 (6 flaconi di 30) compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/001
EU/1/09/521/002
EU/1/09/521/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 2009
Data del rinnovo più recente: 21 marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Renvela 1,6 g polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 1,6 g di sevelamer carbonato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere di color giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

Renvela è inoltre indicato nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/l.

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti pediatrici (> 6 anni di età e superficie corporea (BSA) > 0,75 m²) con malattia renale cronica.

Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Dose iniziale

Adulti

La dose iniziale di sevelamer carbonato raccomandata negli adulti è 2,4 g o 4,8 g al giorno, sulla base delle esigenze cliniche e dei livelli di fosforo sierico. Renvela polvere per sospensione orale deve essere assunto tre volte al giorno, con i pasti.

| Livello di fosforo sierico nei pazienti | Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato da assumere con 3 pasti al giorno |
|---|--|
| 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* |

*Più successiva titolazione in base alle istruzioni

Bambini/adolescenti (> 6 anni di età e superficie corporea (BSA) > 0,75 m²)

La dose iniziale di sevelamer carbonato raccomandata per i bambini è compresa tra 2,4 g e 4,8 g al giorno sulla base del tipo di superficie corporea del paziente (BSA). Renvela deve essere assunto tre volte al giorno con pasti o spuntini.

| | |
|-----------------------|--|
| BSA (m ²) | Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato da assumere con 3 pasti al giorno |
| >0,75 a <1,2 | 2,4 g** |
| >1,2 | 4,8 g** |

**Più successiva titolazione in base alle istruzioni

Per pazienti che hanno precedentemente assunto chelanti del fosfato (sevelamer cloridrato o a base di calcio), la somministrazione di Renvela deve avvenire grammo per grammo, con monitoraggio dei livelli di fosfatemia a garanzia di dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

*Adulti

Per i pazienti adulti si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi di 0,8 g tre volte al giorno (2,4 g/giorno) ogni 2-4 settimane, fino a raggiungere un livello accettabile di fosforo sierico, con successivo regolare monitoraggio.

Nella pratica clinica, il trattamento sarà continuo, in base all'esigenza di controllare i livelli di fosfatemia; la dose per adulti prevista sarà in media circa 6 g al giorno.

** Bambini e adolescenti (> 6 anni di età e superficie corporea (BSA) > 0,75 m²)

Per i pazienti pediatrici, si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi sulla base della BSA del paziente, tre volte al giorno ogni 2-4 settimane fino a raggiungere un livello di fosfatemia accettabile, con successivo monitoraggio regolare.

Dosaggio pediatrico in base alla superficie corporea (BSA) (m²)

| BSA (m ²) | Dose di partenza | Incrementi/decrementi titolati |
|-----------------------|---------------------------|--|
| >0,75 a <1,2 | 0,8 g - 3 volte al giorno | Titolare con incrementi/decrementi di 0,4g 3 volte al giorno |
| ≥1,2 | 1,6 g - 3 volte al giorno | Titolare con incrementi/decrementi di 0,8g 3 volte al giorno |

I pazienti che assumono Renvela devono attenersi alle diete prescritte.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state stabilite in bambini di età inferiore a 6 anni o nei bambini con una superficie corporea (BSA) inferiore a 0,75 m².

Per i pazienti pediatrici con una superficie corporea (BSA) <1,2 m², è necessario somministrare la sospensione orale, poiché le formulazioni in compresse non sono state testate in questa popolazione e pertanto non sono adatte per questa popolazione.

Modo di somministrazione:

Uso orale.

Ogni bustina di 1.6 g di polvere deve essere dispersa in 40 ml di acqua prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6). La sospensione deve essere ingerita entro 30 minuti dalla preparazione. Renvela deve essere assunto con il cibo e non a stomaco vuoto.

Per ottenere la dose corretta, una bustina da 1,6 g di Renvela polvere può essere suddivisa. La polvere di Renvela può essere misurata per volume (ml) usando un misurino o un cucchiaino dosatore. Ulteriori istruzioni sono dettagliate nel foglio illustrativo per i pazienti.

| Dose (g) di Sevelamer carbonato | Volume (ml) |
|---------------------------------|-------------|
| 0,4 g (400 mg) | 1,0 ml |

| | |
|-----------------|--------|
| 0,8 g (800 mg) | 2,0 ml |
| 1,2 g (1200 mg) | 3,0 ml |
| 1,6 g (1600 mg) | 4,0 ml |

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipofosfatemia
- Occlusione intestinale

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state stabilite nei pazienti adulti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico <1,78 mmol/l. Pertanto, attualmente Renvela non è raccomandato per l'uso in questi pazienti.

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state determinate nei pazienti affetti dai disordini seguenti:

- disfagia
- disturbi della deglutizione
- gravi disordini della motilità gastrointestinale compresa gastroparesi grave o non trattata, ritenzione di contenuto gastrico e anomalie o irregolarità della motilità intestinale
- malattia infiammatoria intestinale attiva
- chirurgia maggiore sul tratto gastrointestinale.

Pertanto, si deve procedere con cautela nell'uso di Renvela in questi pazienti.

Occlusione intestinale e ileo/subileo

In casi molto rari, nei pazienti sono stati osservati occlusione intestinale e ileo/subileo durante il trattamento con sevelamer cloridrato (capsule/comprese), che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato. La stipsi può rappresentare un prodromo. I pazienti che soffrono di stipsi devono essere monitorati attentamente durante il trattamento con Renvela. Il trattamento con Renvela deve essere rivalutato in caso di pazienti che sviluppano grave stipsi o altri sintomi gastrointestinali gravi.

Vitamine liposolubili

I pazienti affetti da CKD (malattia renale cronica) possono manifestare una carenza di vitamine liposolubili A, D, E e K, a seconda della dieta e della gravità della patologia. Non è possibile escludere che Renvela possa legarsi alle vitamine liposolubili contenute negli alimenti ingeriti. Nei pazienti che assumono sevelamer ma nessun integratore vitaminico, si devono valutare a intervalli regolari i livelli sierici di vitamina A, D, E e K. In caso di necessità, somministrare integratori vitaminici. Per i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi sono raccomandati integratori di vitamina D (circa 400 UI di vitamina D nativa al giorno), parte di un preparato multivitaminico da assumere lontano dalla dose di Renvela. Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, è raccomandato un monitoraggio supplementare di vitamine liposolubili e di acido folico, poiché in uno studio clinico su questi pazienti i livelli di vitamina A, D, E e K non sono stati misurati.

Carenza di folato

Attualmente vi sono dati insufficienti per escludere la possibilità di carenza di folato durante il trattamento a lungo termine con Renvela.

Ipocalcemia/ipercalcemia

I pazienti con CKD possono sviluppare ipocalcemia o ipercalcemia. Renvela non contiene calcio. Di conseguenza, si devono monitorare a intervalli regolari i livelli di calcemia e somministrare un integratore di calcio elementare, se necessario.

Acidosi metabolica

I pazienti con malattia renale cronica sono predisposti all'acidosi metabolica. Nell'ambito della buona pratica clinica, si raccomanda pertanto il monitoraggio dei livelli di bicarbonato sierico.

Peritonite

I pazienti dializzati sono soggetti a taluni rischi di infezione insiti nella specifica modalità di dialisi. La peritonite è una complicanza nota nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, e in uno studio clinico su sevelamer cloridrato è stato riferito un maggior numero di casi di peritonite nel gruppo di sevelamer rispetto al gruppo di controllo. I pazienti che ricevono dialisi peritoneale devono essere seguiti attentamente, a garanzia dell'uso di una corretta tecnica asettica e della tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

Difficoltà di deglutizione e soffocamento

Sono state riportate raramente difficoltà di deglutizione delle compresse di Renvela. Molti di questi casi riguardavano pazienti con condizioni di comorbidità, tra cui disturbi della deglutizione o anomalie esofagee. Pertanto si deve usare cautela quando Renvela viene somministrato a pazienti con disfagia. Per i pazienti con anamnesi di disfagia si deve utilizzare Renvela in polvere per sospensione orale.

Ipotiroidismo

È raccomandato un più attento monitoraggio dei pazienti affetti da ipotiroidismo ai quali vengano somministrati in concomitanza sevelamer carbonato e levotiroxina (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento cronico a lungo termine

Da uno studio clinico della durata di un anno non è emersa evidenza di accumulo di sevelamer. Tuttavia, non è possibile escludere del tutto il potenziale assorbimento e accumulo di sevelamer nel trattamento cronico a lungo termine (> un anno) (vedere paragrafo 5.2).

Iperparatiroidismo

Renvela non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Patologie gastrointestinali infiammatorie

Casi di gravi patologie infiammatorie di diverse parti del tratto gastrointestinale (comprese gravi complicanze come sanguinamento, perforazioni, ulcere, necrosi, colite, ...) associati alla presenza di cristalli di sevelamer sono stati riportati in letteratura. Tuttavia, non è stata dimostrata la causalità dei cristalli di sevelamer per l'insorgenza di tali patologie. Il trattamento con sevelamer carbonato deve essere rivalutato in pazienti che sviluppano gravi sintomi gastrointestinali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Non sono stati effettuati studi di interazione nei pazienti dializzati.

Ciprofloxacina

Negli studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di Renvela, ha ridotto la biodisponibilità di ciprofloxacina di circa 50% con la somministrazione simultanea di sevelamer cloridrato, nell'ambito di uno studio monodose. Di conseguenza, Renvela non deve essere assunto contemporaneamente a ciprofloxacina.

Ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus in pazienti trapiantati

Ridotti livelli di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus sono stati riferiti nei pazienti sottoposti a trapianto, con somministrazione concomitante di sevelamer cloridrato, senza sequele cliniche (per esempio rigetto del trapianto). Non è possibile escludere interazioni, pertanto si deve considerare l'attento monitoraggio delle concentrazioni ematiche di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus durante l'uso dell'associazione e dopo la sua sospensione.

Levotiroxina

Casi molto rari di ipotiroidismo sono stati riportati nei pazienti con somministrazione concomitante di sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, e levotiroxina. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di ormone tireostimolante (TSH) nei pazienti che ricevono sevelamer carbonato e levotiroxina.

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

I pazienti che assumono antiaritmici per il controllo delle aritmie e anticonvulsivanti per il controllo di disordini convulsivi sono stati esclusi dagli studi clinici. Si deve usare cautela al momento di prescrivere Renvela ai pazienti che assumono anche questi medicinali.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

In studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non ha avuto effetti sulla biodisponibilità di digossina, warfarin, enalapril o metoprololo.

Inibitori di pompa protonica

Durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi molto rari di aumento dei livelli di fosfato in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori di pompa protonica e sevelamer carbonato.

Biodisponibilità

Renvela non è una sostanza che viene assorbita e può influire sulla biodisponibilità di altri medicinali. Al momento di somministrare qualunque medicinale, laddove un'eventuale riduzione della biodisponibilità possa avere un effetto clinicamente significativo sulla sicurezza o sull'efficacia, il medicinale deve essere somministrato almeno un'ora prima, o almeno tre ore dopo, l'assunzione di Renvela. In alternativa, il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sevelamer in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva con la somministrazione di sevelamer a dosi elevate nei ratti (vedere paragrafo 5.3). È stato inoltre dimostrato che sevelamer riduce l'assorbimento di numerose vitamine, compreso l'acido folico (vedere paragrafo 4.4 e 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Renvela deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta analisi del rapporto rischio/beneficio sia per la madre che per il feto.

Allattamento

Non è noto se sevelamer/metaboliti siano escreti nel latte materno umano. Il fatto che sevelamer non venga assorbito rende improbabile la sua escrezione nel latte materno. La decisione di proseguire/interrompere l'allattamento o proseguire/interrompere la terapia con Renvela deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con Renvela per la donna.

Fertilità

Non vi sono dati riguardanti l'effetto di sevelamer sulla fertilità nell'uomo. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato che sevelamer non altera la fertilità in ratti maschi e femmine a esposizioni di dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 13 g/die in base al confronto dell'area di superficie corporea relativa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sevelamer non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 5\%$ dei pazienti) rientravano tutte nella classe delle patologie gastrointestinali secondo la classificazione per sistema e per organi. Gran parte di tali reazioni avverse è stata di intensità da lieve a moderata.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di sevelamer (sia come sali di carbonato che come cloridrato) è stata esaminata in numerosi studi clinici su un totale di 969 pazienti sottoposti ad emodialisi, con trattamenti della durata di 4 – 50 settimane (724 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 245 con sevelamer carbonato), 97 pazienti sottoposti a dialisi peritoneale con trattamento della durata di 12 settimane (tutti trattati con sevelamer cloridrato) e 128 pazienti con CKD non dializzati, in trattamento per 8 – 12 settimane (trattamento di 79 pazienti con sevelamer cloridrato e 49 con sevelamer carbonato).

Le reazioni avverse, che si sono verificate durante gli studi clinici o che sono state spontaneamente riportate dall'esperienza di post-marketing, sono elencate per frequenza nella tabella che segue. La frequenza delle segnalazioni è classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Molto comuni | Comuni | Molto rari | Non nota |
|---|--|---|------------------|--|
| Disturbi del sistema immunitario | | | Ipersensibilità* | |
| Patologie gastrointestinali | Nausea, vomito, dolore addominale alto, stipsi | Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore addominale | | Ostruzione intestinale, ileo/subileo, perforazione intestinale |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | | Prurito, eruzione cutanea |

*esperienza post-marketing

Popolazione pediatrica

In generale, il profilo di sicurezza per i bambini e adolescenti (6-18 anni) è simile al profilo di sicurezza per gli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, è stato somministrato a volontari sani a dosi fino a 14 grammi/giorno per otto giorni, in assenza di effetti indesiderati. Nei pazienti con CKD, la dose giornaliera massima studiata era in media 14,4 grammi di sevelamer carbonato in una singola dose giornaliera.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Trattamento dell'iperfosfatemia. Codice ATC: V03A E02.

Renvela contiene sevelamer, un polimero reticolato non assorbibile, chelante del fosfato e privo di metallo o calcio. Sevelamer contiene ammine multiple separate attraverso un carbonio dalla struttura centrale del polimero, che diventa protonato nello stomaco. Queste ammine protonate legano ioni carichi negativamente, come il fosfato dietetico, in sede intestinale. Legando il fosfato nel tratto intestinale e riducendone l'assorbimento, sevelamer riduce la concentrazione sierica di fosforo. Durante la somministrazione di chelanti del fosfato è sempre necessario un regolare monitoraggio dei livelli di fosfatemia.

In due studi clinici randomizzati, in crossover, sevelamer carbonato, sia nella formulazione in compresse che in polvere, si è dimostrato equivalente dal punto di vista terapeutico a sevelamer cloridrato, se somministrato tre volte al giorno, e pertanto efficace nel controllare la fosfatemia in pazienti con CKD sottoposti ad emodialisi.

Il primo studio ha dimostrato che l'assunzione di sevelamer carbonato tre volte/die era equivalente a sevelamer cloridrato compresse tre volte/die, in 79 pazienti emodializzati trattati nell'arco di due periodi di terapia randomizzata di 8 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,5 \pm 0,3$ mmol/l sia per sevelamer carbonato che per sevelamer cloridrato). Il secondo studio ha dimostrato equivalenza fra sevelamer carbonato polvere, somministrato tre volte al giorno, e sevelamer cloridrato compresse somministrato tre volte al giorno a 31 pazienti emodializzati affetti da iperfosfatemia (definita come livelli sierici di fosfato $\geq 1,78$ mmol/l), nell'arco di due periodi di trattamenti randomizzati di 4 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,6 \pm 0,5$ mmol/l per sevelamer carbonato polvere, e $1,7 \pm 0,4$ mmol/l per sevelamer cloridrato compresse).

Negli studi clinici su pazienti emodializzati, da solo sevelamer non ha evidenziato un effetto coerente e clinicamente significativo sui livelli sierici di ormone paratiroideo intatto (iPTH). In uno studio di 12 settimane su pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, tuttavia, sono state osservate riduzioni di iPTH analoghe a quelle per i pazienti che ricevevano calcio acetato. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere calcio come integratori, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Il legame di sevelamer agli acidi biliari *in vitro* e *in vivo* è stato dimostrato in modelli animali. Il legame degli acidi biliari mediante resine a scambio ionico è un metodo comprovato per ridurre il colesterolo ematico. In studi clinici su sevelamer, sia il colesterolo medio totale che il colesterolo LDL sono calati del 15-39%. La riduzione del colesterolo è stata osservata dopo 2 settimane di trattamento e viene mantenuta con il trattamento a lungo termine. I trigliceridi, il colesterolo HDL e l'albumina non hanno subito variazioni in seguito al trattamento con sevelamer.

Poiché sevelamer lega gli acidi biliari, potrebbe interferire con l'assorbimento di vitamine liposolubili come la vitamina A, D, E e K.

Sevelamer non contiene calcio e riduce l'incidenza degli episodi di ipercalcemia, rispetto ai pazienti che assumono solo chelanti del fosfato a base di calcio. È stato dimostrato il mantenimento degli effetti di sevelamer su fosforo e calcio per tutta la durata di uno studio con follow-up di un anno. Queste informazioni sono state ottenute da studi nei quali è stato usato sevelamer cloridrato.

La sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato nei pazienti pediatrici iperfosfatemici con malattia renale cronica (CKD) è stata valutata in uno studio multicentrico con un periodo di 2 settimane a dose fissa (FDP), randomizzato, controllato con placebo seguito da un periodo di 6 mesi a braccio singolo, in aperto, a dose titolata (DTP). Un totale di 101 pazienti (di età compresa tra 6 e 18 anni, con un intervallo di BSA da $0,8$ m² a $2,4$ m²) sono stati randomizzati nello studio. Quarantanove (49) pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato e 51 hanno ricevuto placebo durante il periodo FDP di 2 settimane. Successivamente tutti i

pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato per il periodo DTP di 26 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario, cioè sevelamer carbonato ha ridotto il fosforo sierico con una differenza media LS di -0,90 mg/dL rispetto al placebo ed endpoint secondari di efficacia. Nei pazienti pediatrici con iperfosfatemia secondaria a CKD, sevelamer carbonato ha ridotto significativamente i livelli di fosforo sierico rispetto al placebo durante un FDP di 2 settimane. La risposta al trattamento è stata mantenuta nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto sevelamer carbonato durante il periodo DTP di 6 mesi in aperto. Il 27% dei pazienti pediatrici ha raggiunto il livello di fosforo sierico appropriato alla loro età alla fine del trattamento. Questi valori sono stati del 23% e del 15% nel sottogruppo dei pazienti rispettivamente in emodialisi e dialisi peritoneale. La risposta al trattamento durante il periodo FDP di 2 settimane non è stata influenzata dalla superficie corporea (BSA), mentre al contrario nessuna risposta al trattamento è stata osservata nei pazienti pediatrici con livelli di fosforo definiti < 7,0 mg/dL. La maggior parte degli eventi avversi, riportati come correlati o possibilmente correlati a sevelamer carbonato, erano di natura gastrointestinale. Non sono stati identificati nuovi rischi o segnali di sicurezza con l'uso del sevelamer carbonato durante lo studio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su sevelamer carbonato. Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non è assorbito dal tratto gastrointestinale, come confermato da uno studio di assorbimento su volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici su sevelamer non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

Sono stati effettuati studi di carcinogenicità con sevelamer cloridrato orale nei topi (dosi fino a 9 g/kg/die) e nei ratti (0,3, 1 o 3 g/kg/die). Vi era un'aumentata incidenza di papilloma cellulare transitorio della vescica urinaria nei ratti maschi, nel gruppo a dose elevata (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 14,4 g). Non vi è stato alcun aumento nell'incidenza di tumori nei topi (dose umana equivalente tripla rispetto alla dose massima negli studi clinici).

In un test citogenetico *in vitro* sui mammiferi, con attivazione metabolica, sevelamer cloridrato ha causato un aumento statisticamente significativo del numero di aberrazioni cromosomiche strutturali. Sevelamer cloridrato non si è rivelato mutageno nel saggio di mutazione batterica di Ames.

Nei ratti e nei cani, sevelamer ha ridotto l'assorbimento delle vitamine liposolubili D, E e K (fattori di coagulazione) e dell'acido folico.

Deficit dell'ossificazione scheletrica sono stati osservati in varie localizzazioni nei feti delle femmine dei ratti che hanno ricevuto sevelamer alle dosi intermedie ed elevate (dose umana equivalente inferiore alla dose massima negli studi clinici di 14,4 g). Questi effetti possono essere secondari alla deplezione di vitamina D.

Nelle femmine gravide dei conigli che hanno ricevuto dosi orali di sevelamer cloridrato con l'alimentazione tramite sonda gastrica in fase di organogenesi vi è stato un aumento dei casi di riassorbimento precoce nel gruppo delle dosi elevate (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici).

Sevelamer cloridrato non ha compromesso la fertilità maschile o femminile nei ratti, all'interno di uno studio di somministrazione con la dieta nel quale le femmine sono state trattate da 14 giorni prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, e i maschi per 28 giorni prima dell'accoppiamento. La dose massima in questo particolare studio era 4,5 g/kg/die (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 13 g/die, in base al confronto dell'area di superficie corporea relativa).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico alginato
Aroma di crema agli agrumi
Sodio cloruro
Sucralosio
Ossido di ferro giallo(E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina in copolimero acido etilenico, poliestere, polietilene a bassa densità e laminato di alluminio, con chiusura termica. Ogni bustina contiene 1,6 g di sevelamer carbonato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere deve essere dispersa in 40 ml di acqua per ogni bustina, prima della somministrazione. La polvere per sospensione è di color giallo pallido e ha un aroma agli agrumi.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Paesi Bassi

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/004
EU/1/09/521/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 2009

Data del rinnovo più recente: 21 marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Renvela 2,4 g polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 2,4 g di sevelamer carbonato.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere di color giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

Renvela è inoltre indicato nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/l.

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti pediatrici (> 6 anni di età e superficie corporea (BSA) > 0,75 m²) con malattia renale cronica.

Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Dose iniziale

Adulti

La dose iniziale di sevelamer carbonato raccomandata negli adulti è 2,4 g o 4,8 g al giorno, sulla base delle esigenze cliniche e dei livelli di fosforo sierico. Renvela polvere per sospensione orale deve essere assunto tre volte al giorno, con i pasti.

| Livello di fosforo sierico nei pazienti | Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato da assumere con 3 pasti al giorno |
|---|--|
| 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* |

*Più successiva titolazione in base alle istruzioni

Bambini/adolescenti (> 6 anni di età e superficie corporea (BSA) > 0,75 m²)

La dose iniziale di sevelamer carbonato raccomandata nei bambini è compresa tra 2,4 g e 4,8 g al giorno sulla base de tipo di superficie corporea del paziente (BSA). Renvela deve essere assunto tre volte al giorno con pasti o spuntini.

| BSA (m ²) | Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato da assumere con 3 pasti al giorno |
|-----------------------|--|
| >0,75 a <1,2 | 2,4 g** |
| >1,2 | 4,8 g** |

**Più successiva titolazione in base alle istruzioni

Per pazienti che hanno precedentemente assunto chelanti del fosfato (sevelamer cloridrato o a base di calcio), la somministrazione di Renvela deve avvenire grammo per grammo, con monitoraggio dei livelli di fosfatemia a garanzia di dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

*Adulti

Per i pazienti adulti, si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi di 0,8 g tre volte al giorno (2,4 g/giorno) ogni 2-4 settimane, fino a raggiungere un livello accettabile di fosforo sierico, con successivo regolare monitoraggio.

Nella pratica clinica, il trattamento sarà continuo, in base alle esigenze di controllare i livelli di fosfatemia; la dose prevista negli adulti sarà in media circa 6 g al giorno.

** Bambini e adolescenti (> 6 anni di età e superficie corporea (BSA) > 0,75 m²)

Per i pazienti pediatrici, si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi sulla base della BSA del paziente, tre volte al giorno ogni 2-4 settimane fino a raggiungere un livello di fosfatemia accettabile, con successivo monitoraggio regolare.

Dosaggio pediatrico basato sulla area superficiale corporea (BSA) (m²)

| BSA (m ²) | Dose di partenza | Incrementi/decrementi titolati |
|-----------------------|---------------------------|--|
| >0,75 a <1,2 | 0,8 g - 3 volte al giorno | Titolare con incrementi/decrementi di 0,4g 3 volte al giorno |
| ≥1,2 | 1,6 g - 3 volte al giorno | Titolare con incrementi/decrementi di 0,8g 3 volte al giorno |

I pazienti che assumono Renvela devono attenersi alle diete prescritte.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state stabilite in bambini di età inferiore a 6 anni o nei bambini con una superficie corporea (BSA) inferiore a 0,75 m².

Per i pazienti pediatrici con una BSA < 1,2 m², è necessario somministrare la sospensione orale, poiché le formulazioni in compresse non sono state testate in questa popolazione e pertanto non sono adatte per questa popolazione.

Modo di somministrazione

Uso orale

Ogni bustina di 2.4 g di polvere deve essere dispersa in 60 ml di acqua, prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6). La sospensione deve essere ingerita entro 30 minuti dalla preparazione. Renvela deve essere assunto con il cibo e non a stomaco vuoto.

Per ottenere la dose corretta, una bustina da 2,4 g di Renvela polvere può essere suddivisa. La polvere di Renvela può essere misurata per volume (ml) usando un misurino o un cucchiaino dosatore. Ulteriori istruzioni sono dettagliate nel foglio illustrativo per i pazienti.

| Dose (g) di Sevelamer carbonato | Volume (ml) |
|---------------------------------|-------------|
|---------------------------------|-------------|

| | |
|-----------------|--------|
| 0,4 g (400 mg) | 1,0 ml |
| 0,8 g (800 mg) | 2,0 ml |
| 1,2 g (1200 mg) | 3,0 ml |
| 1,6 g (1600 mg) | 4,0 ml |

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipofosfatemia
- Occlusione intestinale

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state stabilite nei pazienti adulti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi con fosforo sierico < 1,78 mmol/l. Pertanto, attualmente Renvela non è raccomandato per l'uso in questi pazienti.

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state determinate nei pazienti affetti dai disordini seguenti:

- disfagia
- disturbi della deglutizione
- gravi disordini della motilità gastrointestinale compresa gastroparesi grave o non trattata, ritenzione di contenuto gastrico e anomalie o irregolarità della motilità intestinale
- malattia infiammatoria intestinale attiva
- chirurgia maggiore sul tratto gastrointestinale.

Pertanto, si deve procedere con cautela nell'uso di Renvela in questi pazienti.

Occlusione intestinale e ileo/subileo

In casi molto rari, nei pazienti sono stati osservati occlusione intestinale e ileo/subileo durante il trattamento con sevelamer cloridrato (capsule/compresse), che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato. La stipsi può rappresentare un prodromo. I pazienti che soffrono di stipsi devono essere monitorati attentamente durante il trattamento con Renvela. Il trattamento con Renvela deve essere rivalutato in caso di pazienti che sviluppano grave stipsi o altri sintomi gastrointestinali gravi.

Vitamine liposolubili

I pazienti affetti da CKD (malattia renale cronica) possono manifestare una carenza di vitamine liposolubili A, D, E e K, a seconda della dieta e della gravità della patologia. Non è possibile escludere che Renvela possa legarsi alle vitamine liposolubili contenute negli alimenti ingeriti. Nei pazienti che assumono sevelamer ma nessun integratore vitaminico, si devono valutare a intervalli regolari i livelli sierici di vitamina A, D, E e K. In caso di necessità, somministrare integratori vitaminici. Per i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi sono raccomandati integratori di vitamina D (circa 400 UI di vitamina D nativa al giorno), parte di un preparato multivitaminico da assumere lontano dalla dose di Renvela. Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, è raccomandato un monitoraggio supplementare di vitamine liposolubili e di acido folico, poiché in uno studio clinico su questi pazienti i livelli di vitamina A, D, E e K non sono stati misurati.

Carenza di folato

Attualmente vi sono dati insufficienti per escludere la possibilità di carenza di folato durante il trattamento a lungo termine con Renvela.

Ipocalcemia/ipercalcemia

I pazienti con CKD possono sviluppare ipocalcemia o ipercalcemia. Renvela non contiene calcio. Di conseguenza, monitorare a intervalli regolari i livelli di calcemia e somministrare un integratore di calcio elementare, se necessario.

Acidosi metabolica

I pazienti con malattia renale cronica sono predisposti all'acidosi metabolica. Nell'ambito della buona pratica clinica, si raccomanda pertanto il monitoraggio dei livelli di bicarbonato sierico.

Peritonite

I pazienti dializzati sono soggetti a taluni rischi di infezione insiti nella specifica modalità di dialisi. La peritonite è una complicanza nota nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, e in uno studio clinico su sevelamer cloridrato è stato riferito un maggior numero di casi di peritonite nel gruppo di sevelamer rispetto al gruppo di controllo. I pazienti che ricevono dialisi peritoneale devono essere seguiti attentamente, a garanzia dell'uso di una corretta tecnica asettica e della tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

Difficoltà di deglutizione e soffocamento

Sono state riportate raramente difficoltà di deglutizione delle compresse di Renvela. Molti di questi casi riguardavano pazienti con condizioni di comorbidità, tra cui disturbi della deglutizione o anomalie esofagee. Pertanto si deve usare cautela quando Renvela viene somministrato a pazienti con disfagia. Per i pazienti con anamnesi di disfagia si deve utilizzare Renvela in polvere per sospensione orale.

Ipotiroidismo

È raccomandato un più attento monitoraggio dei pazienti affetti da ipotiroidismo ai quali vengano somministrati in concomitanza sevelamer carbonato e levotiroxina (vedere paragrafo 4.5).

Trattamento cronico a lungo termine

Da uno studio clinico della durata di un anno non è emersa evidenza di accumulo di sevelamer. Tuttavia, non è possibile escludere del tutto il potenziale assorbimento e accumulo di sevelamer nel trattamento cronico a lungo termine (> un anno) (vedere paragrafo 5.2).

Iperparatiroidismo

Renvela non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Patologie gastrointestinali infiammatorie

Casi di gravi patologie infiammatorie di diverse parti del tratto gastrointestinale (comprese gravi complicanze come sanguinamento, perforazioni, ulcere, necrosi, colite, ...) associati alla presenza di cristalli di sevelamer sono stati riportati in letteratura. Tuttavia, non è stata dimostrata la causalità dei cristalli di sevelamer per l'insorgenza di tali patologie. Il trattamento con sevelamer carbonato deve essere rivalutato in pazienti che sviluppano gravi sintomi gastrointestinali.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Non sono stati effettuati studi di interazione nei pazienti dializzati.

Ciprofloxacina

Negli studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di Renvela, ha ridotto la biodisponibilità di ciprofloxacina di circa 50% con la somministrazione simultanea di sevelamer cloridrato, nell'ambito di uno studio monodose. Di conseguenza, Renvela non deve essere assunto contemporaneamente a ciprofloxacina.

Ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus in pazienti trapiantati

Ridotti livelli di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus sono stati riferiti nei pazienti sottoposti a trapianto, con somministrazione concomitante di sevelamer cloridrato, senza sequele cliniche (per esempio rigetto del trapianto). Non è possibile escludere interazioni, pertanto si deve considerare l'attento monitoraggio delle concentrazioni ematiche di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus durante l'uso dell'associazione e dopo la sua sospensione.

Levotiroxina

Casi molto rari di ipotiroidismo sono stati riportati nei pazienti con somministrazione concomitante di sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, e levotiroxina. Pertanto, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di ormone tireostimolante (TSH) nei pazienti che ricevono sevelamer carbonato e levotiroxina.

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

I pazienti che assumono antiaritmici per il controllo delle aritmie e anticonvulsivanti per il controllo di disordini convulsivi sono stati esclusi dagli studi clinici. Si deve usare cautela nel prescrivere Renvela ai pazienti che assumono anche questi medicinali.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

In studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non ha avuto effetti sulla biodisponibilità di digossina, warfarin, enalapril o metoprololo.

Inibitori di pompa protonica

Durante l'esperienza post-marketing, sono stati riportati casi molto rari di aumento dei livelli di fosfato in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori di pompa protonica e sevelamer carbonato.

Biodisponibilità

Renvela non è assorbito e può influire sulla biodisponibilità di altri medicinali. Al momento di somministrare qualunque medicinale, laddove un eventuale riduzione della biodisponibilità possa avere un effetto clinicamente significativo sulla sicurezza o sull'efficacia, il medicinale deve essere somministrato almeno un'ora prima, o almeno tre ore dopo, l'assunzione di Renvela. In alternativa, il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sevelamer in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva con la somministrazione di sevelamer a dosi elevate nei ratti (vedere paragrafo 5.3). È stato inoltre dimostrato che sevelamer riduce l'assorbimento di numerose vitamine, compreso l'acido folico (vedere paragrafo 4.4 e 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Renvela deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta analisi del rapporto rischio/beneficio sia per la madre che per il feto.

Allattamento

Non è noto se sevelamer/metaboliti siano escreti nel latte materno umano. Il fatto che sevelamer non venga assorbito rende improbabile la sua escrezione nel latte materno. La decisione di proseguire/interrompere l'allattamento o proseguire/interrompere la terapia con Renvela deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con Renvela per la donna.

Fertilità

Non vi sono dati riguardanti l'effetto di sevelamer sulla fertilità nell'uomo. Gli studi condotti su animali hanno evidenziato che sevelamer non altera la fertilità in ratti maschi e femmine a esposizioni di dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 13 g/die in base al confronto dell'area di superficie corporea relativa.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Sevelamer non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 5\%$ dei pazienti) rientravano tutte nella classe delle patologie gastrointestinali secondo la classificazione per sistema e per organi. Gran parte di tali reazioni avverse è stata di intensità da lieve a moderata.

Tabella delle reazioni avverse

La sicurezza di sevelamer (sia come sali di carbonato che come cloridrato) è stata esaminata in numerosi studi clinici su un totale di 969 pazienti sottoposti ad emodialisi, con trattamenti della durata di 4 – 50 settimane (724 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 245 con sevelamer carbonato), 97 pazienti sottoposti a dialisi peritoneale con trattamento della durata di 12 settimane (tutti trattati con sevelamer cloridrato) e 128 pazienti con CKD non dializzati, in trattamento per 8 – 12 settimane (trattamento di 79 pazienti con sevelamer cloridrato e 49 con sevelamer carbonato).

Le reazioni avverse, che si sono verificate durante gli studi clinici o che sono state spontaneamente riportate dall'esperienza di post-marketing, sono elencate per frequenza nella tabella che segue. La frequenza delle segnalazioni è classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

| Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA | Molto comuni | Comuni | Molto rari | Non nota |
|---|--|---|------------------|--|
| Disturbi del sistema immunitario | | | Ipersensibilità* | |
| Patologie gastrointestinali | Nausea, vomito, dolore addominale alto, stipsi | Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore addominale | | Ostruzione intestinale, ileo/subileo, perforazione intestinale |
| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | | | | Prurito, eruzione cutanea |

*esperienza post-marketing

Popolazione pediatrica

In generale, il profilo di sicurezza per i bambini e adolescenti (6-18 anni) è simile al profilo di sicurezza per gli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, è stato somministrato a volontari sani a dosi fino a 14 grammi/giorno per otto giorni, in assenza di effetti indesiderati. Nei pazienti con CKD, la dose giornaliera massima studiata era in media 14,4 grammi di sevelamer carbonato in una singola dose giornaliera.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Trattamento dell'iperfosfatemia. Codice ATC: V03A E02.

Renvela contiene sevelamer, un polimero reticolato non assorbibile, chelante del fosfato e privo di metallo o calcio. Sevelamer contiene ammine multiple separate attraverso un carbonio dalla struttura centrale del polimero, che diventa protonato nello stomaco. Queste ammine protonate legano ioni carichi negativamente, come il fosfato dietetico, in sede intestinale. Legando il fosfato nel tratto intestinale e riducendone l'assorbimento, sevelamer riduce la concentrazione sierica di fosforo. Durante la somministrazione di chelanti del fosfato è sempre necessario un regolare monitoraggio dei livelli di fosfatemia.

In due studi clinici randomizzati, in crossover, sevelamer carbonato, sia nella formulazione in compresse che in polvere, si è dimostrato equivalente dal punto di vista terapeutico a sevelamer cloridrato, se somministrato tre volte al giorno, e pertanto efficace nel controllare la fosfatemia in pazienti con CKD sottoposti ad emodialisi.

Il primo studio ha dimostrato che l'assunzione di sevelamer carbonato tre volte/die era equivalente a sevelamer cloridrato compresse tre volte/die, in 79 pazienti emodializzati trattati nell'arco di due periodi di terapia randomizzata di 8 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,5 \pm 0,3$ mmol/l sia per sevelamer carbonato che per sevelamer cloridrato). Il secondo studio ha dimostrato equivalenza fra sevelamer carbonato polvere, somministrato tre volte al giorno, e sevelamer cloridrato compresse somministrato tre volte al giorno a 31 pazienti emodializzati affetti da iperfosfatemia (definita come livelli sierici di fosfato $\geq 1,78$ mmol/l), nell'arco di due periodi di trattamenti randomizzati di 4 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,6 \pm 0,5$ mmol/l per sevelamer carbonato polvere, e $1,7 \pm 0,4$ mmol/l per sevelamer cloridrato compresse).

Negli studi clinici su pazienti emodializzati, da solo sevelamer non ha evidenziato un effetto coerente e clinicamente significativo sui livelli sierici di ormone paratiroideo intatto (iPTH). In uno studio di 12 settimane su pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, tuttavia, sono state osservate riduzioni di iPTH analoghe a quelle per i pazienti che ricevevano calcio acetato. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere calcio come integratori, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Il legame di sevelamer agli acidi biliari *in vitro* e *in vivo* è stato dimostrato in modelli animali. Il legame degli acidi biliari mediante resine a scambio ionico è un metodo comprovato per ridurre il colesterolo ematico. In studi clinici su sevelamer, sia il colesterolo medio totale che il colesterolo LDL sono calati del 15-39%. La riduzione del colesterolo è stata osservata dopo 2 settimane di trattamento e viene mantenuta con il trattamento a lungo termine. I trigliceridi, il colesterolo HDL e l'albumina non hanno subito variazioni in seguito al trattamento con sevelamer.

Poiché sevelamer lega gli acidi biliari, potrebbe interferire con l'assorbimento di vitamine liposolubili come la vitamina A, D, E e K.

Sevelamer non contiene calcio e riduce l'incidenza degli episodi di ipercalcemia, rispetto ai pazienti che assumono solo chelanti del fosfato a base di calcio. È stato dimostrato il mantenimento degli effetti di sevelamer su fosforo e calcio per tutta la durata di uno studio con follow-up di un anno. Queste informazioni sono state ottenute da studi nei quali è stato usato sevelamer cloridrato.

La sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato nei pazienti pediatrici iperfosfatemici con malattia renale cronica (CKD) è stata valutata in uno studio multicentrico con un periodo di 2 settimane a dose fissa (FDP), randomizzato, controllato con placebo seguito da un periodo di 6 mesi a braccio singolo, in aperto, a dose titolata (DTP). Un totale di 101 pazienti (di età compresa tra 6 e 18 anni, con un intervallo di BSA da 0,8 m² a 2,4 m²) sono stati randomizzati nello studio. Quarantanove (49) pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato e 51 hanno ricevuto placebo durante il periodo FDP di 2 settimane. Successivamente tutti i

pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato per il periodo DTP di 26 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo endpoint primario, cioè sevelamer carbonato ha ridotto il fosforo sierico con una differenza media LS di -0,90 mg/dL rispetto al placebo ed endpoint secondari di efficacia. Nei pazienti pediatrici con iperfosfatemia secondaria a CKD, sevelamer carbonato ha ridotto significativamente i livelli di fosforo sierico rispetto al placebo durante un FDP di 2 settimane. La risposta al trattamento è stata mantenuta nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto sevelamer carbonato durante il periodo DTP di 6 mesi in aperto. Il 27% dei pazienti pediatrici ha raggiunto il livello di fosforo sierico appropriato alla loro età alla fine del trattamento. Questi valori sono stati del 23% e del 15% nel sottogruppo dei pazienti rispettivamente in emodialisi e dialisi peritoneale. La risposta al trattamento durante il periodo FDP di 2 settimane non è stata influenzata dalla superficie corporea (BSA), mentre al contrario nessuna risposta al trattamento è stata osservata nei pazienti pediatrici con livelli di fosforo definiti < 7,0 mg/dL. La maggior parte degli eventi avversi, riportati come correlati o possibilmente correlati a sevelamer carbonato, erano di natura gastrointestinale. Non sono stati identificati nuovi rischi o segnali di sicurezza con l'uso del sevelamer carbonato durante lo studio.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su sevelamer carbonato. Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non è assorbito dal tratto gastrointestinale, come confermato da uno studio di assorbimento su volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati non-clinici su sevelamer non rivelano rischi particolari per l'uomo sulla base di studi convenzionali di sicurezza farmacologica, tossicità a dosi ripetute o genotossicità.

Sono stati effettuati studi di carcinogenicità con sevelamer cloridrato orale nei topi (dosi fino a 9 g/kg/die) e nei ratti (0,3, 1 o 3 g/kg/die). Vi era un'aumentata incidenza di papilloma cellulare transitorio della vescica urinaria nei ratti maschi, nel gruppo trattato con la dose elevata (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 14,4 g). Non vi è stato alcun aumento nell'incidenza di tumori nei topi (dose umana equivalente tripla rispetto alla dose massima negli studi clinici).

In un test citogenetico *in vitro* sui mammiferi, con attivazione metabolica, sevelamer cloridrato ha causato un aumento statisticamente significativo del numero di aberrazioni cromosomiche strutturali. Sevelamer cloridrato non si è rivelato mutageno nel saggio di mutazione batterica di Ames.

Nei ratti e nei cani, sevelamer ha ridotto l'assorbimento delle vitamine liposolubili D, E e K (fattori di coagulazione) e dell'acido folico.

Deficit dell'ossificazione scheletrica sono stati osservati in varie localizzazioni nei feti delle femmine dei ratti che hanno ricevuto sevelamer alle dosi intermedie ed elevate (dose umana equivalente inferiore alla dose massima negli studi clinici di 14,4 g). Questi effetti possono essere secondari alla deplezione di vitamina D.

Nelle femmine gravide dei conigli che hanno ricevuto dosi orali di sevelamer cloridrato con l'alimentazione tramite sonda gastrica in fase di organogenesi vi è stato un aumento dei casi di riassorbimento precoce nel gruppo delle dosi elevate (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici).

Sevelamer cloridrato non ha compromesso la fertilità maschile o femminile nei ratti, all'interno di uno studio di somministrazione con la dieta nel quale le femmine sono state trattate da 14 giorni prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, e i maschi per 28 giorni prima dell'accoppiamento. La dose massima in questo particolare studio era 4,5 g/kg/die (dose umana equivalente doppia rispetto alla dose massima negli studi clinici di 13 g/die, in base al confronto dell'area di superficie corporea relativa).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico alginato
Aroma di crema agli agrumi
Sodio cloruro
Sucralosio
Ossido di ferro giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina in copolimero acido etilenico, poliestere, polietilene a bassa densità e laminato di alluminio, con chiusura termica. Ogni bustina contiene 1,6 g di sevelamer carbonato.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere deve essere dispersa in 60 ml di acqua per ogni bustina, prima della somministrazione. La sospensione è di color giallo pallido, con un aroma agli agrumi.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/006
EU/1/09/521/007

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 2009
Data del rinnovo più recente: 21 marzo 2014

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk
CB9 8PB
Regno Unito

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, paragrafo 7 della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

ETICHETTA – FLACONE DA 30 COMPRESSE (CON SCATOLA ESTERNA)

ETICHETTA con Blue box– FLACONE DA 180 COMPRESSE (SENZA SCATOLA ESTERNA)

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Renvela 800 mg compresse rivestite con film
sevelamer carbonato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 800 mg di sevelamer carbonato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

30 compresse rivestite con film
180 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Le compresse devono essere ingerite intere. Non masticare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/001 30 compresse rivestite con film
EU/1/09/521/003 180 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Renvela
800 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA con Blue box– FLACONE DA 30 COMPRESSE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Renvela 800 mg compresse rivestite con film
sevelamer carbonato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 800 mg di sevelamer carbonato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Le compresse devono essere ingerite intere. Non masticare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Renvela
800 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA – FLACONE DA 30 COMPRESSE (CONFEZIONE MULTIPLA)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Renvela 800 mg compresse rivestite con film
sevelamer carbonato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni compressa contiene 800 mg di sevelamer carbonato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

30 compresse rivestite con film. Elemento di una confezione multipla, non può essere venduto separatamente

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Le compresse devono essere ingerite intere. Non masticare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Renvela
800 mg

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA ESTERNA con Blue box– CONFEZIONE MULTIPLA DI 180 COMPRESSE (6 FLACONI DA 30)****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Renvela 800 mg compresse rivestite con film
sevelamer carbonato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 800 mg di sevelamer carbonato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

180 compresse rivestite con film. (6 flaconi da 30 compresse)

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Le compresse devono essere ingerite intere. Non masticare.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/002 180 compresse rivestite con film (6 flaconi da 30 compresse)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Renvela
800 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE SECONDARIO – CARTONE DA 60 o 90 BUSTINE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Renvela 1,6 g polvere per sospensione orale
sevelamer carbonato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 1,6 g di sevelamer carbonato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per sospensione orale
60 bustine
90 bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.
La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/004
EU/1/09/521/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Renvela
1,6 g

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA – BUSTINE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Renvela 1,6 g polvere per sospensione orale
sevelamer carbonato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 1,6 g di sevelamer carbonato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per sospensione orale

1,6 g di polvere per sospensione orale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/004
EU/1/09/521/005

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CARTONE SECONDARIO – CARTONE DI 60 o 90 BUSTINE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Renvela 2,4 g polvere per sospensione orale
sevelamer carbonato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni bustina contiene 2,4 g di sevelamer carbonato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per sospensione orale
60 bustine
90 bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/006
EU/1/09/521/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Renvela
2,4 g

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**ETICHETTA – BUSTINE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Renvela 2,4 g polvere per sospensione orale
sevelamer carbonato

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I)
ATTIVO(I)**

Ogni bustina contiene 2,4 g di sevelamer carbonato.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

Polvere per sospensione orale

2,4 g di polvere per sospensione orale

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso orale.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE
FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON
UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE
NECESSARIO**

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Olanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/09/521/006
EU/1/09/521/007

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Renvela 800 mg compresse rivestite con film sevelamer carbonato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Che cos'è Renvela e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Renvela
3. Come prendere Renvela
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Renvela
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Renvela e a cosa serve

Renvela contiene il principio attivo sevelamer carbonato che agisce impedendo l'assorbimento del fosfato presente nel cibo all'interno dell'apparato digerente e in questo modo riduce i livelli di fosfato nel sangue.

Renvela viene utilizzato per controllare l'iperfosfatemia (alti livelli di fosfato nel sangue) in:

- pazienti adulti in dialisi (una tecnica di depurazione del sangue). Il medicinale può essere usato in pazienti sottoposti ad emodialisi (utilizzando una macchina per la filtrazione del sangue) o a dialisi peritoneale (in cui si pompa del liquido nell'addome e una membrana interna del corpo filtra il sangue);
- pazienti affetti da malattia renale cronica che non sono in dialisi e hanno un livello di fosfato nel sangue equivalente o superiore a 1,78 mmol/l.

Renvela deve essere usato con altri trattamenti, quali integratori di calcio e vitamina D, per prevenire lo sviluppo di malattie delle ossa.

Livelli aumentati di fosfato nel sangue possono causare la formazione di depositi solidi nell'organismo chiamati calcificazioni. Tali depositi possono irrigidire i vasi sanguigni e rendere più difficile la distribuzione del sangue in tutto il corpo. Inoltre, l'aumento di fosfato nel sangue può causare prurito della pelle, occhi arrossati dolore alle ossa e fratture.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Renvela

Non prenda Renvela

- se ha bassi livelli di fosfato nel sangue (il medico la sottoporrà a un controllo)
- se soffre di occlusione intestinale
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico prima di prendere Renvela se uno dei fattori seguenti la riguarda:

- problemi di deglutizione
- problemi di motilità (movimento) nello stomaco e nell'intestino
- vomito frequente
- infiammazione attiva dell'intestino

- è stato sottoposto a importanti interventi chirurgici allo stomaco o all'intestino

Ulteriori trattamenti:

A causa della malattia renale o del trattamento di dialisi, lei potrebbe:

- manifestare livelli bassi o elevati di calcio nel sangue. Poiché Renvela non contiene calcio, il medico potrebbe prescriverle integratori di calcio.
- avere un livello basso di vitamina D nel sangue. Di conseguenza, il medico potrebbe controllare i livelli di vitamina D nel suo sangue e prescriverle ulteriore vitamina D secondo necessità. Se lei non prende integratori multivitaminici, potrebbe anche manifestare livelli bassi di vitamina A, E, K e di acido folico nel sangue, e pertanto il medico potrebbe controllare questi livelli e prescriverle integratori vitaminici secondo necessità.

Nota speciale per i pazienti sottoposti a dialisi peritoneale:

Lei potrebbe soffrire di peritonite (infezione del liquido addominale) associata alla dialisi peritoneale. Questo rischio può essere ridotto adottando rigorose tecniche asettiche al momento di sostituire le sacche. Informi immediatamente il medico se manifesta segni o sintomi nuovi di disturbi addominali, gonfiore addominale, dolore addominale, sensibilità dell'addome o rigidità addominale, stitichezza, febbre, brividi, nausea o vomito.

Sarà sottoposto a controlli più attenti in caso di comparsa di problemi legati a livelli bassi di vitamina A, D, E, K e di acido folico.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia nei bambini (al di sotto di 6 anni) non sono state studiate. Pertanto, l'uso di Renvela non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 6 anni di età.

Altri medicinali e Renvela

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Renvela non deve essere assunto simultaneamente a ciprofloxacina (un antibiotico).
- Se sta assumendo medicinali per problemi del ritmo cardiaco o per l'epilessia, consulti il medico al momento di prendere Renvela.
- Renvela può ridurre gli effetti di medicinali come ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus (medicinali usati per ridurre l'attività del sistema immunitario). Il medico le consiglierà come procedere se lei prende questi medicinali.
- L'assunzione contemporanea di levotiroxina (medicinale usato per trattare i bassi livelli di ormoni della tiroide) e Renvela ha causato in alcuni pazienti non comunemente una carenza di ormoni tiroidei. Di conseguenza, il medico potrebbe controllare più attentamente i livelli di ormone stimolante la tiroide nel suo sangue.
- Se sta assumendo medicinali come omeprazolo, pantoprazolo, o lansoprazolo per trattare il bruciore di stomaco, la malattia da reflusso gastroesofageo o l'ulcera gastrica, consulti il medico al momento di prendere Renvela.

Il medico controllerà a intervalli regolari le eventuali interazioni fra Renvela e altri medicinali.

In alcuni casi, quando Renvela deve essere assunto contemporaneamente ad un altro medicinale il medico potrebbe consigliarle di prendere tale medicinale 1 ora prima o 3 ore dopo l'assunzione di Renvela, oppure considerare la possibilità di effettuare controlli dei livelli di quel medicinale nel sangue.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Non è noto se Renvela abbia effetti sul feto.

Informi il medico se desidera allattare il bambino al seno. Non è noto se Renvela possa passare attraverso il latte materno e influire sul bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Renvela alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come prendere Renvela

Deve prendere Renvela seguendo esattamente le istruzioni del medico. Il medico baserà la dose sul suo livello di fosfato nel sangue.

La dose iniziale raccomandata di Renvela compresse per gli adulti e gli anziani (con più di 65 anni) è una o due compresse di 800 mg, 3 volte al giorno ai pasti principali.

Le compresse devono essere ingerite intere. Non schiacciare, masticare o spezzettare le compresse.

Inizialmente il medico controllerà ogni 2-4 settimane i livelli di fosfato nel suo sangue e potrà regolare la dose di Renvela, se necessario, per raggiungere il livello adeguato di fosfato.

I pazienti che assumono Renvela devono rispettare la dieta prescritta.

Se prende più Renvela di quanto deve

Nell'eventualità di un possibile sovradosaggio, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Renvela

Se ha saltato una dose, assumi la dose successiva all'orario consueto, con un pasto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Poiché la stitichezza può essere un sintomo iniziale di un blocco intestinale, informi il medico o il farmacista.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riferiti nei pazienti che assumono Renvela:

Molto comune (può interessare più di 1 utilizzatore su 10):
vomito, stitichezza, dolore nella parte alta dell'addome, nausea

Comune (può interessare al massimo 1 utilizzatore su 10):
diarrea, dolore addominale, indigestione, flatulenza

Molto raro (può interessare al massimo 1 utilizzatore su 10000):
Ipersensibilità

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
sono stati riportati casi di prurito, eruzione cutanea, motilità (movimento) intestinale lenta/blocco intestinale e perforazione della parete intestinale.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Renvela

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone e sull'astuccio dopo "Scad".

Tenere il contenitore ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Renvela

- Il principio attivo è sevelamer carbonato. Ogni compressa rivestita con film di Renvela contiene 800 mg di sevelamer carbonato.
- Gli eccipienti sono cellulosa microcristallina, sodio cloruro e zinco stearato. Il rivestimento della compressa contiene ipromellosa (E464) e monogliceridi diacetilati. L'inchiostro di stampa contiene ossido di ferro nero (E172), alcol isopropilico, glicole propilenico e ipromellosa (E464).

Descrizione dell'aspetto di Renvela e contenuto della confezione

Renvela compresse rivestite con film sono compresse bianche, con la dicitura RENVELA 800 impressa su un lato. Le compresse sono confezionate in flaconi di polietilene ad alta densità, provvisti di tappo in polipropilene e di una chiusura ad induzione.

Confezioni:

1 x 30 compresse per flacone

1 x 180 compresse per flacone

180 compresse (6 flaconi da 30 compresse)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Genzyme Europe B.V.

Gooimeer 10

1411 DD Naarden

Paesi Bassi

Produttore:

Genzyme Ltd.

37 Hollands Road

Haverhill, Suffolk

CB9 8PB

Regno Unito

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 2 9705300

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis France
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland
sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 4035 600

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 182 557 755

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda..
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika
sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Renvela 1,6 g polvere per sospensione orale

sevelamer carbonato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Renvela e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Renvela
3. Come prendere Renvela
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Renvela
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Renvela e a cosa serve

Renvela contiene il principio attivo sevelamer carbonato che agisce impedendo l'assorbimento del fosfato presente nel cibo all'interno dell'apparato digerente e in questo modo riduce i livelli di fosfato nel sangue.

Renvela viene utilizzato per controllare l'iperfosfemia (alti livelli di fosfato nel sangue) in:

- pazienti adulti in dialisi (una tecnica di depurazione del sangue). Il medicinale può essere usato in pazienti sottoposti ad emodialisi (utilizzando una macchina per la filtrazione del sangue) o a dialisi peritoneale (in cui si pompa del liquido nell'addome e una membrana interna del corpo filtra il sangue);
- pazienti adulti affetti da malattia renale cronica che non sono in dialisi e hanno un livello di fosfato nel sangue equivalente o superiore a 1,78 mmol/l;
- pazienti pediatriche affette da malattia renale cronica (a lungo termine) al di sopra dei 6 anni e al di sopra di una certa altezza e peso (utilizzati dal medico per calcolare la superficie corporea).

Renvela deve essere usato con altri trattamenti, quali integratori di calcio e vitamina D, per prevenire lo sviluppo di malattie delle ossa.

Livelli aumentati di fosfato nel sangue possono causare la formazione di depositi solidi nell'organismo, chiamati calcificazioni. Tali depositi possono irrigidire i suoi vasi sanguigni e rendere più difficile la distribuzione del sangue in tutto il corpo. Inoltre, l'aumento di fosfato nel sangue può causare prurito della pelle, occhi arrossati, dolore alle ossa e fratture.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Renvela

Non prenda Renvela

- se ha bassi livelli di fosfato nel sangue (il medico la sottoporrà a un controllo)
- se soffre di occlusione intestinale
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

- Si rivolga al medico prima di prendere Renvela se uno dei fattori seguenti la riguarda:
- problemi di deglutizione

- problemi di motilità (movimento) nello stomaco e nell'intestino
- vomito frequente
- infiammazione attiva dell'intestino
- è stato sottoposto a importanti interventi chirurgici allo stomaco o all'intestino

Bambini

La sicurezza e l'efficacia nei bambini (al di sotto di 6 anni) non sono state studiate. Pertanto, l'uso di Renvela non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 6 anni di età.

Ulteriori trattamenti:

A causa della malattia renale o del trattamento di dialisi, lei potrebbe:

- manifestare livelli bassi o elevati di calcio nel sangue. Poiché Renvela non contiene calcio, il medico potrebbe prescrivere integratori di calcio.
- avere un livello basso di vitamina D nel sangue. Di conseguenza, il medico potrebbe controllare i livelli di vitamina D nel suo sangue e prescrivere ulteriore vitamina D secondo necessità. Se lei non prende integratori multivitaminici, potrebbe anche manifestare livelli bassi di vitamina A, E, K e di acido folico nel sangue, e pertanto il medico potrebbe controllare questi livelli e prescrivere integratori vitaminici secondo necessità.

Nota speciale per i pazienti sottoposti a dialisi peritoneale:

Lei potrebbe soffrire di peritonite (infezione del liquido addominale) associata alla dialisi peritoneale. Questo rischio può essere ridotto adottando rigorose tecniche asettiche al momento di sostituire le sacche. Informi immediatamente il medico se manifesta segni o sintomi nuovi di disturbi addominali, gonfiore addominale, dolore addominale, sensibilità dell'addome o rigidità addominale, stitichezza, febbre, brividi, nausea o vomito.

Sarà sottoposto a controlli più attenti in caso di comparsa di problemi legati a livelli bassi di vitamina A, D, E, K e di acido folico.

Altri medicinali e Renvela

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Renvela non deve essere assunto simultaneamente a ciprofloxacina (un antibiotico).
- Se sta assumendo medicinali per problemi del ritmo cardiaco o per l'epilessia, consulti il medico al momento di prendere Renvela.
- Renvela può ridurre gli effetti di medicinali come ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus (medicinali usati per ridurre l'attività del sistema immunitario). Il medico le consiglierà come procedere se lei prende questi medicinali.
- L'assunzione contemporanea di levotiroxina (medicinale usato per il trattamento di bassi livelli di ormoni della tiroide) e Renvela ha causato in alcuni pazienti non comunemente una carenza di ormoni tiroidei. Di conseguenza, il medico potrebbe controllare più attentamente i livelli di ormone stimolante la tiroide nel suo sangue.
- Se sta assumendo medicinali come omeprazolo, pantoprazolo, lansoprazolo per trattare il bruciore di stomaco, la malattia da reflusso gastroesofageo o l'ulcera gastrica, consulti il medico al momento di prendere Renvela.

Il medico controllerà a intervalli regolari le eventuali interazioni fra Renvela e altri medicinali.

In alcuni casi, quando Renvela deve essere assunto contemporaneamente ad un altro medicinale: il medico potrebbe consigliarle di prendere tale medicinale 1 ora prima o 3 ore dopo l'assunzione di Renvela, oppure considerare la possibilità di effettuare controlli dei livelli di quel medicinale nel sangue.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Non è noto se Renvela abbia effetti sul feto.

Informi il medico se desidera allattare il bambino al seno. Non è noto se Renvela possa passare attraverso il latte materno e influire sul bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

E' improbabile che Renvela alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come prendere Renvela

Deve prendere Renvela seguendo esattamente le istruzioni del medico. Il medico baserà la dose sul suo livello di fosfato nel sangue.

Per un dosaggio di 1,6 g, la polvere per sospensione orale deve essere disciolta in 40 ml di acqua per ogni bustina. Bere entro 30 minuti dalla preparazione. È importante bere tutto il liquido, e potrebbe essere necessario sciacquare il bicchiere con acqua e bere nuovamente, per assicurarsi di ingerire tutta la polvere.

La dose iniziale di Renvela raccomandata per gli adulti è 2,4-4,8 g/die equamente divisa nei tre pasti. La dose iniziale e il regime corretti saranno decisi dal suo medico.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose raccomandata iniziale di Renvela per bambini è basata sulla loro altezza e peso (utilizzati dal medico per calcolare la superficie corporea). Per i bambini è preferibile utilizzare Renvela polvere, in quanto le compresse di Renvela non sono adatte in questa popolazione. Renvela non deve essere somministrato a stomaco vuoto e deve essere assunto con pasti o spuntini. La dose iniziale e il regime corretti saranno decisi dal suo medico.

Per dosaggi inferiori a 1,6 g, la polvere di Renvela nella bustina può essere suddivisa. La polvere di Renvela può essere misurata per volume (ml) usando un misurino o un cucchiaino dosatore.

| Dose di Sevelamer carbonato (g) | Volume (ml) |
|--|--------------------|
| 0,4 g (400 mg) | 1,0 ml |
| 0,8 g (800 mg) | 2,0 ml |
| 1,2 g (1200 mg) | 3,0 ml |
| 1,6 g (1600 mg) | 4,0 ml |

Preparazione usando un misurino da 1 ml:

Per una dose di 0,4 g:

- Aprire la bustina con forbici lungo la linea contrassegnata.
 - Inserire il misurino nella bustina.
 - Riempire il misurino fino al bordo superiore.
 - Estrarre il misurino dalla bustina utilizzando il bordo superiore della bustina aperta per livellare la polvere con la parte superiore del misurino. Ciò permette che l'eccesso di polvere Renvela ricada nella bustina.
- Disperdere 1,0 ml della polvere di Renvela dal misurino in 40 ml di acqua. Bere entro 30 minuti dalla preparazione. È importante bere tutto il liquido e potrebbe essere necessario sciacquare il bicchiere con acqua e bere nuovamente per assicurarsi di ingerire tutta la polvere.
- Chiudere la bustina ripiegando due volte.
- La polvere di Renvela rimanente può essere utilizzata entro 24 ore per la dose successiva.
- Eliminare le bustine di Renvela che sono state aperte per più di 24 ore.

Per una dose da 0,8 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempiendo il misurino due volte per un totale di 2,0 ml di polvere di Renvela.

Per una dose di 1,2 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempiendo il misurino tre volte per un totale di 3,0 ml di polvere di Renvela.

Preparazione utilizzando un cucchiaino dosatore

Per una dose di 0,4 g:

- Aprire la bustina con forbici lungo la linea contrassegnata.
- Tenere il cucchiaino dosatore verticalmente.
- Versare il contenuto della bustina nel cucchiaino dosatore per riempire il cucchiaino fino a 1,0 ml.
- Non battere il cucchiaino dosatore per compattare la polvere.
- Disperdere 1,0 ml della polvere di Renvela dal cucchiaino dosatore in 40 ml di acqua. Bere entro 30 minuti dalla preparazione. È importante bere tutto il liquido e potrebbe essere necessario sciacquare il bicchiere con acqua e bere nuovamente per assicurarsi di ingerire tutta la polvere.
- Chiudere la bustina ripiegando due volte.
- La polvere Renvela rimanente può essere utilizzata entro 24 ore per la dose successiva.
- Eliminare le bustine di Renvela che sono state aperte per più di 24 ore.

Per una dose di 0,8 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempire il cucchiaino due volte per un totale di 2,0 ml di polvere di Renvela.

Per una dose di 1,2 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempire il cucchiaino tre volte per un totale di 3,0 ml di polvere di Renvela.

Inizialmente il medico controllerà ogni 2-4 settimane i livelli di fosfato nel suo sangue e potrà regolare la dose di Renvela, se necessario, per raggiungere il livello adeguato di fosfato.

I pazienti che assumono Renvela devono rispettare la dieta prescritta

Se prende più Renvela di quanto deve

Nell'eventualità di un possibile sovradosaggio, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Renvela

Se ha saltato una dose, assuma la dose successiva all'orario consueto, con un pasto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Poiché la stitichezza può essere un sintomo iniziale di un blocco intestinale, informi il medico o il farmacista.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riferiti nei pazienti che assumono Renvela:

Molto comune (può interessare più di 1 utilizzatore su 10):

vomito, stitichezza, dolore nella parte alta dell'addome, nausea

Comune (può interessare al massimo 1 utilizzatore su 10):

diarrea, dolore addominale, indigestione, flatulenza

Molto raro (può interessare al massimo 1 utilizzatore su 10000):
Ipersensibilità

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):
sono stati riportati casi di prurito, eruzione cutanea, motilità (movimento) intestinale lenta/blocco intestinale e perforazione della parete intestinale.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Renvela

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla bustina e sull'astuccio dopo "Scad". La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Renvela

- Il principio attivo è sevelamer carbonato. Ogni bustina di Renvela contiene 1,6 g di sevelamer carbonato, come indicato sulla bustina.
- Gli eccipienti sono glicole propilenico alginato, aroma di crema agli agrumi, sodio cloruro, sucralosio e ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Renvela e contenuto della confezione

Renvela polvere per sospensione orale è una polvere color giallo pallido, fornita in una bustina di lamina di alluminio con chiusura termica. Le bustine di alluminio sono confezionate in una scatola esterna.

Confezioni:

60 bustine per cartone

90 bustine per cartone

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Genzyme Europe B.V.

Gooimeer 10

1411 DD Naarden

Paesi Bassi

Produttore:

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk
CB9 8PB
Regno Unito

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 2 9705300

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France
sanofi-aventis France
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 182 557 755

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda..
Tel: +351 21 35 89 400

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Renvela 2,4 g polvere per sospensione orale sevelamer carbonato

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Renvela e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Renvela
3. Come prendere Renvela
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Renvela
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Renvela e a cosa serve

Renvela contiene il principio attivo sevelamer carbonato che agisce impedendo l'assorbimento del fosfato presente nel cibo all'interno dell'apparato digerente e in questo modo riduce i livelli di fosfato nel sangue.

Renvela viene utilizzato per controllare l'iperfosfemia (alti livelli di fosfato nel sangue) in:

- pazienti adulti in dialisi (una tecnica di depurazione del sangue). Il medicinale può essere usato in pazienti sottoposti ad emodialisi (utilizzando una macchina per la filtrazione del sangue) o a dialisi peritoneale (in cui si pompa del liquido nell'addome e una membrana interna del corpo filtra il sangue);
- pazienti adulti affetti da malattia renale cronica che non sono in dialisi e hanno un livello di fosfato nel sangue equivalente o superiore a 1,78 mmol/l;
- pazienti pediatriche affette da malattia renale cronica (a lungo termine) al di sopra di 6 anni di età e al di sopra di una certa altezza e peso (utilizzati dal medico per calcolare la superficie corporea).

Renvela deve essere usato con altri trattamenti, quali integratori di calcio e vitamina D, per prevenire lo sviluppo di malattie delle ossa. Livelli aumentati di fosfato nel sangue possono causare la formazione di depositi solidi nell'organismo, chiamati calcificazioni. Tali depositi possono irrigidire i vasi sanguigni e rendere più difficile la distribuzione del sangue in tutto il corpo. Inoltre, l'aumento di fosfato nel sangue può causare prurito della pelle, occhi arrossati, dolore alle ossa e fratture.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Renvela

Non prenda Renvela

- se ha bassi livelli di fosfato nel sangue (il medico la sottoporrà a un controllo)
- se soffre di occlusione intestinale
- se è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

- Si rivolga al medico prima di prendere Renvela se uno dei fattori seguenti la riguarda:
 - problemi di deglutizione
 - problemi di motilità (movimento) nello stomaco e nell'intestino

- vomito frequente
- infiammazione attiva dell'intestino
- è stato sottoposto a importanti interventi chirurgici allo stomaco o all'intestino

Ulteriori trattamenti:

A causa della malattia renale o del trattamento di dialisi, lei potrebbe:

- manifestare livelli bassi o elevati di calcio nel sangue. Poiché Renvela non contiene calcio, il medico potrebbe prescrivere integratori di calcio.
- avere un livello basso di vitamina D nel sangue. Di conseguenza, il medico potrebbe controllare i livelli di vitamina D nel suo sangue e prescrivere ulteriore vitamina D secondo necessità. Se lei non prende integratori multivitaminici, potrebbe anche manifestare livelli bassi di vitamina A, E, K e di acido folico nel sangue, e pertanto il medico potrebbe controllare questi livelli e prescrivere integratori vitaminici secondo necessità.

Nota speciale per i pazienti sottoposti a dialisi peritoneale:

Lei potrebbe soffrire di peritonite (infezione del liquido addominale) associata alla dialisi peritoneale. Questo rischio può essere ridotto adottando rigorose tecniche asettiche al momento di sostituire le sacche. Informi immediatamente il medico se manifesta segni o sintomi nuovi di disturbi addominali, gonfiore addominale, dolore addominale, sensibilità dell'addome o rigidità addominale, stitichezza, febbre, brividi, nausea o vomito.

Sarà sottoposto a controlli più attenti in caso di comparsa di problemi legati a livelli bassi di vitamina A, D, E, K e di acido folico.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia nei bambini (al di sotto di 6 anni) non sono state studiate. Pertanto, l'uso di Renvela non è raccomandato nei bambini al di sotto dei 6 anni di età.

Altri medicinali e Renvela

Informi il medico se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

- Renvela non deve essere assunto simultaneamente a ciprofloxacina (un antibiotico).
- Se sta assumendo medicinali per problemi del ritmo cardiaco o per l'epilessia, consulti il medico al momento di prendere Renvela.
- Renvela può ridurre gli effetti di medicinali come ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus (medicinali usati per ridurre l'attività del sistema immunitario). Il medico le consiglierà come procedere se lei prende questi medicinali.
- L'assunzione contemporanea di levotiroxina (medicinale usato per il trattamento di bassi livelli di ormoni della tiroide) e Renvela ha causato in alcuni pazienti non comunemente una carenza di ormoni tiroidei. Di conseguenza, il medico potrebbe controllare più attentamente i livelli di ormone stimolante la tiroide nel suo sangue.
- Se sta assumendo medicinali come omeprazolo, pantoprazolo, lansoprazolo per trattare il bruciore di stomaco, la malattia da reflusso gastroesofageo o l'ulcera gastrica, consulti il medico al momento di prendere Renvela.

Il medico controllerà a intervalli regolari le eventuali interazioni fra Renvela e altri medicinali.

In alcuni casi, quando Renvela deve essere assunto contemporaneamente ad un altro medicinale: il medico potrebbe consigliarle di prendere tale medicinale 1 ora prima o 3 ore dopo l'assunzione di Renvela, oppure considerare la possibilità di effettuare controlli dei livelli di quel medicinale nel sangue.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico prima di prendere questo medicinale. Non è noto se Renvela abbia effetti sul feto.

Informi il medico se desidera allattare il bambino al seno. Non è noto se Renvela possa passare attraverso il latte materno e influire sul bambino.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

E' improbabile che Renvela alteri la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

3. Come prendere Renvela

Deve prendere Renvela seguendo esattamente le istruzioni del medico. Il medico baserà la dose sul suo livello di fosfato nel sangue.

Per un dosaggio di 2,4 g, la polvere per sospensione orale deve essere disciolta in 60 ml di acqua per ogni bustina. Bere entro 30 minuti dalla preparazione. È importante bere tutto il liquido, e potrebbe essere necessario sciacquare il bicchiere con acqua e bere nuovamente, per assicurarsi di ingerire tutta la polvere.

La dose iniziale di Renvela raccomandata per gli adulti è 2,4 - 4,8 g/die equamente divisa nei tre pasti. La dose iniziale e il regime corretti saranno decisi dal suo medico.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose raccomandata iniziale di Renvela per bambini è basata sulla loro altezza e peso (utilizzati dal medico per calcolare la superficie corporea). Per i bambini è preferibile utilizzare Renvela polvere, in quanto le compresse Renvela non sono adatte in questa popolazione. Renvela non deve essere somministrato a stomaco vuoto e deve essere assunto con pasti o spuntini. La dose iniziale e il regime corretti saranno decisi dal suo medico.

Per dosaggi inferiori a 2,4 g, la polvere di Renvela nella bustina può essere suddivisa. La polvere di Renvela può essere misurata per volume (ml) usando un misurino o un cucchiaino dosatore.

| Dose di Sevelamer carbonato (g) | Volume (ml) |
|--|--------------------|
| 0,4 g (400 mg) | 1,0 ml |
| 0,8 g (800 mg) | 2,0 ml |
| 1,2 g (1200 mg) | 3,0 ml |
| 1,6 g (1600 mg) | 4,0 ml |

Preparazione usando un misurino da 1 ml:

Per una dose di 0,4 g:

- Aprire la bustina con forbici lungo la linea contrassegnata.
 - Inserire il misurino nella bustina.
 - Riempire il misurino fino al bordo superiore.
 - Estrarre il misurino dalla bustina utilizzando il bordo superiore della bustina aperta per livellare la polvere con la parte superiore del misurino. Ciò permette che l'eccesso di polvere Renvela ricada nella bustina.
- Disperdere 1,0 ml della polvere di Renvela dal misurino in 60 ml di acqua. Bere entro 30 minuti dalla preparazione. È importante bere tutto il liquido e potrebbe essere necessario sciacquare il bicchiere con acqua e bere nuovamente per assicurarsi di ingerire tutta la polvere.
- Chiudere la bustina ripiegando due volte.
- La polvere di Renvela rimanente può essere utilizzata entro 24 ore per la dose successiva.

- Eliminare le bustine di Renvela che sono state aperte per più di 24 ore.

Per una dose da 0,8 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempiendo il misurino due volte per un totale di 2,0 ml di polvere di Renvela.

Per una dose di 1,2 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempiendo il misurino tre volte per un totale di 3,0 ml di polvere di Renvela.

Per una dose di 1,6 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempiendo il misurino tre volte per un totale di 4,0 ml di polvere di Renvela.

Preparazione utilizzando un cucchiaino dosatore

Per una dose di 0,4 g:

- Aprire la bustina con forbici lungo la linea contrassegnata.
- Tenere il cucchiaino dosatore verticalmente.
- Versare il contenuto della bustina nel cucchiaino dosatore per riempire il cucchiaino fino a 1,0 ml.
- Non battere il cucchiaino dosatore per compattare la polvere.
- Disperdere 1,0 ml della polvere di Renvela dal cucchiaino dosatore in 60 ml di acqua. Bere entro 30 minuti dalla preparazione. È importante bere tutto il liquido e potrebbe essere necessario sciacquare il bicchiere con acqua e bere nuovamente per assicurarsi di ingerire tutta la polvere.
- Chiudere la bustina ripiegando due volte.
- La polvere Renvela rimanente può essere utilizzata entro 24 ore per la dose successiva.
- Eliminare le bustine di Renvela che sono state aperte per più di 24 ore.

Per una dose di 0,8 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempire il cucchiaino due volte per un totale di 2,0 ml di polvere di Renvela.

Per una dose di 1,2 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempire il cucchiaino tre volte per un totale di 3,0 ml di polvere di Renvela.

Per una dose di 1,6 g:

- Seguire le istruzioni riportate sopra, riempire il cucchiaino quattro volte per un totale di 4,0 ml di polvere di Renvela.

Inizialmente il medico controllerà ogni 2-4 settimane i livelli di fosfato nel suo sangue e potrà regolare la dose di Renvela, se necessario, per raggiungere il livello adeguato di fosfato.

I pazienti che assumono Renvela devono rispettare la dieta prescritta

Se prende più Renvela di quanto deve

Nell'eventualità di un possibile sovradosaggio, contatti immediatamente il medico.

Se dimentica di prendere Renvela

Se ha saltato una dose, assuma la dose successiva all'orario consueto, con un pasto. Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Poiché la stitichezza può essere un sintomo iniziale di un blocco intestinale, informi il medico o il farmacista.

I seguenti effetti indesiderati sono stati riferiti nei pazienti che assumono Renvela:

Molto comune (può interessare più di 1 utilizzatore su 10):

vomito, stitichezza, dolore nella parte alta dell'addome, nausea

Comune (può interessare al massimo 1 utilizzatore su 10):

diarrea, dolore addominale, indigestione, flatulenza

Molto raro (può interessare al massimo 1 utilizzatore su 10000):

Ipersensibilità

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili):

sono stati riportati casi di prurito, eruzione cutanea, motilità (movimento) intestinale lenta/blocco intestinale e perforazione della parete intestinale.

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Renvela

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla bustina e sull'astuccio dopo "Scad". La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Renvela

- Il principio attivo è sevelamer carbonato. Ogni bustina di Renvela contiene 2,4 g di sevelamer carbonato, come indicato sulla bustina.
- Gli eccipienti sono glicole propilenico alginato, aroma di crema agli agrumi, sodio cloruro, sucralosio e ossido di ferro giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Renvela e contenuto della confezione

Renvela polvere per sospensione orale è una polvere color giallo pallido, fornita in una bustina di lamina di alluminio con chiusura termica. Le bustine di alluminio sono confezionate in una scatola esterna.

Confezioni:

60 bustine per cartone

90 bustine per cartone

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Paesi Bassi

Produttore:

Genzyme Ltd.
37 Hollands Road
Haverhill, Suffolk
CB9 8PB
Regno Unito

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 2 9705300

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 182 557 755

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

Portugal

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Tel: 800.536 389

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda..
Tel: +351 21 35 89 400

România

Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali : <http://www.ema.europa.eu>.

Questo foglio è disponibile in tutte le lingue dell'Unione europea/dello Spazio economico europeo sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.