

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, su un lato, hanno impressa 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 (CKD) 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, vedere paragrafo "Titolazione e mantenimento"

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 sierici di fosfatemia, al fine di assicurare dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

Si devono monitorare i livelli sierici 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 sevelamer carbonato devono attenersi alle diete prescritte.

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

Popolazioni particolari

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento di dosaggio negli anziani.

Insufficienza epatica

Non sono stati effettuati studi in pazienti con insufficienza epatica.

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 BSA inferiore a 0,75 m². Non ci sono dati disponibili.

La sicurezza e l'efficacia di Renvela sono state stabilite nei bambini di età superiore a 6 anni e con BSA superiore a 0,75 m². I dati attualmente disponibili sono descritti nel paragrafo 5.1.

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.
- Ipofosfatemia
- Occlusione intestinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato non sono state stabilite nei pazienti adulti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi, con fosforo sierico <1,78 mmol/L. Pertanto, attualmente, il suo uso in questi pazienti deve essere evitato.

La sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato non sono state stabilite nei pazienti affetti dai seguenti disturbi:

- disfagia
- disturbi della deglutizione
- severi disturbi della motilità gastrointestinale compresa la gastroparesi severa o non trattata, ritenzione del contenuto gastrico e anomalie o irregolarità della motilità intestinale
- malattia infiammatoria intestinale in fase attiva
- chirurgia maggiore sul tratto gastrointestinale

Il trattamento di questi pazienti con Renvela deve essere iniziato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Se si inizia la terapia, occorre monitorare i pazienti che soffrono di questi disturbi. Il trattamento con Renvela deve essere rivalutato nei pazienti che sviluppano stipsi severa o altri sintomi gastrointestinali severi.

Occlusione intestinale e ileo/subileo

In casi molto rari, durante il trattamento con sevelamer cloridrato (capsule/compresse), che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, sono stati osservati occlusione intestinale e ileo/subileo. La stipsi può rappresentare un prodromo. I pazienti che soffrono di stipsi devono essere monitorati attentamente durante il

trattamento con Renvela. In caso di pazienti che sviluppano stipsi severa o altri severi sintomi gastrointestinali, il trattamento deve essere rivalutato.

Vitamine liposolubili e carenza di folati

I pazienti affetti da CKD, possono manifestare bassi livelli di vitamine liposolubili A, D, E e K, a seconda della dieta e della gravità della patologia. Non è possibile escludere che sevelamer carbonato 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 sevelamer carbonato. 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.

Attualmente vi sono dati insufficienti per escludere la possibilità di carenza di folati durante il trattamento a lungo termine con sevelamer carbonato. Nei pazienti in terapia con sevelamer che non assumono acido folico supplementare, i livelli di folati devono essere valutati regolarmente.

Ipocalcemia/ipercalcemia

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

Acidosi metabolica

I pazienti con CKD 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 con sevelamer cloridrato è stato osservato un maggior numero di casi di peritonite nel gruppo di sevelamer, rispetto al gruppo di controllo. I pazienti che ricevono dialisi peritoneale devono essere strettamente monitorati, 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. La corretta capacità di deglutizione deve essere attentamente monitorata in pazienti con condizioni di comorbidità. Per i pazienti con anamnesi di difficoltà di deglutizione, si deve utilizzare sevelamer carbonato in polvere.

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).

Iperparatiroidismo

Sevelamer carbonato non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, sevelamer carbonato 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 infiammatorie gastrointestinali

Sono stati segnalati casi di gravi patologie infiammatorie di diverse parti del tratto gastrointestinale (comprese gravi complicanze quali emorragie, perforazione, ulcerazione, necrosi, colite e massa colon/cecale), associati alla presenza di cristalli di sevelamer (vedere paragrafo 4.8). Le patologie infiammatorie possono risolversi con l'interruzione di sevelamer. Nei pazienti che sviluppano gravi sintomi gastrointestinali, il trattamento con Renvela deve essere rivalutato..

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per compressa cioè essenzialmente “senza sodio”.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Nei pazienti dializzati non sono stati effettuati studi di interazione.

Ciprofloxacina

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

Ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus, in pazienti trapiantati

Nei pazienti sottoposti a trapianto, sono stati osservati ridotti livelli di ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus, quando somministrati contemporaneamente con sevelamer cloridrato, senza conseguenze cliniche (per esempio, rigetto del trapianto). Non è possibile escludere interazioni, pertanto, durante l'uso dell'associazione e dopo la sua sospensione, si deve considerare l'attento monitoraggio delle concentrazioni ematiche di ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus.

Levotiroxina

Nei pazienti in cui sono stati somministrati contemporaneamente sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, e levotiroxina, sono stati osservati casi, molto rari, di ipotiroidismo. Pertanto, nei pazienti che ricevono sevelamer carbonato e levotiroxina, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di ormone tireostimolante (TSH).

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

I pazienti che assumono antiaritmici per il controllo delle aritmie e anticonvulsivanti per il controllo di crisi convulsive, sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, non si può escludere una possibile riduzione dell'assorbimento. L'antiaritmico deve essere assunto almeno un'ora prima o tre ore dopo Renvela e può essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli ematici.

Inibitori di pompa protonica

Durante l'esperienza successiva alla immissione in commercio, in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori di pompa protonica e sevelamer carbonato sono stati segnalati casi, molto rari, di aumento dei livelli di fosfato. Si deve usare cautela quando si prescrivono inibitori di pompa protonica (PPI) a pazienti in trattamento concomitante con Renvela. Il livello sierico di fosfato deve essere monitorato e il dosaggio di Renvela deve essere corretto di conseguenza.

Biodisponibilità

Sevelamer carbonato non è una sostanza che viene assorbita e può modificare la 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 sevelamer carbonato. In alternativa, il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

Negli 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sevelamer in donne in gravidanza non ci sono o sono limitati. 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. Sevelamer carbonato deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta analisi del rapporto beneficio/rischio, 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 sevelamer carbonato, deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con sevelamer carbonato per la donna.

Fertilità

Nell'uomo non vi sono dati riguardanti l'effetto di sevelamer sulla fertilità. Sulla base di una comparazione della relativa BSA, gli studi condotti su animali hanno evidenziato che sevelamer non altera la fertilità in ratti maschi e femmine, esposti ad una dose uguale al doppio di quella umana massima di 13 g/die, utilizzata negli studi clinici.

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), secondo la classificazione per sistemi e organi, rientrano tutte nella classe delle patologie gastrointestinali. Gran parte di tali reazioni avverse è stata di intensità da lieve a moderata.

Tabella contenente la lista 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 (79 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 49 con sevelamer carbonato).

Le reazioni avverse, che si sono manifestate durante gli studi clinici o che sono state spontaneamente segnalate successivamente alla immissione in commercio, 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 noti
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore addominale alto, stipsi	Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore addominale		Ostruzione intestinale, ileo/subileo, perforazione intestinale ¹ , emorragia gastrointestinale* ¹ , ulcerazione intestinale* ¹ , necrosi gastrointestinale* ¹ , colite* ¹ , massa intestinale* ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Prurito, eruzione cutanea
Esami diagnostici				Deposito intestinale di cristalli* ¹

*esperienza successiva alla immissione in commercio

¹ Vedi Avvertenze nel paragrafo 4.4 – Patologie infiammatorie gastrointestinali

Popolazione pediatrica

In generale, per bambini e adolescenti (6-18 anni), il profilo di sicurezza è simile a quello degli 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, senza la manifestazione di reazioni avverse. Nei pazienti con CKD, la dose media giornaliera massima studiata, era di 14,4 grammi di sevelamer carbonato, in una singola dose giornaliera.

I sintomi osservati in caso di sovradosaggio sono simili alle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8, inclusi principalmente stipsi e altri disturbi gastrointestinali noti.

Un appropriato trattamento sintomatico deve essere fornito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Tutti gli altri prodotti terapeutici, farmaci per il trattamento dell'iperpotassiemia e dell'iperfosfatemia. Codice ATC: V03AE02.

Meccanismo d'azione

Renvela contiene sevelamer, un polimero reticolato non assorbibile, chelante del fosfato e privo di metallo e calcio. Sevelamer contiene ammine multiple separate da un carbonio dalla struttura centrale del polimero che, nello stomaco, diventano protonate. Queste ammine protonate legano, in sede intestinale, ioni carichi negativamente, come il fosfato assunto con la dieta.

Effetti farmacodinamici

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.

Efficacia e sicurezza clinica

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

Il primo studio, su 79 pazienti emodializzati, trattati nell'arco di due periodi di terapia randomizzata di 8 settimane (con medie tempo-ponderate di valori medi di fosfato sierico pari a $1,5 \pm 0,3$ mmol/L, sia per sevelamer carbonato che per sevelamer cloridrato), ha dimostrato che l'assunzione di sevelamer carbonato tre volte/die, era equivalente a sevelamer cloridrato compresse tre volte/die. Il secondo studio condotto su 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 valori medi fosfato sierico 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), ha dimostrato equivalenza fra sevelamer carbonato polvere, somministrato tre volte al giorno, e sevelamer cloridrato compresse somministrato tre volte al giorno.

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

In modelli animali, *in vitro* e *in vivo*, è stato dimostrato il legame di sevelamer agli acidi biliari. Per ridurre il colesterolo ematico, il legame degli acidi biliari mediante resine a scambio ionico è un metodo comprovato. 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 ed è stata mantenuta con il trattamento a lungo termine. In seguito al trattamento con sevelamer, trigliceridi, colesterolo HDL e albumina non hanno subito variazioni.

Poiché sevelamer lega gli acidi biliari, potrebbe interferire con l'assorbimento di vitamine liposolubili come laevitamine 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. Per tutta la durata di uno studio, con follow-up di un

anno, è stato dimostrato il mantenimento degli effetti di sevelamer su fosforo e calcio. Queste informazioni sono state ottenute da studi nei quali è stato usato sevelamer cloridrato.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici iperfosfatemici, con CKD, la sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato 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). Sono stati randomizzati per lo studio, 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). Durante il periodo FDP di 2 settimane, 49 pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato e 51 hanno ricevuto placebo. Successivamente, tutti i pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato per il periodo DTP di 26 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario (*endpoint primario*), cioè sevelamer carbonato ha ridotto il fosforo sierico con una differenza media LS di -0,90 mg/dL, rispetto al placebo, ed obiettivi secondari (*endpoint secondari*) di efficacia. Nei pazienti pediatrici con iperfosfatemia secondaria da CKD, durante un FDP di 2 settimane, sevelamer carbonato ha significativamente ridotto i livelli di fosforo sierico, rispetto al placebo. La risposta al trattamento è stata mantenuta nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto sevelamer carbonato, durante il periodo DTP di 6 mesi, in aperto. Alla fine del trattamento, il 27% dei pazienti pediatrici ha raggiunto il livello di fosforo sierico appropriato per la loro età. Questi valori sono stati del 23% e del 15%, rispettivamente, nel sottogruppo di pazienti in emodialisi e in dialisi peritoneale. Durante il periodo FDP di 2 settimane, la risposta al trattamento non è stata influenzata dalla 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. Con l'uso del sevelamer carbonato durante lo studio, non sono stati identificati nuovi rischi o segnali di sicurezza.

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 condotto su volontari sani.

In uno studio clinico della durata di un anno, non è emersa evidenza di accumulo di sevelamer. Tuttavia, nel trattamento cronico a lungo termine (> 1 anno), non è possibile escludere del tutto il potenziale assorbimento e l'accumulo di sevelamer.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Con sevelamer cloridrato orale, sono stati effettuati studi di carcinogenicità nei topi (dosi fino a 9 g/kg/die) e nei ratti (0,3, 1 o 3 g/kg/die). Nel gruppo dei ratti maschi, trattati con dose elevata (equivalente ad una dose doppia di quella umana massima di 14,4 g, utilizzata negli studi clinici), vi era un'aumentata incidenza di papilloma cellulare transitorio della vescica urinaria. Non vi è stato alcun aumento nell'incidenza di tumori nei topi (dose equivalente a tre volte quella massima umana utilizzata negli studi clinici).

In un test citogenetico *in vitro*, con attivazione metabolica, su mammiferi, 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.

Nei feti delle femmine di ratto che hanno ricevuto sevelamer a dosi intermedie ed elevate (equivalente ad una dose doppia di quella umana massima di 14,4 g, utilizzata negli studi clinici), in varie localizzazioni, si è osservato un deficit dell'ossificazione scheletrica. Questi effetti possono essere secondari alla deplezione di vitamina D.

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

Nei ratti, sevelamer cloridrato non ha compromesso la fertilità maschile o femminile, 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 equivalente a quella doppia umana massima di 13 g/die, utilizzata negli studi clinici, sulla base del confronto dell'area di BSA relativa).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compressa:

Cellulosa microcristallina
Sodio cloruro
Zinco stearato

Rivestimento con film:

Ipromellosa (E464)
Monogliceridi diacetilati

Inchiostro di stampa:

Ferro ossido 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.

Ogni flacone contiene 30 compresse o 180 compresse.

Confezioni di 1 flacone da 30 o 180 compresse (senza scatola esterna) e una confezione multipla, contenente 180 compresse (6 flaconi da 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.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
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: 20 febbraio 2019

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 0,8 g polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 0,8 g di sevelamer carbonato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere di colore 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 (CDK), non sottoposti a dialisi, con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/L.

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti pediatriche (> 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 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, vedere paragrafo "Titolazione e mantenimento"

Bambini/adolescenti (> 6 anni di età e 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 BSA del paziente. 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, vedere paragrafo "Titolazione e mantenimento"*

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 sierici di fosfatemia, al fine di assicurare dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

**Adulti*

Per i pazienti adulti si devono monitorare i livelli sierici 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 sierici di fosfatemia; la dose per adulti prevista sarà in media circa 6 g al giorno.

*** Bambini e adolescenti (> 6 anni di età e 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.

Dose pediatrica in base alla BSA (m²)

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

I pazienti che assumono sevelamer carbonato devono attenersi alle diete prescritte.

Popolazioni particolari

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento di dosaggio negli anziani.

Insufficienza epatica

Non sono stati effettuati studi in pazienti con insufficienza epatica.

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 BSA inferiore a 0,75 m². Non ci sono dati disponibili.

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 0,8 g di polvere deve essere dispersa in 30 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.

In alternativa all'acqua, la polvere può essere miscelata con una piccola quantità di cibo o con una bevanda (es. 100 g/120 mL) e consumata entro 30 minuti. Non riscaldare la polvere di Renvela (es., nel microonde) e non aggiungerla a cibi o liquidi riscaldati.

(Istruzioni per la confezione CON cucchiaino dosatore)

Per ottenere la dose corretta, il cucchiaino dosatore fornito nella confezione deve essere usato per misurare 0,4 g di Renvela polvere. Ulteriori istruzioni sono dettagliate nel foglio illustrativo per i pazienti.

(Istruzioni per la confezione SENZA cucchiaino dosatore)

Per ottenere la dose corretta quando le bustine devono essere suddivise, utilizzare l'apposita confezione di 0,8 g polvere con cucchiaino dosatore.

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 sevelamer carbonato non sono state stabilite nei pazienti adulti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi, con fosforo sierico <1,78 mmol/L. Pertanto, attualmente il suo uso in questi pazienti deve essere evitato.

La sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato non sono state stabilite nei pazienti affetti dai seguenti disturbi:

- disfagia
- disturbi della deglutizione
- severi disturbi della motilità gastrointestinale compresa la gastroparesi severa o non trattata, ritenzione del contenuto gastrico e anomalie o irregolarità della motilità intestinale
- malattia infiammatoria intestinale in fase attiva
- chirurgia maggiore sul tratto gastrointestinale.

Il trattamento di questi pazienti con Renvela deve essere iniziato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio/beneficio. Se si inizia la terapia, occorre monitorare i pazienti che soffrono di questi disturbi. Il trattamento con Renvela deve essere rivalutato nei pazienti che sviluppano stipsi severa o altri sintomi gastrointestinali severi.

Occlusione intestinale e ileo/subileo

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

Vitamine liposolubili e carenza di folati

I pazienti affetti da CKD possono manifestare bassi livelli di vitamine liposolubili A, D, E e K, a seconda della dieta e della gravità della patologia. Non è possibile escludere che sevelamer carbonato 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), che può far parte di un preparato multivitaminico da assumere lontano dalla dose di sevelamer carbonato. 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.

Attualmente vi sono dati insufficienti per escludere la possibilità di carenza di folato durante il trattamento a lungo termine con sevelamer carbonato. Nei pazienti in terapia con sevelamer che non assumono acido folico supplementare, i livelli di folati devono essere valutati regolarmente.

Ipocalcemia/ipercalcemia

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

Acidosi metabolica

I pazienti con CKD 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 con sevelamer cloridrato è stato osservato un maggior numero di casi di peritonite nel gruppo di sevelamer rispetto al gruppo di controllo. I pazienti che ricevono dialisi peritoneale devono essere strettamente monitorati, a garanzia dell'uso di una corretta tecnica asettica e della tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

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).

Iperparatiroidismo

Sevelamer carbonato non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, sevelamer carbonato 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 infiammatorie gastrointestinali

Sono stati segnalati casi di gravi patologie infiammatorie di diverse parti del tratto gastrointestinale (comprese gravi complicanze quali emorragie, perforazione, ulcerazione, necrosi, colite e massa colon/cecale), associati alla presenza di cristalli di sevelamer (vedere paragrafo 4.8). Le patologie infiammatorie possono risolversi con l'interruzione di sevelamer. Nei pazienti che sviluppano gravi sintomi gastrointestinali, il trattamento con Renvela deve essere rivalutato..

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per bustina cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Nei pazienti dializzati non sono stati effettuati studi di interazione.

Ciprofloxacina

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

Ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus, in pazienti trapiantati

Nei pazienti sottoposti a trapianto, sono stati osservati ridotti livelli di ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus, quando somministrati contemporaneamente con sevelamer cloridrato, senza conseguenze cliniche (per esempio, rigetto del trapianto). Non è possibile escludere interazioni, pertanto, durante l'uso dell'associazione e dopo la sua sospensione, si deve considerare l'attento monitoraggio delle concentrazioni ematiche di ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus.

Levotiroxina

Nei pazienti in cui sono stati somministrati contemporaneamente sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, e levotiroxina, sono stati osservati casi molto rari, di ipotiroidismo. Pertanto, nei pazienti che ricevono sevelamer carbonato e levotiroxina, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di ormone tireostimolante (TSH).

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

I pazienti che assumono antiaritmici per il controllo delle aritmie, e anticonvulsivanti per il controllo di crisi convulsive, sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, non si può escludere una possibile riduzione dell'assorbimento. L'antiaritmico deve essere assunto almeno un'ora prima o tre ore dopo Renvela e può essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli ematici.

Inibitori di pompa protonica

Durante l'esperienza successiva all'immissione in commercio, in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori di pompa protonica e sevelamer carbonato sono stati segnalati casi, molto rari, di aumento dei livelli di fosfato. Si deve usare cautela quando si prescrivono inibitori di pompa protonica (PPI) a pazienti in trattamento concomitante con Renvela. Il livello sierico di fosfato deve essere monitorato e il dosaggio di Renvela deve essere corretto di conseguenza.

Biodisponibilità

Sevelamer carbonato non è una sostanza che viene assorbita e può modificare la 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 sevelamer carbonato. In alternativa, il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

Negli 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.

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 limitati. 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. Sevelamer carbonato deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta analisi del rapporto beneficio/ rischio, 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 sevelamer carbonato deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con sevelamer carbonato per la donna.

Fertilità

Nell'uomo, non vi sono dati riguardanti l'effetto di sevelamer sulla fertilità. Sulla base di una comparazione della relativa BSA, gli studi condotti su animali hanno evidenziato che sevelamer non altera la fertilità in ratti maschi e femmine, esposti ad una dose uguale al doppio di quella umana massima di 13 g/die, utilizzata negli studi clinici.

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), secondo la classificazione per sistema e per organi rientravano tutte nella classe delle patologie gastrointestinali. Gran parte di tali reazioni avverse è stata di intensità da lieve a moderata.

Tabella contenente la lista 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 (79 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 49 con sevelamer carbonato).

Le reazioni avverse, che si sono manifestate durante gli studi clinici o che sono state spontaneamente segnalate successivamente all'immissione in commercio, 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 noti
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore addominale alto, stipsi	Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore addominale		Ostruzione intestinale, ileo/subileo, perforazione intestinale ¹ , emorragia gastrointestinale ^{*1} , ulcerazione intestinale ^{*1} , necrosi gastrointestinale ^{*1} , colite ^{*1} , massa intestinale ^{*1}
Patologie della				Prurito,

cute e del tessuto sottocutaneo				eruzione cutanea
Esami diagnostici				Deposito intestinale di cristalli* ¹

*esperienza successiva all'immissione in commercio

¹ Vedi Avvertenze nel paragrafo 4.4 – Patologie infiammatorie gastrointestinali

Popolazione pediatrica

In generale, per i bambini e adolescenti (6-18 anni) il profilo di sicurezza è simile a quello degli 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, senza manifestazione di reazioni avverse. Nei pazienti con CKD, la dose media giornaliera massima studiata, era di 14,4 grammi di sevelamer carbonato, in una singola dose giornaliera.

I sintomi osservati in caso di sovradosaggio sono simili alle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8, inclusi principalmente stipsi e altri disturbi gastrointestinali noti.

Un appropriato trattamento sintomatico deve essere fornito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Tutti gli altri prodotto terapeutici, farmaci per il trattamento dell'iperpotassiemia e dell'iperfosfatemia. Codice ATC: V03A E02.

Meccanismo d'azione

Renvela contiene sevelamer, un polimero reticolato non assorbibile, chelante del fosfato e privo di metallo e calcio. Sevelamer contiene ammine multiple separate da un carbonio dalla struttura centrale del polimero, che, nello stomaco diventano protonate. Queste ammine protonate legano, in sede intestinale, ioni carichi negativamente, come il fosfato assunto con la dieta.

Effetti farmacodinamici

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.

Efficacia e sicurezza clinica

In due studi clinici randomizzati, in crossover, sevelamer carbonato si è dimostrato terapeuticamente equivalente a sevelamer cloridrato e quindi efficace nel controllo del fosfatemia nei pazienti con CKD

sottoposti ad emodialisi. Questi hanno anche dimostrato che sevelamer carbonato, sia nella formulazione in compresse che in polvere, è terapeuticamente equivalente a sevelamer cloridrato.

Il primo studio, su 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) ha dimostrato che l'assunzione di sevelamer carbonato tre volte/die era equivalente a sevelamer cloridrato compresse tre volte/die. Il secondo studio condotto su 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), ha dimostrato equivalenza fra sevelamer carbonato polvere, somministrato tre volte al giorno, e sevelamer cloridrato compresse somministrato tre volte al giorno.

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

In modelli animali *in vitro* e *in vivo* è stato dimostrato il legame di sevelamer agli acidi biliari. Per ridurre il colesterolo ematico il legame degli acidi biliari mediante resine a scambio ionico è un metodo comprovato. 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 ed è stata mantenuta con il trattamento a lungo termine. In seguito al trattamento con sevelamer, trigliceridi, colesterolo HDL e albumina non hanno subito variazioni.

Poiché sevelamer lega gli acidi biliari, potrebbe interferire con l'assorbimento di vitamine liposolubili come le vitamine 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. Per tutta la durata di uno studio, con follow-up di un anno, è stato dimostrato il mantenimento degli effetti di sevelamer su fosforo e calcio. Queste informazioni sono state ottenute da studi nei quali è stato usato sevelamer cloridrato.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici iperfosfatemici con CKD, la sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato 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). Sono stati randomizzati per lo studio 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). Durante il periodo FDP di 2 settimane, 49 pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato e 51 hanno ricevuto placebo. Successivamente, tutti i pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato per il periodo DTP di 26 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario (*endpoint primario*), cioè sevelamer carbonato ha ridotto il fosforo sierico con una differenza media LS di -0,90 mg/dL, rispetto al placebo, ed obiettivi secondari (*endpoint secondari*) di efficacia. Nei pazienti pediatrici con iperfosfatemia secondaria da CKD, durante un FDP di 2 settimane, sevelamer carbonato ha significativamente ridotto i livelli di fosforo sierico, rispetto al placebo. La risposta al trattamento è stata mantenuta nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto sevelamer carbonato, durante il periodo DTP di 6 mesi, in aperto. Alla fine del trattamento, il 27% dei pazienti pediatrici ha raggiunto il livello di fosforo sierico appropriato per la loro età. Questi valori sono stati del 23% e del 15%, rispettivamente, nel sottogruppo di pazienti in emodialisi e in dialisi peritoneale. Durante il periodo FDP di 2 settimane, la risposta al trattamento non è stata influenzata dalla 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. Con l'uso del sevelamer carbonato durante lo studio non sono stati identificati nuovi rischi o segnali di sicurezza.

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 condotto su volontari sani.

In uno studio clinico della durata di un anno, non è emersa evidenza di accumulo di sevelamer. Tuttavia, nel trattamento cronico a lungo termine (> 1 anno), non è possibile escludere del tutto il potenziale assorbimento e l'accumulo di sevelamer.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Con sevelamer cloridrato orale sono stati effettuati studi di carcinogenicità nei topi (dosi fino a 9 g/kg/die) e nei ratti (0,3, 1 o 3 g/kg/die). Nel gruppo dei ratti maschi, trattati con dose elevata (equivalente ad una dose doppia di quella umana massima di 14,4 g utilizzata negli studi clinici), vi era un'aumentata incidenza di papilloma cellulare transitorio della vescica urinaria. Non vi è stato alcun aumento nell'incidenza di tumori nei topi (dose equivalente a tre volte quella massima umana utilizzata negli studi clinici).

In un test citogenetico *in vitro*, con attivazione metabolica, su mammiferi, 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.

Nei feti delle femmine di ratto che hanno ricevuto sevelamer a dosi intermedie ed elevate (equivalente ad una dose doppia di quella umana massima di 14,4 g, utilizzata negli studi clinici), si è osservato un deficit dell'ossificazione scheletrica in varie localizzazioni. Questi effetti possono essere secondari alla deplezione di vitamina D.

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

Nei ratti, sevelamer cloridrato non ha compromesso la fertilità maschile o femminile, 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 equivalente a quella doppia umana massima di 13 g/die, utilizzata negli studi clinici, sulla base del confronto della BSA relativa).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico alginato (E405)
Aroma di crema agli agrumi
Sodio cloruro
Sucralosio
Ferro ossido giallo(E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo ricostituzione

La sospensione orale deve essere somministrata entro 30 minuti.

La bustina deve essere eliminata dopo 24 ore dall'apertura.

(Istruzioni per la confezione con cucchiaino dosatore)

La bustina deve essere eliminata dopo 24 ore dall'apertura.

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 etilen-metacrilico, poliestere, LDPE e laminato di alluminio, con chiusura termica.

Ogni bustina contiene 0,8 g di sevelamer carbonato. Ogni confezione contiene 90 bustine.

(Istruzioni per la confezione con cucchiaino dosatore)

Ogni scatola contiene 90 bustine e un cucchiaino dosatore per misurare la dose di 0,4 g di polvere.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere deve essere dispersa in 30 mL di acqua per ogni bustina, prima della somministrazione. La polvere per sospensione è di colore giallo pallido e ha un aroma agli agrumi.

La polvere può anche essere miscelata con una bevanda fredda o con cibo non riscaldato (vedere paragrafo 4.2.). La polvere non deve essere riscaldata (es. nel microonde).

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.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam

Paesi Bassi

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

EU/1/09/521/008 90 bustine

EU/1/09/521/009 90 bustine (con un cucchiaino dosatore)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 2009

Data del rinnovo più recente: 20 febbraio 2019

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 colore 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 (CKD), non sottoposti a dialisi, con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/L.

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti pediatriche (> 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 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, vedere paragrafo "Titolazione e mantenimento"

Bambini/adolescenti (> 6 anni di età e 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 BSA del paziente. 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, vedere paragrafo "Titolazione e mantenimento"*

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 sierici di fosfatemia, al fine di assicurare dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

**Adulti*

Per i pazienti adulti si devono monitorare i livelli sierici 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 sierici di fosfatemia; la dose per adulti prevista sarà in media circa 6 g al giorno.

*** Bambini e adolescenti (> 6 anni di età e 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.

Dose pediatrica in base alla BSA (m²)

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

I pazienti che assumono sevelamer carbonato devono attenersi alle diete prescritte.

Popolazioni particolari

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio negli anziani.

Insufficienza epatica

Non sono stati effettuati studi in pazienti con insufficienza epatica.

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 BSA inferiore a 0,75 m². Non ci sono dati disponibili.

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 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.

In alternativa all'acqua, la polvere può essere miscelata con una piccola quantità di cibo o con una bevanda (es. 100g/120 mL) e consumata entro 30 minuti. Non riscaldare Renvela polvere (es. nel microonde) e non aggiungerla a cibi o liquidi riscaldati.

Se si deve somministrare una dose di 0,4 g, utilizzare l'apposita confezione in polvere da 0,8 g con cucchiaino dosatore.

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 sevelamer carbonato non sono state stabilite nei pazienti adulti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi, con fosforo sierico <1,78 mmol/L. Pertanto, attualmente il suo uso, in questi pazienti, deve essere evitato.

La sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato non sono state stabilite nei pazienti affetti dai seguenti disturbi:

- disfagia
- disturbi della deglutizione
- severi disturbi della motilità gastrointestinale compresa la gastroparesi severa o non trattata, ritenzione del contenuto gastrico e anomalie o irregolarità della motilità intestinale
- malattia infiammatoria intestinale in fase attiva
- chirurgia maggiore sul tratto gastrointestinale.

Il trattamento di questi pazienti con Renvela deve essere iniziato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio / beneficio. Se si inizia la terapia, occorre monitorare i pazienti che soffrono di questi disturbi. Il trattamento con Renvela deve essere rivalutato nei pazienti che sviluppano stipsi severa o altri sintomi gastrointestinali severi.

Occlusione intestinale e ileo/subileo

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

Vitamine liposolubili e carenza di folati

I pazienti affetti da CKD, possono manifestare bassi livelli di vitamine liposolubili A, D, E e K, a seconda della dieta e della gravità della patologia. Non è possibile escludere che sevelamer carbonato 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), che può far parte di un preparato multivitaminico da assumere lontano dalla dose di sevelamer carbonato. 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.

Attualmente vi sono dati insufficienti per escludere la possibilità di carenza di folato durante il trattamento a lungo termine con sevelamer carbonato. Nei pazienti in terapia con sevelamer che non assumono acido folico supplementare, i livelli di folati devono essere valutati regolarmente.

Ipocalcemia/ipercalcemia

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

Acidosi metabolica

I pazienti con CKD 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 con sevelamer cloridrato è stato osservato un maggior numero di casi di peritonite nel gruppo di sevelamer rispetto al gruppo di controllo. I pazienti che ricevono dialisi peritoneale devono essere strettamente monitorati, a garanzia dell'uso di una corretta tecnica asettica e della tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

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).

Iperparatiroidismo

Sevelamer carbonato non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, sevelamer carbonato 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 infiammatorie gastrointestinali

Sono stati segnalati casi di gravi patologie infiammatorie di diverse parti del tratto gastrointestinale (comprese gravi complicanze quali emorragie, perforazione, ulcerazione, necrosi, colite e massa colon/cecale), associati alla presenza di cristalli di sevelamer (vedere paragrafo 4.8). Le patologie infiammatorie possono risolversi con l'interruzione di sevelamer. Nei pazienti che sviluppano gravi sintomi gastrointestinali, il trattamento con Renvela deve essere rivalutato..

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per bustina cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Nei pazienti dializzati non sono stati effettuati studi di interazione.

Ciprofloxacina

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

Ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus, in pazienti trapiantati

Nei pazienti sottoposti a trapianto, sono stati osservati ridotti livelli di ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus, quando somministrati contemporaneamente con sevelamer cloridrato, senza conseguenze cliniche (per esempio, rigetto del trapianto). Non è possibile escludere interazioni, pertanto, durante l'uso dell'associazione e dopo la sua sospensione, si deve considerare l'attento monitoraggio delle concentrazioni ematiche di ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus.

Levotiroxina

Nei pazienti in cui sono stati somministrati contemporaneamente sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, e levotiroxina, sono stati osservati casi molto rari, di ipotiroidismo. Pertanto, nei pazienti che ricevono sevelamer carbonato e levotiroxina, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di ormone tireostimolante (TSH).

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

I pazienti che assumono antiaritmici per il controllo delle aritmie, e anticonvulsivanti per il controllo di crisi convulsive, sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, non si può escludere una possibile riduzione dell'assorbimento. L' antiaritmico deve essere assunto almeno un'ora prima o tre ore dopo Renvela e può essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli ematici.

Inibitori di pompa protonica

Durante l'esperienza successiva all'immissione in commercio, in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori di pompa protonica e sevelamer carbonato sono stati segnalati casi, molto rari, di aumento dei livelli di fosfato. Si deve usare cautela quando si prescrivono inibitori di pompa protonica (PPI) a pazienti in trattamento concomitante con Renvela. Il livello sierico di fosfato deve essere monitorato e il dosaggio di Renvela deve essere corretto di conseguenza.

Biodisponibilità

Sevelamer carbonato non è una sostanza che viene assorbita e può modificare la 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 sevelamer carbonato. In alternativa, il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

Negli 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sevelamer in donne in gravidanza, non ci sono o sono limitati. 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. Sevelamer carbonato deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta analisi del rapporto beneficio/ rischio, 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 sevelamer carbonato, deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con sevelamer carbonato per la donna.

Fertilità

Nell'uomo non vi sono dati riguardanti l'effetto di sevelamer sulla fertilità. Sulla base di una comparazione della relativa BSA, gli studi condotti su animali hanno evidenziato che sevelamer non altera la fertilità in ratti maschi e femmine, esposti ad una dose uguale al doppio di quella umana massima di 13 g/die, utilizzata negli studi clinici.

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), secondo la classificazione per sistema e per organi rientravano tutte nella classe delle patologie gastrointestinali. Gran parte di tali reazioni avverse è stata di intensità da lieve a moderata.

Tabella contenente la lista 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 (79 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 49 con sevelamer carbonato).

Le reazioni avverse, che si sono manifestate durante gli studi clinici o che sono state spontaneamente segnalate successivamente all'immissione in commercio, 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 noti
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore addominale alto, stipsi	Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore addominale		Ostruzione intestinale, ileo/subileo, perforazione intestinale ¹ , emorragia gastrointestinale ^{*1} , ulcerazione intestinale ^{*1} , necrosi gastrointestinale ^{*1} , colite ^{*1} , massa intestinale ^{*1}
Patologie della				Prurito,

cute e del tessuto sottocutaneo				eruzione cutanea
Esami diagnostici				Deposito intestinale di cristalli* ¹

*esperienza successiva all'immissione in commercio

¹ Vedi Avvertenze nel paragrafo 4.4 – Patologie infiammatorie gastrointestinali

Popolazione pediatrica

In generale, per i bambini e adolescenti (6-18 anni) il profilo di sicurezza è simile a quello degli 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, senza manifestazione di reazioni avverse. Nei pazienti con CKD, la dose media giornaliera massima studiata, era di 14,4 grammi di sevelamer carbonato, in una singola dose giornaliera.

I sintomi osservati in caso di sovradosaggio sono simili alle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8, inclusi principalmente stipsi e altri disturbi gastrointestinali noti.

Un appropriato trattamento sintomatico deve essere fornito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Tutti gli altri prodotti terapeutici, farmaci per il trattamento dell'ipepotassiemia e dell'iperfosfatemia. Codice ATC: V03A E02.

Meccanismo d'azione

Renvela contiene sevelamer, un polimero reticolato non assorbibile, chelante del fosfato e privo di metallo e calcio. Sevelamer contiene ammine multiple separate da un carbonio dalla struttura centrale del polimero, che, nello stomaco diventano protonate. Queste ammine protonate legano, in sede intestinale, ioni carichi negativamente, come il fosfato assunto con la dieta.

Effetti farmacodinamici

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.

Efficacia e sicurezza clinica

In due studi clinici randomizzati, in crossover, sevelamer carbonato si è dimostrato terapeuticamente equivalente a sevelamer cloridrato e quindi efficace nel controllo della fosfatemia in pazienti con CKD

sottoposti ad emodialisi. Questi hanno anche dimostrato che sevelamer carbonato, sia nella formulazione in compresse che in polvere, è terapeuticamente equivalente a sevelamer cloridrato.

Il primo studio, su 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) ha dimostrato che l'assunzione di sevelamer carbonato tre volte/die era equivalente a sevelamer cloridrato compresse tre volte/die. Il secondo studio condotto su 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), ha dimostrato equivalenza fra sevelamer carbonato polvere, somministrato tre volte al giorno, e sevelamer cloridrato compresse somministrato tre volte al giorno.

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

In modelli animali *in vitro* e *in vivo* è stato dimostrato il legame di sevelamer agli acidi biliari. Per ridurre il colesterolo ematico il legame degli acidi biliari mediante resine a scambio ionico è un metodo comprovato. 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 ed è stata mantenuta con il trattamento a lungo termine. In seguito al trattamento con sevelamer, trigliceridi, colesterolo HDL e albumina non hanno subito variazioni.

Poiché sevelamer lega gli acidi biliari, potrebbe interferire con l'assorbimento di vitamine liposolubili come le vitamine 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. Per tutta la durata di uno studio, con follow-up di un anno, è stato dimostrato il mantenimento degli effetti di sevelamer su fosforo e calcio. Queste informazioni sono state ottenute da studi nei quali è stato usato sevelamer cloridrato.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici iperfosfatemici con CKD, la sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato 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). Sono stati randomizzati per lo studio 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). Durante il periodo FDP di 2 settimane, 49 pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato e 51 hanno ricevuto placebo. Successivamente, tutti i pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato per il periodo DTP di 26 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario (*endpoint primario*), cioè sevelamer carbonato ha ridotto il fosforo sierico con una differenza media LS di -0,90 mg/dL, rispetto al placebo, ed obiettivi secondari (*endpoint secondari*) di efficacia. Nei pazienti pediatrici con iperfosfatemia secondaria da CKD, durante un FDP di 2 settimane, sevelamer carbonato ha significativamente ridotto i livelli di fosforo sierico, rispetto al placebo. La risposta al trattamento è stata mantenuta nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto sevelamer carbonato, durante il periodo DTP di 6 mesi, in aperto. Alla fine del trattamento, il 27% dei pazienti pediatrici ha raggiunto il livello di fosforo sierico appropriato per la loro età. Questi valori sono stati del 23% e del 15%, rispettivamente, nel sottogruppo di pazienti in emodialisi e in dialisi peritoneale. Durante il periodo FDP di 2 settimane, la risposta al trattamento non è stata influenzata dalla 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. Con l'uso del sevelamer carbonato durante lo studio non sono stati identificati nuovi rischi o segnali di sicurezza.

In uno studio clinico della durata di un anno, non è emersa evidenza di accumulo di sevelamer. Tuttavia, nel trattamento cronico a lungo termine (> 1 anno), non è possibile escludere del tutto il potenziale assorbimento e l'accumulo di sevelamer.

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 condotto su volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Con sevelamer cloridrato orale sono stati effettuati studi di carcinogenicità nei topi (dosi fino a 9 g/kg/die) e nei ratti (0,3, 1 o 3 g/kg/die). Nel gruppo dei ratti maschi, trattati con dose elevata (equivalente ad una dose doppia di quella umana massima di 14,4 g utilizzata negli studi clinici), vi era un'aumentata incidenza di papilloma cellulare transitorio della vescica urinaria. Non vi è stato alcun aumento nell'incidenza di tumori nei topi (dose equivalente a tre volte quella massima umana utilizzata negli studi clinici).

In un test citogenetico *in vitro*, con attivazione metabolica, su mammiferi, 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.

Nei feti delle femmine di ratto che hanno ricevuto sevelamer a dosi intermedie ed elevate (equivalente ad una dose doppia di quella umana massima di 14,4 g, utilizzata negli studi clinici), si è osservato un deficit dell'ossificazione scheletrica in varie localizzazioni. Questi effetti possono essere secondari alla deplezione di vitamina D.

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

Nei ratti, sevelamer cloridrato non ha compromesso la fertilità maschile o femminile, 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 equivalente a quella doppia umana massima di 13 g/die, utilizzata negli studi clinici, sulla base del confronto della BSA relativa).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico alginato (E405)
Aroma di crema agli agrumi
Sodio cloruro
Sucralosio
Ferro ossido giallo(E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo ricostituzione

La sospensione orale deve essere somministrata entro 30 minuti.

La bustina deve essere eliminata dopo 24 ore dall'apertura.

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 etilen-metacrilico, poliestere, LDPE e laminato di alluminio, con chiusura termica.

Ogni bustina contiene 1,6 g di sevelamer carbonato. Ogni confezione contiene 60 o 90 bustine.

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 colore giallo pallido e ha un aroma agli agrumi.

La polvere può anche essere miscelata con una bevanda fredda o con cibo non riscaldato (vedere paragrafo 4.2.). La polvere non deve essere riscaldata (es. nel microonde).

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.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
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: 20 febbraio 2019

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 colore 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 (CKD), 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 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, vedere paragrafo "Titolazione e mantenimento"*

Bambini/adolescenti (> 6 anni di età e 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 del tipo di BSA del paziente. 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, vedere paragrafo "Titolazione e mantenimento"*

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 sierici di fosfatemia, al fine di assicurare dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

**Adulti*

Per i pazienti adulti, si devono monitorare i livelli sierici 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 sierici di fosfatemia; la dose prevista negli adulti sarà in media circa 6 g al giorno.

*** Bambini e adolescenti (> 6 anni di età e 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.

Dose pediatrica in base alla BSA (m²)

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

I pazienti che assumono sevelamer carbonato devono attenersi alle diete prescritte.

Popolazioni particolari

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio negli anziani.

Insufficienza epatica

Non sono stati effettuati studi in pazienti con insufficienza epatica.

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 BSA inferiore a 0,75 m². Non ci sono dati disponibili.

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.

In alternativa all'acqua, la polvere può essere miscelata con una piccola quantità di cibo o con una bevanda (es. 100g/120 mL) e consumata entro 30 minuti. Non riscaldare la polvere di Renvela (es. nel microonde) e non aggiungerla a cibi o liquidi riscaldati.

Se si deve somministrare una dose di 0,4 g, utilizzare l'apposita confezione in polvere da 0,8 g con cucchiaino dosatore.

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 sevelamer carbonato non sono state stabilite nei pazienti adulti con malattia renale cronica non sottoposti a dialisi, con fosforo sierico < 1,78 mmol/L. Pertanto, attualmente, il suo uso in questi pazienti deve essere evitato.

La sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato non sono state stabilite nei pazienti affetti dai seguenti disturbi :

- disfagia
- disturbi della deglutizione
- severi disturbi della motilità gastrointestinale compresa la gastroparesi severa o non trattata, ritenzione del contenuto gastrico e anomalie o irregolarità della motilità intestinale
- malattia infiammatoria intestinale in fase attiva
- chirurgia maggiore sul tratto gastrointestinale.

Il trattamento di questi pazienti con Renvela deve essere iniziato solo dopo un'attenta valutazione del rapporto rischio / beneficio. Se si inizia la terapia, occorre monitorare i pazienti che soffrono di questi disturbi. Il trattamento con Renvela deve essere rivalutato nei pazienti che sviluppano stipsi severa o altri sintomi gastrointestinali severi.

Occlusione intestinale e ileo/subileo

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

Vitamine liposolubili e carenza di folati

I pazienti affetti da CKD, possono manifestare bassi livelli di vitamine liposolubili A, D, E e K, a seconda della dieta e della gravità della patologia. Non è possibile escludere che sevelamer carbonato 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), che può far parte di un preparato multivitaminico da assumere lontano dalla dose di sevelamer carbonato. 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.

Attualmente vi sono dati insufficienti per escludere la possibilità di carenza di folato durante il trattamento a lungo termine con sevelamer carbonato. Nei pazienti in terapia con sevelamer che non assumono acido folico supplementare, i livelli di folati devono essere valutati regolarmente.

Ipocalcemia/ipercalcemia

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

Acidosi metabolica

I pazienti con CKD 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 con sevelamer cloridrato è stato osservato un maggior numero di casi di peritonite nel gruppo di sevelamer rispetto al gruppo di controllo. I pazienti che ricevono dialisi peritoneale devono essere strettamente monitorati, a garanzia dell'uso di una corretta tecnica asettica e della tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

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).

Iperparatiroidismo

Sevelamer carbonato non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, sevelamer carbonato 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 infiammatorie gastrointestinali

Sono stati segnalati casi di gravi patologie infiammatorie di diverse parti del tratto gastrointestinale (comprese gravi complicanze quali emorragie, perforazione, ulcerazione, necrosi, colite e massa colon/cecale), associati alla presenza di cristalli di sevelamer (vedere paragrafo 4.8). Le patologie infiammatorie possono risolversi con l'interruzione di sevelamer. Nei pazienti che sviluppano gravi sintomi gastrointestinali, il trattamento con Renvela deve essere rivalutato..

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per bustina cioè essenzialmente "senza sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Nei pazienti dializzati non sono stati effettuati studi di interazione.

Ciprofloxacina

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

Ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus, in pazienti trapiantati

Nei pazienti sottoposti a trapianto, sono stati osservati ridotti livelli di ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus, quando somministrati contemporaneamente con sevelamer cloridrato, senza conseguenze cliniche

(per esempio, rigetto del trapianto). Non è possibile escludere interazioni, pertanto, durante l'uso dell'associazione e dopo la sua sospensione, si deve considerare l'attento monitoraggio delle concentrazioni ematiche di ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus.

Levotiroxina

Nei pazienti in cui sono stati somministrati contemporaneamente sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, e levotiroxina, sono stati osservati casi molto rari, di ipotiroidismo. Pertanto, nei pazienti che ricevono sevelamer carbonato e levotiroxina, si raccomanda un attento monitoraggio dei livelli di ormone tireostimolante (TSH).

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

I pazienti che assumono antiaritmici per il controllo delle aritmie e anticonvulsivanti per il controllo di crisi convulsive, sono stati esclusi dagli studi clinici. Pertanto, non si può escludere una possibile riduzione dell'assorbimento. L' antiaritmico deve essere assunto almeno un'ora prima o tre ore dopo Renvela e può essere preso in considerazione il monitoraggio dei livelli ematici.

Inibitori di pompa protonica

Durante l'esperienza successiva all'immissione in commercio, in pazienti trattati contemporaneamente con inibitori di pompa protonica e sevelamer carbonato sono segnalati casi, molto rari, di aumento dei livelli di fosfato. Si deve usare cautela quando si prescrivono inibitori di pompa protonica (PPI) a pazienti in trattamento concomitante con Renvela. Il livello sierico di fosfato deve essere monitorato e il dosaggio di Renvela deve essere corretto di conseguenza.

Biodisponibilità

Sevelamer carbonato non è una sostanza che viene assorbita e può modificare la 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 sevelamer carbonato. In alternativa, il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

Negli 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.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sevelamer in donne in gravidanza, non ci sono o sono limitati. 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. Sevelamer carbonato deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta analisi del rapporto beneficio/rischio, 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 sevelamer carbonato deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con sevelamer carbonato per la donna.

Fertilità

Nell'uomo non vi sono dati riguardanti l'effetto di sevelamer sulla fertilità. Sulla base di una comparazione della relativa BSA, gli studi condotti su animali hanno evidenziato che sevelamer non altera la fertilità in ratti maschi e femmine, esposti ad una dose uguale al doppio di quella umana massima di 13 g/die, utilizzata negli studi clinici.

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), secondo la classificazione per sistemi e organi, rientravano tutte nella classe delle patologie gastrointestinali. Gran parte di tali reazioni avverse è stata di intensità da lieve a moderata.

Tabella contenente la lista 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 (79 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 49 con sevelamer carbonato).

Le reazioni avverse, che si sono manifestate durante gli studi clinici o che sono state spontaneamente segnalate successivamente alla immissione in commercio, 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 noti
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore addominale alto, stipsi	Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore addominale		Ostruzione intestinale, ileo/subileo, perforazione intestinale ¹ , emorragia gastrointestinale ^{*1} , ulcerazione intestinale ^{*1} , necrosi gastrointestinale ^{*1} , colite ^{*1} , massa intestinale ^{*1}
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Prurito, eruzione cutanea
Esami diagnostici				Deposito intestinale di cristalli ^{*1}

**esperienza successiva alla immissione in commercio*

¹ Vedi Avvertenze nel paragrafo 4.4 – Patologie infiammatorie gastrointestinali

Popolazione pediatrica

In generale, per i bambini e adolescenti (6-18 anni), il profilo di sicurezza è simile a quello degli 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, senza manifestazione di reazioni avverse. Nei pazienti con CKD, la dose media giornaliera massima studiata, era di 14,4 grammi di sevelamer carbonato, in una singola dose giornaliera.

I sintomi osservati in caso di sovradosaggio sono simili alle reazioni avverse elencate nel paragrafo 4.8, inclusi principalmente stipsi e altri disturbi gastrointestinali noti.

Un appropriato trattamento sintomatico deve essere fornito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Tutti gli altri prodotti terapeutici, farmaci per il trattamento dell'iperpotassiemia e dell'iperfosfatemia. Codice ATC: V03A E02.

Meccanismo d'azione

Renvela contiene sevelamer, un polimero reticolato non assorbibile, chelante del fosfato e privo di metallo e calcio. Sevelamer contiene ammine multiple separate da un carbonio dalla struttura centrale del polimero, che, nello stomaco diventano protonate. Queste ammine protonate legano, in sede intestinale, ioni carichi negativamente, come il fosfato assunto con la dieta.

Effetti farmacodinamici

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.

Efficacia e sicurezza clinica

In due studi clinici randomizzati, in crossover, sevelamer carbonato si è dimostrato terapeuticamente equivalente a sevelamer cloridrato e quindi efficace nel controllo della fosfatemia in pazienti con CKD sottoposti ad emodialisi. Questi hanno dimostrato che sevelamer carbonato, sia nella formulazione in compresse che in polvere, è terapeuticamente equivalente a sevelamer cloridrato.

Il primo studio, su 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) ha dimostrato che l'assunzione di sevelamer carbonato tre volte/die,

era equivalente a sevelamer cloridrato compresse tre volte/die. Il secondo studio condotto su 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) ha dimostrato equivalenza fra sevelamer carbonato polvere, somministrato tre volte al giorno, e sevelamer cloridrato compresse somministrato tre volte al giorno.

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

In modelli animali, *in vitro* e *in vivo*, è stato dimostrato il legame di sevelamer agli acidi biliari. Per ridurre il colesterolo ematico, il legame degli acidi biliari mediante resine a scambio ionico è un metodo comprovato. 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 ed è stata mantenuta con il trattamento a lungo termine. In seguito al trattamento con sevelamer, trigliceridi, colesterolo HDL e albumina non hanno subito variazioni.

Poiché sevelamer lega gli acidi biliari, potrebbe interferire con l'assorbimento di vitamine liposolubili come le vitamine 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. Per tutta la durata di uno studio, con follow-up di un anno, è stato dimostrato il mantenimento degli effetti di sevelamer su fosforo e calcio. Queste informazioni sono state ottenute da studi nei quali è stato usato sevelamer cloridrato.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici iperfosfatemici con CKD, la sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato 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). Sono stati randomizzati nello studio 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). Durante il periodo FDP di 2 settimane, 49 pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato e 51 hanno ricevuto placebo. Successivamente, tutti i pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato per il periodo DTP di 26 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario (*endpoint primario*), cioè sevelamer carbonato ha ridotto il fosforo sierico con una differenza media LS di -0,90 mg/dL, rispetto al placebo, ed obiettivi secondari (*endpoint secondari*) di efficacia. Nei pazienti pediatrici con iperfosfatemia secondaria da CKD, durante un FDP di 2 settimane, sevelamer carbonato ha significativamente ridotto i livelli di fosforo sierico, rispetto al placebo. La risposta al trattamento è stata mantenuta nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto sevelamer carbonato, durante il periodo DTP di 6 mesi, in aperto. Alla fine del trattamento il 27% dei pazienti pediatrici ha raggiunto il livello di fosforo sierico appropriato per la loro età. Questi valori sono stati del 23% e del 15%, rispettivamente, nel sottogruppo di pazienti in emodialisi e in dialisi peritoneale. Durante il periodo FDP di 2 settimane, la risposta al trattamento non è stata influenzata dalla 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. Con l'uso del sevelamer carbonato durante lo studio non sono stati identificati nuovi rischi o segnali di sicurezza.

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 condotto su volontari sani.

In uno studio clinico della durata di un anno, non è emersa evidenza di accumulo di sevelamer. Tuttavia, nel trattamento cronico a lungo termine (> 1 anno), non è possibile escludere del tutto il potenziale assorbimento e l'accumulo di sevelamer.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Con sevelamer cloridrato orale sono stati effettuati studi di carcinogenicità nei topi (dosi fino a 9 g/kg/die) e nei ratti (0,3, 1 o 3 g/kg/die). Nel gruppo dei ratti maschi, trattati con dose elevata (equivalente ad una dose doppia di quella umana massima di 14,4 g, utilizzata negli studi clinici), vi era un'aumentata incidenza di papilloma cellulare transitorio della vescica urinaria. Non vi è stato alcun aumento nell'incidenza di tumori nei topi (dose equivalente a tre volte quella massima umana utilizzata negli studi clinici).

In un test citogenetico *in vitro*, con attivazione metabolica, sumammiferi, 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.

Nei feti delle femmine di ratto che hanno ricevuto sevelamer a dosi intermedie ed elevate (equivalente ad una dose doppia di quella umana massima di 14,4 g, utilizzata negli studi clinici), si è osservato un deficit dell'ossificazione scheletrica in varie localizzazioni. Questi effetti possono essere secondari alla deplezione di vitamina D.

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

Nei ratti, sevelamer cloridrato non ha compromesso la fertilità maschile o femminile, 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 equivalente a quella doppia umana massima di 13 g/die, utilizzata negli studi clinici, sulla base del confronto della BSA relativa).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Glicole propilenico alginato (E405)
Aroma di crema agli agrumi
Sodio cloruro
Sucralosio
Ferro ossido giallo (E172)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo ricostituzione

La sospensione orale deve essere somministrata entro 30 minuti.

La bustina deve essere eliminata dopo 24 ore dall'apertura.

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 etilen-metacrilico, poliestere, LDPE e laminato di alluminio, con chiusura termica.

Ogni bustina contiene 2,4 g di sevelamer carbonato. Ogni scatola contiene 60 o 90 bustine.

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 colore giallo pallido, con un aroma agli agrumi.

La polvere può anche essere miscelata con una bevanda fredda o con cibo non riscaldato (vedere paragrafo 4.2.). La polvere non deve essere riscaldata (es. nel microonde).

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.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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: 20 febbraio 2019

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 dei produttori responsabili 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)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono 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.

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).

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.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Renvela
800 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Solo per l'etichetta del flacone da 180 compresse:
Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

Solo per l'etichetta del flacone da 180 compresse:
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

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.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

EU/1/09/521/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

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

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.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

EU/1/09/521/002

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

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 (6 flaconi da 30) 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.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

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

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

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 – BUSTINE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Renvela 0,8 g polvere per sospensione orale
sevelamer carbonato

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

Ogni bustina contiene 0,8 g di sevelamer carbonato.

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

Polvere per sospensione orale

0,8 g di polvere

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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.

Dopo ricostituzione

La sospensione orale deve essere somministrata entro 30 minuti.

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.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

EU/1/09/521/008 90 bustine
EU/1/09/521/009 90 bustine (con un cucchiaino dosatore)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**SCATOLA****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Renvela 0,8 g polvere per sospensione orale
sevelamer carbonato

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

Ogni bustina contiene 0,8 g di sevelamer carbonato.

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

Polvere per sospensione orale

90 bustine

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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.

Dopo ricostituzione

La sospensione orale deve essere somministrata entro 30 minuti.

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.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

EU/1/09/521/008 90 bustine
EU/1/09/521/009 90 bustine (con un cucchiaino dosatore)

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Renvela
0.8 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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

**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.

Dopo ricostituzione

La sospensione orale deve essere somministrata entro 30 minuti.

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.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA– SCATOLA DI 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

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.
Dopo ricostituzione
La sospensione orale deve essere somministrata entro 30 minuti.

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.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

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 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

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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.

Dopo ricostituzione

La sospensione orale deve essere somministrata entro 30 minuti.

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.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

SCATOLA ESTERNA – SCATOLA 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

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.
Dopo ricostituzione
La sospensione orale deve essere somministrata entro 30 minuti.

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.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

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:

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. 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. Cos'è Renvela e a cosa serve

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

Questo medicinale 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 (da lungo tempo), che non sono in dialisi e hanno un livello di fosfato nel sangue equivalente o superiore a 1,78 mmol/L.

Questo medicinale deve essere usato con altri trattamenti, come gli 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 indurire i vasi sanguigni e rendere più difficile la circolazione 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 è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha bassi livelli di fosfato nel sangue (il medico la sottoporrà a un controllo)
- se soffre di occlusione intestinale.

Avvertenze e precauzioni

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

- difficoltà ad ingerire. Il medico può in alternativa prescrivere Renvela polvere per sospensione orale
- problemi di motilità (movimento) dello stomaco e dell'intestino

- frequente malessere
- infiammazione attiva dell'intestino
- è stato sottoposto a importanti interventi chirurgici allo stomaco o all'intestino
- ha una grave malattia infiammatoria intestinale.

Parli con il medico durante la terapia con Renvela:

- se avverte forti dolori addominali, disturbi allo stomaco o all'intestino, o se trova del sangue nelle feci (emorragia gastrointestinale). Questi sintomi possono essere dovuti al deposito di cristalli di sevelamer nel suo intestino. Si rivolga al medico che deciderà se continuare o meno il trattamento.

Ulteriori trattamenti

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

- manifestare livelli bassi o elevati di calcio nel sangue. Poiché questo medicinale non contiene calcio, il medico potrebbe prescrivere integratori di calcio;
- avere un basso livello di vitamina D nel sangue. Di conseguenza, il medico potrebbe controllare i livelli di vitamina D nel suo sangue e prescrivere altra vitamina D, secondo necessità. Se lei non prende integratori multivitaminici, potrebbe anche manifestare bassi livelli 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;
- avere un livello alterato di bicarbonato nel sangue e una maggiore acidità nel sangue e in altri tessuti del corpo. Il medico monitorerà il livello di bicarbonato nel sangue.

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 per mantenere la sterilità, al momento di sostituire le sacche. Informi immediatamente il medico se manifesta segni o sintomi nuovi di sofferenza addominale, gonfiore addominale, dolore addominale, sensibilità addominale o rigidità addominale, stitichezza, febbre, brividi, nausea o vomito.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia nei bambini (al di sotto di 6 anni), non sono state studiate. Pertanto, l'uso di questo medicinale va evitato nei bambini al di sotto dei 6 anni di età.

Altri medicinali e Renvela

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

- Renvela non deve essere assunto contemporaneamente con ciprofloxacina (un antibiotico).
- Se sta assumendo medicinali per problemi legati al ritmo cardiaco o per l'epilessia, consulti il medico al momento di prendere Renvela.
- Renvela può ridurre gli effetti di medicinali quali ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus (medicinali usati per sopprimere l'attività del sistema immunitario). Se lei prende questi medicinali, il medico le consiglierà come procedere.
- In alcuni pazienti, l'assunzione contemporanea di levotiroxina (medicinale usato per trattare i bassi livelli di ormoni della tiroide) e Renvela, ha causato, 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.
- Medicinali come omeprazolo, pantoprazolo o lansoprazolo, noti come "inibitori di pompa protonica", usati per trattare il bruciore di stomaco e il reflusso gastroesofageo, possono ridurre l'efficacia di Renvela. Il medico potrebbe prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di fosfato nel sangue.

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

In alcuni casi in cui Renvela deve essere assunto contemporaneamente con un altro medicinale, il medico potrebbe consigliarle di prendere tale medicinale 1 ora prima o 3 ore dopo l'assunzione di Renvela. Il medico potrebbe anche considerare la possibilità di monitorare i 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, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Il potenziale rischio di Renvela durante la gravidanza umana non è noto. Parli con il medico, che deciderà se può continuare il trattamento con Renvela.

Non è noto se Renvela sia escreto nel latte materno e se possa influire sul bambino. Informi il medico, che deciderà se può allattare il bambino al seno e se è necessario interrompere il trattamento con Renvela.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per compressa cioè è essenzialmente "senza sodio".

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 è una o due compresse di 800 mg, 3 volte al giorno, da assumere ai pasti principali. Controlli con il medico, farmacista o infermiere se non è sicuro.

Prenda Renvela dopo il pasto o con il cibo.

Le compresse devono essere inghiottite intere. Non schiacciare, masticare o spezzare 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.

Segua la dieta prescritta dal medico.

Se prende più Renvela di quanto deve

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

Se dimentica di prendere Renvela

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

Se interrompe il trattamento con Renvela

Continuare il trattamento con Renvela è importante per mantenere un livello appropriato di fosfato nel sangue. Interrompere Renvela porterebbe a conseguenze importanti, come la calcificazione nei vasi sanguigni. Se considera di sospendere il trattamento con Renvela, contatti prima il medico o il farmacista. Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

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

La stitichezza è un effetto indesiderato molto comune (può interessare più di 1 persona su 10). Essa può essere un sintomo iniziale di un blocco intestinale. In caso di stitichezza, informi il medico o il farmacista.

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere gravi. Se si manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati, consulti immediatamente il medico:

- Reazione allergica (i segni includono eruzione cutanea, orticaria, gonfiore, problemi di respirazione). Questo è un effetto indesiderato molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000).
- Blocco intestinale (i segni includono forte gonfiore, dolore addominale, tumefazione o crampi, grave stitichezza). La frequenza non è nota (la frequenza non può essere definita in base ai dati disponibili).
- Rottura della parete intestinale (i segni includono forte dolore di stomaco, brividi, febbre, nausea, vomito, o dolore addominale). La frequenza non è nota.
- Sanguinamento intestinale, infiammazione dell'intestino crasso e deposito di cristalli nell'intestino. La frequenza non è nota.

Altri effetti indesiderati sono stati osservati nei pazienti che assumono Renvela:

Molto comune:

vomito, dolore nella parte alta dell'addome, nausea

Comune (si può manifestare al massimo in 1 paziente su 10):

diarrea, dolore di stomaco, indigestione, flatulenza

Non nota:

sono stati riportati casi di sensazione di prurito, eruzione cutanea, motilità (movimento) intestinale lenta.

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

Conservi 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". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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

Questo medicinale non richiede alcuna particolare condizione 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 compressa rivestita con film 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 Ferro ossido nero (E172), alcol isopropilico, glicole propilenico e ipromellosa (E464).

Descrizione dell'aspetto di Renvela e contenuto della confezione

Renvela, compresse rivestite con film, si presenta come 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

Ogni flacone contiene 30 o 180 compresse.

Confezioni di 1 flacone di 30 o 180 compresse (senza scatola esterna) e una confezione multipla contenente 180 (6 flaconi da 30) compresse

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
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 A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

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>.

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

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

Foglio illustrativo: informazioni per l'utilizzatore

Renvela 0,8 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. 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. Cos'è Renvela e a cosa serve

Renvela contiene la sostanza attiva sevelamer carbonato che agisce a livello dell'apparato digerente, impedendo l'assorbimento del fosfato presente nel cibo e in questo modo riduce i livelli di fosfato nel sangue.

Questo medicinale 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 adulti affetti da malattia renale cronica (da lungo tempo) 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).

Questo medicinale deve essere usato con altri trattamenti, come gli 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 indurire i suoi vasi sanguigni e rendere più difficile la circolazione 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 è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha bassi livelli di fosfato nel sangue (il medico la sottoporrà a un controllo)
- se soffre di occlusione intestinale.

Avvertenze e precauzioni

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

- problemi di motilità (movimento) dello stomaco e dell'intestino

- frequente malessere
- infiammazione attiva dell'intestino
- è stato sottoposto a importanti interventi chirurgici allo stomaco o all'intestino
- ha una grave malattia infiammatoria intestinale.

Parli con il medico durante la terapia con Renvela:

- se avverte forti dolori addominali, disturbi allo stomaco o all'intestino, o se trova del sangue nelle feci (emorragia gastrointestinale). Questi sintomi possono essere dovuti al deposito di cristalli di sevelamer nel suo intestino. Si rivolga al medico che deciderà se continuare o meno il trattamento.

Ulteriori trattamenti

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

- manifestare livelli bassi o elevati di calcio nel sangue. Poiché questo medicinale non contiene calcio, il medico potrebbe prescrivere integratori di calcio;
- avere un basso livello di vitamina D nel sangue. Di conseguenza, il medico potrebbe controllare i livelli di vitamina D nel suo sangue e prescrivere altra vitamina D, secondo necessità. Se lei non prende integratori multivitaminici, potrebbe anche manifestare bassi livelli 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;
- avere un livello alterato di bicarbonato nel sangue e una maggiore acidità nel sangue e in altri tessuti del corpo. Il medico deve monitorare il livello di bicarbonato nel sangue.

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 per mantenere la sterilità al momento di sostituire le sacche. Informi immediatamente il medico se manifesta segni o sintomi nuovi di sofferenza addominale, gonfiore addominale, dolore addominale, sensibilità addominale o rigidità addominale, stitichezza, febbre, brividi, nausea o vomito.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia nei bambini (al di sotto di 6 anni) non sono state studiate. Pertanto, l'uso di questo medicinale va evitato 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 contemporaneamente con ciprofloxacina (un antibiotico).
- Se sta assumendo medicinali per problemi legati al ritmo cardiaco o per l'epilessia, consulti il medico al momento di prendere Renvela.
- Renvela può ridurre gli effetti di medicinali quali ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus (medicinali usati per sopprimere l'attività del sistema immunitario). Se lei prende questi medicinali, il medico le consiglierà come procedere.
- In alcuni pazienti l'assunzione contemporanea di levotiroxina (medicinale usato per il trattamento di bassi livelli di ormoni della tiroide) e Renvela, ha causato, 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.
- Medicinali come omeprazolo, pantoprazolo o lansoprazolo, noti come "inibitori di pompa protonica", usati per trattare il bruciore di stomaco e il reflusso gastroesofageo, possono ridurre l'efficacia di Renvela. Il medico potrebbe prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di fosfato nel sangue.

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

In alcuni casi in cui Renvela deve essere assunto contemporaneamente con un altro medicinale, il medico potrebbe consigliarle di prendere tale medicinale 1 ora prima o 3 ore dopo l'assunzione di Renvela. Il medico potrebbe anche considerare la possibilità di monitorare i 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, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Il potenziale rischio di Renvela durante la gravidanza umana non è noto. Parli con il medico, che deciderà se può continuare il trattamento con Renvela.

Non è noto se Renvela sia escreto nel latte materno e se possa influire sul bambino. Informi il medico, che deciderà se può allattare il bambino al seno e se è necessario interrompere il trattamento con Renvela.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per bustina cioè essenzialmente "senza sodio".

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 0,8 g, la polvere per sospensione orale deve essere disciolta in 30 mL di acqua per ogni bustina. Beva entro 30 minuti dalla preparazione. È importante che beva tutto il liquido, e potrebbe essere necessario sciacquare il bicchiere con acqua e bere nuovamente, per assicurarsi di ingerire tutta la polvere. Invece dell'acqua, la polvere può essere miscelata con una piccola quantità di bevande fredde (circa 120 mL o mezzo bicchiere) o cibo (circa 100 g) e consumata entro 30 minuti. Non riscaldi la polvere di Renvela (es. nel microonde) e non la aggiunga a cibi o liquidi caldi.

La dose iniziale di questo medicinale raccomandata per gli adulti e per gli anziani è 2,4-4,8 g/al giorno equamente divisa ai tre pasti. Controlli con il medico, farmacista o infermiere se non è sicuro.

La dose iniziale e il regime corretti saranno decisi dal suo medico.

Prenda Renvela dopo il pasto o con il cibo.

(Istruzioni per la confezione con cucchiaino dosatore)

Per dosi di 0,4 g, la polvere nella bustina può essere suddivisa. In questo caso la dose di 0,4 g di Renvela polvere deve essere misurata usando il cucchiaino dosatore fornito nella scatola.

Usare sempre il cucchiaino dosatore fornito nella scatola.

(Istruzioni per la confezione SENZA cucchiaino dosatore)

Se si deve somministrare una dose di 0,4 g, utilizzare l'apposita confezione in polvere da 0,8 g con cucchiaino dosatore.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose iniziale raccomandata 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 la polvere, in quanto le compresse non sono adatte in questa popolazione. Questo medicinale 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 dosi inferiori a 0,8 g, la polvere nella bustina può essere suddivisa. La dose di 0,4 g di Renvela polvere deve essere misurata usando il cucchiaino dosatore fornito nella scatola.

Preparazione utilizzando un cucchiaino dosatore

Usare il cucchiaino dosatore fornito per ogni dose di 0,4 g di Renvela polvere.

Per una dose di 0,4 g:

- Agitare la bustina tenendo l'angolo superiore prima di aprire, per spostare la polvere sul fondo della bustina.
- Aprire la bustina tagliando lungo la linea contrassegnata.
- Assicurarsi che il cucchiaino dosatore sia asciutto.
- Tenere il cucchiaino dosatore orizzontalmente e versare la polvere dalla bustina nel cucchiaino dosatore.
- Riempire la polvere fino al livello del cucchiaino.
- Non battere il cucchiaino dosatore per compattare la polvere.
- Versare la polvere contenuta nel cucchiaino dosatore in 30 mL di acqua. Agitare la sospensione e bere entro 30 minuti dalla preparazione. È importante bere tutto il liquido per assicurarsi di ingerire tutta la polvere.
- Chiudere la bustina ripiegando due volte.
- La polvere rimanente può essere utilizzata entro 24 ore per la dose successiva.
- Eliminare le bustine che sono rimaste aperte per più di 24 ore.

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.

Segua la dieta prescritta dal suo medico.

Se prende più Renvela di quanto deve

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

Se dimentica di prendere Renvela

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

Se interrompe il trattamento con Renvela

Continuare il trattamento con Renvela è importante per mantenere un livello appropriato di fosfato nel sangue. Interrompere Renvela porterebbe a conseguenze importanti come la calcificazione nei vasi sanguigni. Se considera di sospendere il trattamento con Renvela, contatti prima il medico o il farmacista. Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

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

La stitichezza è un effetto indesiderato molto comune (può interessare più di 1 persona su 10). Essa può essere un sintomo iniziale di un blocco intestinale. In caso di stitichezza informi il medico o il farmacista.

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere gravi. Se si manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati, consulti immediatamente il medico:

- Reazione allergica (i segni includono eruzione cutanea, orticaria, gonfiore, problemi di respirazione). Questo è un effetto indesiderato molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000).
- Blocco intestinale (i segni includono forte gonfiore, dolore addominale, tumefazione o crampi, grave stitichezza). La frequenza non è nota (la frequenza non può essere definita in base ai dati disponibili).

- Rottura della parete intestinale (i segni includono forte dolore di stomaco, brividi, febbre, nausea, vomito, o dolore addominale). La frequenza non è nota.
- Sanguinamento intestinale, infiammazione dell'intestino crasso e deposito di cristalli nell'intestino. La frequenza non è nota.

Altri effetti indesiderati sono stati osservati nei pazienti che assumono Renvela:

Molto comune:

vomito, dolore nella parte alta dell'addome, nausea

Comune (si può manifestare al massimo in 1 paziente su 10):

diarrea, dolore di stomaco, indigestione, flatulenza

Non nota:

sono stati riportati casi di sensazione di prurito, eruzione cutanea, motilità (movimento) intestinale lenta.

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

Conservi 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 data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

La sospensione ricostituita deve essere somministrata entro 30 minuti dalla ricostituzione. Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

(Istruzioni per la confezione con cucchiaino dosatore)

Eliminare la bustina dopo 24 ore dall'apertura.

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 contiene 0,8 g di sevelamer carbonato.
- Gli eccipienti sono glicole propilenico alginato (E405), aroma di crema agli agrumi, sodio cloruro, sucralosio e ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Renvela e contenuto della confezione

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

(Istruzioni per la confezione con cucchiaino dosatore)

Un cucchiaino dosatore da 0,4 g è fornito nella scatola.

Confezione:
90 bustine per scatola

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

Produttore

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 A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

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

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>.

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. 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. Cos'è Renvela e a cosa serve

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

Questo medicinale 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 (da lungo tempo) 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).

Questo medicinale deve essere usato con altri trattamenti, come gli 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 indurire i suoi vasi sanguigni e rendere più difficile la circolazione 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 è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha bassi livelli di fosfato nel sangue (il medico la sottoporrà a un controllo)
- se soffre di occlusione intestinale.

Avvertenze e precauzioni

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

- problemi di motilità (movimento) dello stomaco e dell'intestino
- frequente malessere
- infiammazione attiva dell'intestino
- è stato sottoposto a importanti interventi chirurgici allo stomaco o all'intestino
- ha una grave malattia infiammatoria intestinale.

Parli con il medico durante la terapia con Renvela:

- se avverte forti dolori addominali, disturbi allo stomaco o all'intestino, o se trova del sangue nelle feci (emorragia gastrointestinale). Questi sintomi possono essere dovuti al deposito di cristalli di sevelamer nel suo intestino. Si rivolga al medico che deciderà se continuare o meno il trattamento.

Ulteriori trattamenti

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

- manifestare livelli bassi o elevati di calcio nel sangue. Poiché questo medicinale non contiene calcio, il medico potrebbe prescrivere integratori di calcio;
- avere un basso livello di vitamina D nel sangue. Di conseguenza, il medico potrebbe controllare i livelli di vitamina D nel suo sangue e prescrivere altra vitamina D, secondo necessità. Se lei non prende integratori multivitaminici, potrebbe anche manifestare bassi livelli 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;
- avere un livello alterato di bicarbonato nel sangue e una maggiore acidità nel sangue e in altri tessuti del corpo. Il medico deve monitorare il livello di bicarbonato nel sangue.

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 per mantenere la sterilità al momento di sostituire le sacche. Informi immediatamente il medico se manifesta segni o sintomi nuovi di sofferenza addominale, gonfiore addominale, dolore addominale, sensibilità addominale o rigidità addominale, stitichezza, febbre, brividi, nausea o vomito.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia nei bambini (al di sotto di 6 anni) non sono state studiate. Pertanto, l'uso di questo medicinale va evitato 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 contemporaneamente con ciprofloxacina (un antibiotico).
- Se sta assumendo medicinali per problemi legati al ritmo cardiaco o per l'epilessia, consulti il medico al momento di prendere Renvela.
- Renvela può ridurre gli effetti di medicinali quali ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus (medicinali usati per sopprimere l'attività del sistema immunitario). Se lei prende questi medicinali il medico le consiglierà come procedere.
- In alcuni pazienti l'assunzione contemporanea di levotiroxina (medicinale usato per il trattamento di bassi livelli di ormoni della tiroide) e Renvela, ha causato, 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.
- Medicinali come omeprazolo, pantoprazolo o lansoprazolo, noti come "inibitori di pompa protonica", usati per trattare il bruciore di stomaco e il reflusso gastroesofageo, possono ridurre l'efficacia di Renvela. Il medico potrebbe prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di fosfato nel sangue.

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

In alcuni casi in cui Renvela deve essere assunto contemporaneamente con un altro medicinale, il medico potrebbe consigliarle di prendere tale medicinale 1 ora prima o 3 ore dopo l'assunzione di Renvela.

Il medico potrebbe anche considerare la possibilità di monitorare i 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, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Il potenziale rischio di Renvela durante la gravidanza umana non è noto. Parli con il medico che deciderà se può continuare il trattamento con Renvela.

Non è noto se Renvela sia escreto nel latte materno e se possa influire sul bambino. Informi il medico che deciderà se può allattare il bambino al seno e se è necessario interrompere il trattamento con Renvela.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per bustina cioè essenzialmente "senza sodio".

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. Beva entro 30 minuti dalla preparazione. È importante che beva tutto il liquido, e potrebbe essere necessario sciacquare il bicchiere con acqua e bere nuovamente, per assicurarsi di ingerire tutta la polvere.

Invece dell'acqua, la polvere può essere miscelata con una piccola quantità di bevande fredde (circa 120 mL o mezzo bicchiere) o cibo (circa 100 g) e consumata entro 30 minuti. Non riscaldi la polvere di Renvela (es. nel microonde) e non la aggiunga a cibi o liquidi caldi.

La dose iniziale di questo medicinale raccomandata per gli adulti e per gli anziani è 2,4-4,8 g/al giorno equamente divisa ai tre pasti. Controlli con il medico, farmacista o infermiere se non è sicuro. La dose iniziale e il regime corretti saranno decisi dal suo medico.

Prenda Renvela dopo il pasto o con il cibo.

Se si deve somministrare una dose di 0,4 g, utilizzare l'apposita confezione in polvere da 0,8 g con cucchiaino dosatore.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose iniziale raccomandata 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 la polvere, in quanto le compresse non sono adatte in questa popolazione. Questo medicinale 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.

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.

Segua la dieta prescritta dal suo medico.

Se prende più Renvela di quanto deve

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

Se dimentica di prendere Renvela

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

Se interrompe il trattamento con Renvela

Continuare il trattamento con Renvela è importante per mantenere un livello appropriato di fosfato nel sangue. Interrompere Renvela porterebbe a conseguenze importanti come la calcificazione nei vasi sanguigni. Se considera di sospendere il trattamento con Renvela, contatti prima il medico o il farmacista. Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

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

La stitichezza è un effetto indesiderato molto comune (può interessare più di 1 persona su 10). Essa può essere un sintomo iniziale di un blocco intestinale. In caso di stitichezza informi il medico o il farmacista.

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere gravi. Se si manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati, consulti immediatamente il medico:

- Reazione allergica (i segni includono eruzione cutanea, orticaria, gonfiore, problemi di respirazione). Questo è un effetto indesiderato molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000).
- Blocco intestinale (i segni includono forte gonfiore, dolore addominale, tumefazione o crampi, grave stitichezza). La frequenza non è nota (la frequenza non può essere definita in base ai dati disponibili).
- Rottura della parete intestinale (i segni includono forte dolore di stomaco, brividi, febbre, nausea, vomito, o dolore addominale). La frequenza non è nota.
- Sanguinamento intestinale, infiammazione dell'intestino crasso e deposito di cristalli nell'intestino. La frequenza non è nota.

Altri effetti indesiderati sono stati osservati nei pazienti che assumono Renvela:

Molto comune:

vomito, dolore nella parte alta dell'addome, nausea

Comune (si può manifestare al massimo in 1 paziente su 10):

diarrea, dolore di stomaco, indigestione, flatulenza

Non nota:

sono stati riportati casi di sensazione di prurito, eruzione cutanea, motilità (movimento) intestinale lenta.

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

Conservi 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 data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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 contiene 1,6 g di sevelamer carbonato.
- Gli eccipienti sono glicole propilenico alginato (E405), aroma di crema agli agrumi, sodio cloruro, sucralosio e ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Renvela e contenuto della confezione

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

Confezioni

60 bustine per scatola

90 bustine per scatola

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Genzyme Europe B.V.

Paasheuvelweg 25

1105 BP Amsterdam

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

Česká republika

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

Danmark

Sanofi 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

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

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Tel: +31 20 245 4000

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

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

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA

Tel: +371 67 33 24 51

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>.

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. 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. Cos'è Renvela e a cosa serve

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

Questo medicinale 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 adulti affetti da malattia renale cronica (da lungo tempo) 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).

Questo medicinale deve essere usato con altri trattamenti, come gli 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 indurire i vasi sanguigni e rendere più difficile la circolazione 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 è allergico al principio attivo o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha bassi livelli di fosfato nel sangue (il medico la sottoporrà a un controllo)
- se soffre di occlusione intestinale.

Avvertenze e precauzioni

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

- problemi di motilità (movimento) dello stomaco e dell'intestino
- frequente malessere
- infiammazione attiva dell'intestino
- è stato sottoposto a importanti interventi chirurgici allo stomaco o all'intestino
- ha una grave malattia infiammatoria intestinale.

Parli con il medico durante la terapia con Renvela:

- se avverte forti dolori addominali, disturbi allo stomaco o all'intestino, o se trova del sangue nelle feci (emorragia gastrointestinale). Questi sintomi possono essere dovuti al deposito di cristalli di sevelamer nel suo intestino. Si rivolga al medico che deciderà se continuare o meno il trattamento.

Ulteriori trattamenti

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

- manifestare livelli bassi o elevati di calcio nel sangue. Poiché questo medicinale non contiene calcio, il medico potrebbe prescrivere integratori di calcio,
- avere un basso livello di vitamina D nel sangue. Di conseguenza, il medico potrebbe controllare i livelli di vitamina D nel suo sangue e prescrivere altra vitamina D, secondo necessità. Se lei non prende integratori multivitaminici, potrebbe anche manifestare bassi livelli 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,
- avere un livello alterato di bicarbonato nel sangue e una maggiore acidità nel sangue e in altri tessuti del corpo. Il medico deve monitorare il livello di bicarbonato nel sangue.

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 per mantenere la sterilità, al momento di sostituire le sacche. Informi immediatamente il medico se manifesta segni o sintomi nuovi di sofferenza addominale, gonfiore addominale, dolore addominale, sensibilità addominale o rigidità addominale, stitichezza, febbre, brividi, nausea o vomito.

Bambini

La sicurezza e l'efficacia nei bambini (al di sotto di 6 anni) non sono state studiate. Pertanto, l'uso di questo medicinale va evitato 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 contemporaneamente con ciprofloxacina (un antibiotico).
- Se sta assumendo medicinali per problemi legati al ritmo cardiaco o per l'epilessia, consulti il medico al momento di prendere Renvela.
- Renvela può ridurre gli effetti di medicinali quali ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus (medicinali usati per sopprimere l'attività del sistema immunitario). Se lei prende questi medicinali, il medico le consiglierà come procedere.
- In alcuni pazienti, l'assunzione contemporanea di levotiroxina (medicinale usato per il trattamento di bassi livelli di ormoni della tiroide) e Renvela, ha causato, 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.
- Medicinali come omeprazolo, pantoprazolo o lansoprazolo, noti come "inibitori di pompa protonica", usati per trattare il bruciore di stomaco e il reflusso gastroesofageo, possono ridurre l'efficacia di Renvela. Il medico potrebbe prendere in considerazione il monitoraggio dei livelli di fosfato nel sangue.

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

In alcuni casi in cui Renvela deve essere assunto contemporaneamente con un altro medicinale, il medico potrebbe consigliarle di prendere tale medicinale 1 ora prima o 3 ore dopo l'assunzione di Renvela.

Il medico potrebbe anche considerare la possibilità di monitorare i 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, chieda consiglio al medico prima di prendere questo medicinale.

Il potenziale rischio di Renvela durante la gravidanza umana non è noto. Parli con il medico che deciderà se può continuare il trattamento con Renvela.

Non è noto se Renvela sia escreto nel latte materno e se possa influire sul bambino. Informi il medico che deciderà se può allattare il bambino al seno e se è necessario interrompere il trattamento con Renvela.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Eccipienti

Questo medicinale contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per bustina cioè essenzialmente "senza sodio".

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. Beva entro 30 minuti dalla preparazione. È importante che beva tutto il liquido, e potrebbe essere necessario sciacquare il bicchiere con acqua e bere nuovamente, per assicurarsi di ingerire tutta la polvere.

Invece dell'acqua, la polvere può essere miscelata con una piccola quantità di bevande fredde (circa 120 mL o mezzo bicchiere) o cibi (circa 100 g) e consumata entro 30 minuti. Non riscaldi la polvere di Renvela (es. nel microonde) e non la aggiunga a cibi o liquidi caldi.

La dose iniziale di questo medicinale raccomandata per gli adulti e per gli anziani è 2,4 - 4,8 g/al giorno equamente divisa ai tre pasti. Controlli con il medico, farmacista o infermiere se non è sicuro. La dose iniziale e il regime corretti saranno decisi dal suo medico.

Prenda Renvela dopo il pasto o con il cibo.

Se si deve somministrare una dose di 0,4 g, utilizzare l'apposita confezione in polvere da 0,8 g con cucchiaino dosatore.

Uso nei bambini e negli adolescenti

La dose iniziale raccomandata 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 la polvere, in quanto le compresse non sono adatte in questa popolazione. Questo medicinale 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.

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.

Segua la dieta prescritta dal suo medico.

Se prende più Renvela di quanto deve

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

Se dimentica di prendere Renvela

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

Se interrompe il trattamento con Renvela

Continuare il trattamento con Renvela è importante per mantenere un livello appropriato di fosfato nel sangue. Interrompere Renvela porterebbe a conseguenze importanti come la calcificazione nei vasi sanguigni. Se considera di sospendere il trattamento con Renvela, contatti prima il medico o il farmacista. Se ha ulteriori domande sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

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

La stitichezza è un effetto indesiderato molto comune (può interessare più di 1 persona su 10). Essa può essere un sintomo iniziale di un blocco intestinale. In caso di stitichezza, informi il medico o il farmacista.

Alcuni effetti indesiderati potrebbero essere gravi. Se si manifesta uno dei seguenti effetti indesiderati, consulti immediatamente il medico:

- Reazione allergica (i segni includono eruzione cutanea, orticaria, gonfiore, problemi di respirazione). Questo è un effetto indesiderato molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000).
- Blocco intestinale (i segni includono forte gonfiore, dolore addominale, tumefazione o crampi, grave stitichezza). La frequenza non è nota (la frequenza non può essere definita in base ai dati disponibili).
- Rottura della parete intestinale (i segni includono forte dolore di stomaco, brividi, febbre, nausea, vomito, o dolore addominale). La frequenza non è nota.
- Sanguinamento intestinale, infiammazione dell'intestino crasso e deposito di cristalli nell'intestino. La frequenza non è nota.

Altri effetti indesiderati sono stati osservati nei pazienti che assumono Renvela:

Molto comune:

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

Comune (si può manifestare al massimo in 1 paziente su 10):

diarrea, dolore di stomaco, indigestione, flatulenza.

Non nota:

sono stati riportati casi di sensazione di prurito, eruzione cutanea, motilità (movimento) intestinale lenta.

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

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

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla bustina e sull'astuccio dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

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 contiene 2,4 g di sevelamer carbonato.
- Gli eccipienti sono glicole propilenico alginato (E405), aroma di crema agli agrumi, sodio cloruro, sucralosio e ferro ossido giallo (E172).

Descrizione dell'aspetto di Renvela e contenuto della confezione

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

Confezioni

60 bustine per scatola

90 bustine per scatola

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
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

Česká republika

sanofi-aventis, s.r.o.
Тел: +420 233 086 111

Danmark

Sanofi A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Deutschland

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

Eesti

sanofi-aventis Estonia OÜ
Тел. +372 6 273 488

Ελλάδα

sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 1600

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.p.A.
Тел: 800.536 389

Κύπρος

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

Latvija**Magyarország**

SANOFI-AVENTIS Zrt
Тел: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi Malta Ltd
Тел: +356 21493022

Nederland

sanofi-aventis Netherlands B.V.
Тел: +31 20 245 4000

Norge

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

Österreich

sanofi-aventis GmbH
Тел: + 43 1 80 185 - 0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Тел: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Тел: +44 (0) 845 372 7101

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

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>.

Allegato IV

Conclusioni scientifiche e motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Conclusioni scientifiche

Tenendo conto della valutazione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (*Pharmacovigilance and Risk Assessment Committee, PRAC*) dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update report, PSUR*) per sevelamer, le conclusioni scientifiche del CHMP sono le seguenti:

Durante il periodo coperto da questo PSUR, sono state pubblicati 14 casi clinici (*case reports*) relativi a disturbi gastrointestinali (GI) associati a cristalli di sevelamer, incluso un caso riguardante la formazione di una massa colon/cecale.

Considerata la gravità di tali eventi, il numero crescente di casi clinici (*case reports*) pubblicati e ben documentati, compresi i 4 casi con regressione delle manifestazioni dopo l'interruzione di sevelamer (*dechallenge* positivo), il rischio riguardante i "cristalli di sevelamer associati a gravi disturbi gastrointestinali " deve essere aggiornato al paragrafo 4.4 e deve anche essere riportato al paragrafo 4.8 del RCP e nelle sezioni corrispondenti del foglio illustrativo.

Il CMDh concorda con le conclusioni scientifiche del PRAC.

Motivazioni per la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio

Sulla base delle conclusioni scientifiche su sevelamer, il CMDh ritiene che il rapporto beneficio/rischio dei medicinali contenenti sevelamer sia invariato, fatte salve le modifiche proposte alle informazioni sul medicinale.

Il CMDh raccomanda la variazione dei termini delle autorizzazioni all'immissione in commercio dei medicinali oggetto di questa valutazione unica dello PSUR. Nella misura in cui altri medicinali contenenti sevelamer fossero attualmente autorizzati o fossero oggetto di future procedure di autorizzazione nella UE, il CMDh raccomanda che gli Stati Membri coinvolti e i richiedenti /titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio tengano nella dovuta considerazione il presente parere del CMDh.