

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Renvela 800 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 800 mg de carbonate de sevelamer.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés ovales blancs à blanc cassé, gravés avec la mention « RV800 » sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Renvela est indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte hémodialysé ou en dialyse péritonéale.

Renvela est également indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte atteint d'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) non dialysé, dont le taux de phosphates sériques est supérieur ou égal à 1,78 mmol/l.

Renvela doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D₃ ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie :

Dose initiale

La dose initiale recommandée de carbonate de sevelamer est de 2,4 g ou de 4,8 g par jour en fonction des besoins cliniques et du taux de phosphates sériques. Renvela doit être pris trois fois par jour avec les repas.

Taux de phosphates sériques du patient	Dose quotidienne totale de carbonate de sevelamer à prendre trois fois par jour au cours des repas
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*

*Avec augmentation ultérieure de la dose, voir rubrique « Augmentation des doses et posologie d'entretien »

Chez les patients précédemment sous chélateurs de phosphate (chlorhydrate de sevelamer ou chélateurs à base de calcium), Renvela doit être administré à posologie équivalente en grammes tout en surveillant les taux de phosphates sériques jusqu'à obtention des doses quotidiennes optimales.

Augmentation des doses et posologie d'entretien

Les taux de phosphates sériques doivent être surveillés et la dose de carbonate de sevelamer augmentée par paliers de 0,8 g trois fois par jour (2,4 g par jour) toutes les 2-4 semaines jusqu'à obtention d'un taux de phosphates sériques acceptable. Par la suite, une surveillance régulière doit être maintenue.

Les patients sous carbonate de sevelamer doivent respecter le régime qui leur a été prescrit.

En pratique clinique, le traitement doit être continu afin d'équilibrer les taux de phosphates sériques, et la dose quotidienne attendue est, en moyenne, d'environ 6 g par jour.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients avec insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été conduite chez des patients avec insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Renvela chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou dont la SC est inférieure à 0,75 m² n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité de Renvela chez les enfants âgés de plus de 6 ans et dont la SC > 0,75 m² ont été évaluées. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1.

Pour la population pédiatrique, les comprimés n'étant pas adaptés, la suspension buvable doit être administrée.

Mode d'administration

Voie orale.

Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être écrasés, mâchés ou coupés en morceaux avant administration. Renvela doit être pris au cours d'un repas ou d'une collation et ne doit pas être pris à jeun.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypophosphorémie
- Occlusion intestinale

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité et l'efficacité du carbonate de sevelamer n'ont pas été étudiées chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysé dont le taux de phosphates sériques est inférieur à 1,78 mmol/l. Par conséquent, il n'est actuellement pas recommandé chez ces patients.

La sécurité et l'efficacité du carbonate de sevelamer n'ont pas été établies chez les patients atteints des troubles suivants :

- dysphagie
- troubles de la déglutition
- troubles sévères de la motilité gastro-intestinale dont gastroparésie non traitée ou sévère, rétention du contenu gastrique et selles anormales ou irrégulières
- maladie intestinale inflammatoire évolutive
- chirurgie gastro-intestinale lourde

Le traitement de ces patients par Renvela doit être initié uniquement après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Si le traitement est initié, les patients souffrant de ces troubles doivent être

surveillés. Le traitement par Renvela doit être réévalué chez les patients qui développent une constipation ou d'autres symptômes gastro-intestinaux sévères.

Occlusion intestinale et iléus / subiléus

Dans de très rares cas, une occlusion intestinale et un iléus / subiléus ont été observés chez des patients sous chlorhydrate de sevelamer (gélules/comprimés), qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer. La constipation peut être un symptôme précurseur. Les patients constipés doivent être attentivement suivis pendant le traitement par Renvela. Le traitement doit être réévalué chez les patients en cas de survenue de constipation ou de symptômes gastro-intestinaux sévères.

Vitamines liposolubles et carence en folates

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique peuvent présenter de faibles taux de vitamines liposolubles A, D, E et K, dépendant des apports alimentaires et de la sévérité de leur maladie. Une fixation par le carbonate de sevelamer des vitamines liposolubles présentes dans l'alimentation ne peut pas être exclue. Chez les patients sous sevelamer qui ne prennent pas de compléments en vitamines, les concentrations de vitamines A, D, E et K sériques doivent être évaluées régulièrement. Il est recommandé de donner des compléments en vitamines, si nécessaire et de prescrire des compléments en vitamine D (environ 400 UI de vitamine D native par jour) aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés. Ces compléments peuvent être intégrés à une préparation multivitaminée à prendre à distance de la dose de carbonate de sevelamer. Chez les patients dialyse péritonéale, une surveillance supplémentaire des vitamines liposolubles et de l'acide folique est recommandée. En effet, les concentrations de vitamines A, D, E et K n'ont pas été mesurées chez ces patients lors des études cliniques.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une carence en folates durant un traitement à long terme par carbonate de sevelamer. Chez les patients sous sevelamer ne prenant pas de supplémentation en acide folique, le taux de folates doit être évalué régulièrement.

Hypocalcémie / hypercalcémie

Les patients présentant une insuffisance rénale chronique risquent de développer une hypocalcémie ou une hypercalcémie. Le carbonate de sevelamer ne contient pas de calcium. La calcémie doit donc être surveillée à intervalles réguliers et une supplémentation calcique doit être administrée si nécessaire.

Acidose métabolique

Les patients présentant une IRC sont susceptibles de développer une acidose métabolique. Les bonnes pratiques cliniques recommandent donc la surveillance des taux de bicarbonate sérique.

Péritonite

Les patients dialysés sont sujets à certains risques d'infection inhérents à la technique de dialyse utilisée. La péritonite est une complication connue chez les patients sous dialyse péritonéale. Dans un essai clinique sur le chlorhydrate de sevelamer, un nombre plus important de cas de péritonite a été signalé dans le groupe sous sevelamer que dans le groupe témoin. Les patients sous dialyse péritonéale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer du respect des conditions d'asepsie ainsi que de l'identification et de la prise en charge rapide de tout signe et symptôme associés à une péritonite.

Difficultés de déglutition et risque d'étouffement

Des cas peu fréquents de difficultés pour avaler les comprimés de Renvela ont été signalés. Pour la plupart, il s'agissait de patients avec une co-morbidité, notamment des troubles de la déglutition ou des anomalies œsophagiennes. La capacité à déglutir correctement doit être suivie avec attention chez les patients ayant des co-morbidités. L'administration de carbonate de sevelamer en poudre doit être envisagée chez les patients ayant un antécédent de difficultés de déglutition.

Hypothyroïdie

Une surveillance plus étroite des patients atteints d'hypothyroïdie recevant conjointement du carbonate de sevelamer et de la lévothyroxine est recommandée (voir rubrique 4.5).

Hyperparathyroïdie

Le carbonate de sevelamer n'est pas indiqué pour le contrôle de l'hyperparathyroïdie. Chez les patients souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire, le carbonate de sevelamer doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D₃ ou un analogue, pour réduire les taux d'Hormone ParaThyroïdienne intacte (PTHi).

Troubles inflammatoires gastro-intestinaux

Des cas de troubles inflammatoires graves affectant différentes parties du tractus gastro-intestinal (comprenant des complications graves telles que hémorragie, perforation, ulcération, nécrose, colites et masse colique/masse au niveau du caecum) associés à la présence de cristaux de sevelamer ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les troubles inflammatoires peuvent se résoudre à l'arrêt du sevelamer. Le traitement par carbonate de sevelamer devra être réévalué chez les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux sévères.

Excipients

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

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

Dialyse

Aucune étude d'interaction n'a été effectuée chez des patients dialysés.

Ciprofloxacine

Lors d'études d'interaction chez le volontaire sain, le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, a diminué la biodisponibilité de la ciprofloxacine d'environ 50 % lorsque ces deux médicaments étaient administrés conjointement, dans une étude à dose unique. Par conséquent, le carbonate de sevelamer ne doit pas être administré en même temps que la ciprofloxacine.

Ciclosporine, mycophénolate mofétيل et tacrolimus chez les patients transplantés

Une baisse des taux de ciclosporine, de mycophénolate mofétيل et de tacrolimus a été signalée chez des patients transplantés en cas d'administration concomitante avec le chlorhydrate de sevelamer, sans conséquences cliniques (par ex., un rejet de la greffe). L'éventualité d'une interaction ne peut donc pas être exclue et une surveillance étroite des concentrations sanguines de ciclosporine, de mycophénolate mofétيل et de tacrolimus doit être envisagée lors de la co-administration avec Renvela et après son arrêt.

Lévothyroxine

De très rares cas d'hypothyroïdie ont été signalés chez des patients qui recevaient conjointement du chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, et de la lévothyroxine. Une surveillance plus étroite des taux d'hormone thyréostimulante (TSH) est donc recommandée chez les patients sous carbonate de sevelamer et lévothyroxine.

Antiarythmiques et anticonvulsivants

Les patients sous antiarythmiques pour une arythmie ou sous anticonvulsivants pour des troubles convulsifs ont été exclus des essais cliniques. Une possible réduction de l'absorption ne peut donc être exclue. Les antiarythmiques doivent être pris au moins une heure avant ou trois heures après Renvela, et une surveillance sanguine peut être envisagée.

Inhibiteurs de la pompe à protons

Depuis la commercialisation, de très rares cas d'élévation des concentrations en phosphates ont été rapportés chez des patients traités conjointement par les inhibiteurs de la pompe à protons et le carbonate de sevelamer. Les IPP doivent être prescrits avec prudence chez les patients qui sont traités en association avec Renvela. Le taux de phosphates sériques doit être surveillé et la posologie de Renvela ajustée en conséquence.

Biodisponibilité

Le carbonate de sevelamer n'est pas absorbé et peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments. Les médicaments dont la diminution de biodisponibilité peut avoir un impact clinique significatif sur leur sécurité ou leur efficacité, doivent être administrés au moins une heure avant ou trois heures après la prise de carbonate de sevelamer. En cas d'impossibilité, une surveillance des taux sanguins doit être envisagée par le médecin.

Digoxine, warfarine, énalapril ou métaprolool

Lors d'études d'interaction chez le volontaire sain, le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine, de la warfarine, de l'énalapril ou du métaprolool.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de sevelamer chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction lorsque le sevelamer était administré à de fortes doses à des rats (voir rubrique 5.3). Il a également été démontré que le sevelamer réduit l'absorption de plusieurs vitamines, dont l'acide folique (voir rubriques 4.4 et 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le carbonate de sevelamer ne doit être administré aux femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue, après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque, à la fois pour la mère et pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant l'excrétion du sevelamer dans le lait maternel. Le sevelamer n'étant pas absorbé, son excrétion dans le lait maternel est peu probable. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement, ou de continuer ou d'interrompre le traitement par carbonate de sevelamer doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par carbonate de sevelamer pour la mère.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du sevelamer sur la fertilité chez l'homme. Des études chez l'animal ont montré que le sevelamer n'avait pas d'incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles, exposés à des doses équivalentes chez l'homme à deux fois la dose maximale de 13 g/jour utilisée dans les essais cliniques, selon une comparaison des SC relatives.

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

Le sevelamer n'a qu'un effet négligeable, voire aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$ des patients) appartenaient tous à la classe de système d'organes « Affections gastro-intestinales ». La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La sécurité du sevelamer (sous forme de carbonate ou chlorhydrate) a été étudiée dans de nombreux essais cliniques, sur un total de 969 patients sous hémodialyse traités sur une période de 4 à 50 semaines (724 patients traités par le chlorhydrate de sevelamer et 245 par le carbonate de sevelamer), de 97 patients sous dialyse péritonéale traités sur une période de 12 semaines (tous traités par le chlorhydrate de sevelamer) et de 128 patients atteints d'insuffisance rénale chronique et non dialysés traités sur une période de 8 à 12 semaines (79 patients traités par le chlorhydrate de sevelamer et 49 par le carbonate de sevelamer).

Les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques ou rapportés spontanément depuis la commercialisation sont mentionnés par ordre de fréquence dans le tableau ci-dessous. La classification par fréquence d'événements indésirables est la suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\,000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\,000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système classe organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité*	
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, Douleurs abdominales hautes, constipation	Diarrhée, dyspepsie, flatulence, Douleurs abdominales			Occlusion intestinale, Ileus/subileus, Perforation intestinale ¹ , Hémorragie gastro-intestinale* ¹ , Ulcération intestinale* ¹ , Nécrose gastro-intestinale* ¹ , Colite* ¹ , Masse intestinale* ¹
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Prurit, Eruption cutanée
Investigations					Dépôt de cristaux dans l'intestin* ¹

*après commercialisation

¹ Voir la mise en garde sur les troubles inflammatoires gastro-intestinaux en rubrique 4.4

Population pédiatrique

En général, le profil de sécurité pour les enfants et adolescents (de 6 à 18 ans) est similaire au profil de sécurité de l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, a été administré à des volontaires sains à des doses allant jusqu'à 14 grammes par jour pendant huit jours, sans effet indésirable. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la dose quotidienne moyenne maximale étudiée était de 14,4 grammes de carbonate de sevelamer en dose unique.

Les symptômes observés en cas de surdosage sont similaires aux effets indésirables listés à la rubrique 4.8, incluant principalement la constipation et les autres affections gastro-intestinales connues.

Un traitement symptomatique approprié doit être mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie. Code ATC : V03A E02.

Mécanisme d'action

Renvela contient du sevelamer, un polymère réticulé non absorbé chélateur de phosphates, dépourvu de métal et de calcium. Le sevelamer contient plusieurs amines séparées par un atome de carbone du squelette du polymère et qui sont protonées dans l'estomac. Ces amines protonées fixent les ions négatifs, tels que les phosphates alimentaires, dans les intestins.

Effet pharmacodynamique

Grâce à la chélation des phosphates dans le tractus gastro-intestinal et à la réduction de l'absorption, le sevelamer réduit la concentration de phosphates dans le sérum. Une surveillance régulière des taux de phosphates sériques doit toujours être mise en place pendant l'administration d'un chélateur de phosphate.

Efficacité clinique et sécurité

Lors de deux essais cliniques randomisés (plans croisés), le carbonate de sevelamer en comprimés ou en poudre administré trois fois par jour a montré son équivalence thérapeutique avec le chlorhydrate de sevelamer. Il est donc efficace dans le contrôle des taux de phosphates sériques chez les patients hémodialysés atteints d'insuffisance rénale chronique.

La première étude a démontré que les comprimés de carbonate de sevelamer administrés trois fois par jour étaient équivalents aux comprimés de chlorhydrate de sevelamer administrés trois fois par jour chez 79 patients hémodialysés traités sur deux périodes de traitement randomisé de 8 semaines (les concentrations moyennes pondérées dans le temps de phosphates sériques étaient de $1,5 \pm 0,3$ mmol/l pour le carbonate de sevelamer et le chlorhydrate de sevelamer). La seconde étude a démontré que la poudre de carbonate de sevelamer administrée trois fois par jour était équivalente aux comprimés de chlorhydrate de sevelamer administrés trois fois par jour chez 31 patients hémodialysés atteints d'hyperphosphorémie (définie comme un taux de phosphates sériques $\geq 1,78$ mmol/l) sur deux périodes de traitement randomisé de 4 semaines (les concentrations moyennes pondérées dans le temps de phosphates sériques étaient de $1,6 \pm 0,5$ mmol/l pour la poudre de carbonate de sevelamer et de $1,7 \pm 0,4$ mmol/l pour les comprimés de chlorhydrate de sevelamer).

Dans les essais cliniques réalisés chez des patients hémodialysés, le sevelamer seul n'a pas eu d'effet constant et cliniquement significatif sur la PTHi. Néanmoins, au cours d'une étude de 12 semaines réalisée chez des patients en dialyse péritonéale, des réductions de PTHi comparables à celles des

patients sous acétate de calcium ont été observées. Chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire, le carbonate de sevelamer doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D₃ ou un analogue, pour réduire les taux de PTHi.

Le sevelamer fixe les acides biliaires *in vitro* et *in vivo* dans des modèles animaux. La fixation des acides biliaires par des résines échangeuses d'ions est une méthode bien connue pour diminuer la cholestérolémie. Lors des essais cliniques sur le sevelamer, les taux moyens de cholestérol total et de LDL cholestérol ont diminué de 15-39 %. La diminution des taux de cholestérol a été observée après 2 semaines de traitement et s'est maintenue lors du traitement prolongé. Les taux de triglycérides, de HDL cholestérol et d'albumine n'ont pas varié après le traitement par sevelamer.

Étant donné que le sevelamer fixe les acides biliaires, il peut perturber l'absorption des vitamines liposolubles telles que les vitamines A, D, E et K.

Le sevelamer ne contient pas de calcium et réduit l'incidence des épisodes hypercalcémiques par rapport au traitement par chélateurs de phosphate à base de calcium seuls. Il a été prouvé que les effets du sevelamer sur les phosphates et le calcium avaient été maintenus tout au long d'une étude avec un an de suivi. Ces informations sont tirées d'études où le chlorhydrate de sevelamer a été utilisé.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du carbonate de sevelamer dans la population pédiatrique hyperphosphorémique atteinte d'IRC ont été évaluées dans une étude multicentrique avec une période à dose fixe de 2 semaines, randomisée et contrôlée par placebo, suivie d'une période d'ajustement posologique de 6 mois en ouvert à un seul bras. Un total de 101 patients (âgés de 6 à 18 ans avec une surface corporelle comprise entre 0,8 m² et 2,4 m²) ont été randomisés dans l'étude. Quarante-neuf (49) patients ont reçu le carbonate de sevelamer et 51 patients ont reçu le placebo durant la période à dose fixe de 2 semaines. Par la suite, tous les patients ont reçu le carbonate de sevelamer durant la période d'ajustement posologique de 26 semaines. Le critère d'évaluation principal a été atteint, ce qui signifie que le carbonate de sevelamer a réduit le taux de phosphates sériques par une différence moyenne de -0,90 mg/dL (méthode des moindres carrés) comparé au placebo, et les critères d'évaluation secondaires d'efficacité ont également été atteints. Chez les patients pédiatriques atteints d'une hyperphosphorémie secondaire à une IRC, le carbonate de sevelamer a réduit de manière significative le taux de phosphates sériques comparé au placebo durant la période à dose fixe de 2 semaines. La réponse thérapeutique a été maintenue chez les patients pédiatriques ayant reçu le carbonate de sevelamer durant la période d'ajustement posologique de 6 mois en ouvert. Vingt-sept pour cent des patients pédiatriques ont atteint un taux de phosphates sériques correspondant à celui de leur âge à la fin du traitement. Dans le sous-groupe de patients sous hémodialyse et celui de dialyse péritonéale, ces chiffres ont été de 23 % et 15 %, respectivement. La réponse thérapeutique durant la période à dose fixe de 2 semaines n'a pas été affectée par la SC, en revanche, aucune réponse thérapeutique n'a été observée chez les patients pédiatriques ayant un taux de phosphates inférieur à 7,0 mg/dL. La majorité des effets indésirables reportés comme étant liés, ou pouvant être liés au carbonate de sevelamer étaient de nature gastro-intestinale. Aucun nouveau risque ou signal n'a été identifié avec l'utilisation du carbonate de sevelamer au cours de l'étude.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée sur le carbonate de sevelamer. Le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, n'est pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal, ce qui a été confirmé lors d'une étude d'absorption réalisée chez des volontaires sains.

Lors d'un essai clinique d'une durée d'un an, aucun signe d'accumulation du sevelamer n'a été observé. Toutefois, l'absorption et l'accumulation potentielles du sevelamer lors d'un traitement chronique au long cours (> un an) ne peuvent pas être totalement exclues.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées ou de génotoxicité sur sevelamer, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de carcinogénicité sur le chlorhydrate de sevelamer oral ont été réalisées sur la souris (doses allant jusqu'à 9 g/kg/jour) et chez le rat (0,3, 1 ou 3 g/kg/jour). Une augmentation de l'incidence des papillomes à cellules transitionnels de la vessie chez le rat mâle a été observée dans le groupe recevant une forte dose (équivalente à une dose humaine deux fois supérieure à la dose maximale de 14,4 g utilisée lors des essais). Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez la souris (dose équivalente à une dose humaine 3 fois supérieure à la dose maximale utilisée lors de l'essai clinique).

Lors d'une épreuve cytogénétique *in vitro* sur cellules de mammifères avec activation métabolique, le chlorhydrate de sevelamer a provoqué une augmentation statistiquement significative du nombre d'aberrations chromosomiques structurales. Le chlorhydrate de sevelamer n'était pas mutagène lors du test d'Ames de mutation chez les bactéries.

Chez le rat et le chien, le sevelamer a réduit l'absorption des vitamines liposolubles D, E et K (facteurs de coagulation) et de l'acide folique.

Des déficits d'ossification squelettique ont été observés en plusieurs sites chez des fœtus de rats femelles ayant reçu des doses intermédiaires et élevées de sevelamer (dose équivalente à une dose humaine inférieure à la dose maximale de 14,4 g utilisée lors de l'essai clinique). Les effets peuvent résulter d'une déplétion en vitamine D.

Chez des femelles lapin gravides ayant reçu des doses orales de chlorhydrate de sevelamer par gavage pendant l'organogénèse, une augmentation de résorptions fœtales précoces s'est produite dans le groupe traité à forte dose (dose équivalente à une dose humaine deux fois supérieure à la dose maximale utilisée lors de l'essai clinique).

Le chlorhydrate de sevelamer n'a pas altéré la fertilité des rats mâles et femelles lors d'une étude d'administration alimentaire au cours de laquelle les femelles étaient traitées pendant 14 jours avant l'accouplement et pendant toute la période de gestation et les mâles, pendant les 28 jours qui ont précédé l'accouplement. La dose la plus élevée utilisée dans cette étude était de 4,5 g/kg/jour (dose équivalente chez l'homme à 2 fois la dose maximale de 13 g/jour utilisée dans les essais cliniques, selon une comparaison des SC relatives).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline

Chlorure de sodium

Stéarate de zinc

Pelliculage :

Hypromellose (E464)

Monoglycérides diacétylés

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Pas de précaution particulière de conservation en matière de température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en PEHD avec bouchon en polypropylène et opercule en aluminium soudé par induction.

Chaque flacon contient 30 ou 180 comprimés.

Flacons de 30 ou 180 comprimés (sans emballage extérieur) et emballage groupé contenant 180 (6 flacons de 30) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/521/001

EU/1/09/521/002

EU/1/09/521/003

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

Date de première autorisation : 10 juin 2009

Date de dernier renouvellement: 20 février 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Renvela 0,8 g poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 0,8 g de carbonate de sevelamer.

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 8,42 mg d'alginate de propylène glycol (E405) dans chaque sachet de 0,8 g.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

Poudre jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Renvela est indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte hémodialysé ou en dialyse péritonéale.

Renvela est également indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte atteint d'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) non dialysé, dont le taux de phosphates sériques est supérieur ou égal à 1,78 mmol/l.

Renvela est indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez la population pédiatrique (> à 6 ans et dont la Surface Corporelle (SC) est > à 0,75 m²) atteints d'insuffisance rénale chronique.

Renvela doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D₃ ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie :

Dose initiale

Adultes

La dose initiale recommandée de carbonate de sevelamer pour les adultes est de 2,4 g ou de 4,8 g par jour en fonction des besoins cliniques et du taux de phosphates sériques. Renvela doit être pris trois fois par jour avec les repas.

Taux de phosphates sériques du patient	Dose quotidienne totale de carbonate de sevelamer à prendre trois fois par jour au cours des repas
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*

*Avec augmentation ultérieure de la dose, voir rubrique « augmentation des doses et posologie d'entretien »

Enfants/adolescents (> à 6 ans et dont la SC est > à 0,75 m²)

La dose initiale recommandée de carbonate de sevelamer pour les enfants se situe entre 2,4 g et 4,8 g par jour sur la base de leur SC. Renvela doit être pris trois fois par jour au cours des repas ou avec une collation.

SC (m ²)	Dose quotidienne totale de carbonate de sevelamer à prendre trois fois par jour au cours des repas ou avec une collation
>0,75 à <1,2	2,4 g**
≥1,2	4,8 g**

**Avec augmentation ultérieure de la dose, voir rubrique « augmentation des doses et posologie d'entretien »

Chez les patients précédemment sous chélateurs de phosphate (chlorhydrate de sevelamer ou chélateurs à base de calcium), Renvela doit être administré à posologie équivalente en grammes avec surveillance des taux de phosphates sériques jusqu'à obtention des doses quotidiennes optimales.

Augmentation des doses et posologie d'entretien

***Adultes**

Pour les patients adultes, les taux de phosphates sériques doivent être surveillés et la dose de carbonate de sevelamer augmentée par paliers de 0,8 g trois fois par jour (2,4 g par jour) toutes les 2 à 4 semaines, jusqu'à obtention d'un taux de phosphates sériques acceptable, qui devra être surveillé régulièrement par la suite.

En pratique clinique, le traitement doit être continu afin d'équilibrer les taux de phosphates sériques, et la dose quotidienne adulte doit être d'environ 6 g par jour en moyenne.

****Enfants et adolescents (> à 6 ans et dont la SC est > à 0,75 m²)**

Pour la population pédiatrique, le taux de phosphates sériques doit être surveillé et la dose de carbonate de sevelamer augmentée par paliers en fonction de la SC du patient, trois fois par jour toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à obtention d'un taux de phosphates sériques acceptable, qui devra être surveillé régulièrement par la suite.

Dose pédiatrique basée sur la SC (m²)

SC (m ²)	Dose initiale	Augmentation/diminution des doses
>0,75 à <1,2	0,8 g trois fois par jour	Augmenter/diminuer la dose de 0,4 g trois fois par jour
≥1,2	1,6 g trois fois par jour	Augmenter/diminuer la dose de 0,8 g trois fois par jour

Les patients sous carbonate de sevelamer doivent respecter le régime qui leur a été prescrit.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients avec insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été conduite chez des patients avec insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Renvela chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou dont la SC est inférieure à 0,75 m² n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Pour la population pédiatrique dont la SC est < à 1,2 (m²), la suspension buvable doit être administrée, les comprimés ne sont pas appropriés n'ayant pas été étudiés dans cette population.

Mode d'administration

Voie orale.

Chaque sachet de 0,8 g de poudre doit être versé dans 30 mL d'eau avant administration (voir rubrique 6.6). La suspension doit être avalée dans les 30 minutes qui suivent sa préparation. Renvela doit être pris au cours d'un repas ou d'une collation et ne doit pas être pris à jeun.

Comme alternative à l'eau, la poudre peut être mélangée au préalable avec une petite quantité de boisson ou de nourriture (par exemple 120 ml/100 g) et ingérée dans les 30 minutes. Ne pas chauffer Renvela poudre (par exemple au micro-ondes) ou l'ajouter à de la nourriture chaude ou du liquide chaud.

(Instructions pour la présentation AVEC cuillère doseuse)

Pour obtenir la dose adéquate, la cuillère doseuse fournie dans l'étui doit être utilisée pour mesurer 0,4 g de Renvela poudre. La notice destinée au patient contient des instructions plus détaillées.

(Instructions pour la présentation SANS cuillère doseuse)

Quand le sachet doit être divisé pour obtenir la dose adéquate, utiliser la présentation dédiée de 0,8 g poudre avec cuillère doseuse.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypophosphorémie
- Occlusion intestinale

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité et l'efficacité du carbonate de sevelamer n'ont pas été étudiées chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysé dont le taux de phosphates sériques est inférieur à 1,78 mmol/l. Par conséquent, il n'est actuellement pas recommandé chez ces patients.

La sécurité et l'efficacité du carbonate de sevelamer n'ont pas été établies chez les patients atteints des troubles suivants :

- dysphagie
- troubles de la déglutition
- troubles sévères de la motilité gastro-intestinale dont gastroparésie non traitée ou sévère, rétention du contenu gastrique et selles anormales ou irrégulières
- maladie intestinale inflammatoire évolutive
- chirurgie gastro-intestinale lourde

Le traitement de ces patients par Renvela doit être initié uniquement après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Si le traitement est initié, les patients souffrant de ces troubles doivent être surveillés. Le traitement par Renvela doit être réévalué chez les patients qui développent une constipation ou d'autres symptômes gastro-intestinaux sévères.

Occlusion intestinale et iléus / subiléus

Dans de très rares cas, une occlusion intestinale et un iléus / subiléus ont été observés chez des patients sous chlorhydrate de sevelamer (gélules/comprimés), qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer. La constipation peut être un symptôme précurseur. Les patients constipés

doivent être attentivement suivis pendant le traitement par Renvela. Le traitement doit être réévalué chez les patients en cas de survenue de constipation ou de symptômes gastro-intestinaux sévères.

Vitamines liposolubles et carence en folates

Les patients atteints d'IRC peuvent présenter de faibles taux de vitamines liposolubles A, D, E et K, dépendant des apports alimentaires et de la sévérité de leur maladie. Une fixation par le carbonate de sevelamer des vitamines liposolubles présentes dans l'alimentation ne peut pas être exclue. Chez les patients sous sevelamer qui ne prennent pas de compléments en vitamines, les concentrations de vitamines A, D, E et K sériques doivent être évaluées régulièrement. Il est recommandé de donner des compléments en vitamines, si nécessaire et de prescrire des compléments en vitamine D (environ 400 UI de vitamine D native par jour) aux patients atteints d'IRC non dialysés. Ces compléments peuvent être intégrés à une préparation multivitaminée à prendre à distance de la dose de carbonate de sevelamer. Chez les patients sous dialyse péritonéale, une surveillance supplémentaire des vitamines liposolubles et de l'acide folique est recommandée. En effet, les concentrations de vitamines A, D, E et K n'ont pas été mesurées chez ces patients lors des études cliniques. Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une carence en folates durant un traitement à long terme par carbonate de sevelamer. Chez les patients sous sevelamer ne prenant pas de supplémentation en acide folique, le taux de folates doit être évalué régulièrement.

Hypocalcémie / hypercalcémie

Les patients présentant une IRC risquent de développer une hypocalcémie ou une hypercalcémie. Le carbonate de sevelamer ne contient pas de calcium. La calcémie doit donc être surveillée à intervalles réguliers et une supplémentation calcique doit être administrée si nécessaire.

Acidose métabolique

Les patients présentant une IRC sont susceptibles de développer une acidose métabolique. Les bonnes pratiques cliniques recommandent donc la surveillance des taux de bicarbonate sérique.

Péritonite

Les patients dialysés sont sujets à certains risques d'infection inhérents à la technique de dialyse utilisée. La péritonite est une complication connue chez les patients sous dialyse péritonéale. Dans un essai clinique sur le chlorhydrate de sevelamer, un nombre plus important de cas de péritonite a été signalé dans le groupe sous sevelamer que dans le groupe témoin. Les patients sous dialyse péritonéale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer du respect des conditions d'asepsie ainsi que de l'identification et de la prise en charge rapide de tout signe et symptôme associés à une péritonite.

Hypothyroïdie

Une surveillance plus étroite des patients atteints d'hypothyroïdie recevant conjointement du carbonate de sevelamer et de la lévothyroxine est recommandée (voir rubrique 4.5).

Hyperparathyroïdie

Le carbonate de sevelamer n'est pas indiqué pour le contrôle de l'hyperparathyroïdie. Chez les patients souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire, le carbonate de sevelamer doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D₃ ou un analogue, pour réduire les taux d'Hormone ParaThyroïdienne intacte (PTHi).

Troubles inflammatoires gastro-intestinaux

Des cas de troubles inflammatoires graves affectant différentes parties du tractus gastro-intestinal (comprenant des complications graves telles que hémorragie, perforation, ulcération, nécrose, colites et masse colique/masse au niveau du caecum) associés à la présence de cristaux de sevelamer ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les troubles inflammatoires peuvent se résoudre à l'arrêt du sevelamer. Le traitement par carbonate de sevelamer devra être réévalué chez les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux sévères.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par sachet, c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

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

Dialyse

Aucune étude d'interaction n'a été effectuée chez des patients dialysés.

Ciprofloxacine

Lors d'études d'interaction chez le volontaire sain, le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, a diminué la biodisponibilité de la ciprofloxacine d'environ 50 % lorsque ces deux médicaments étaient administrés conjointement, dans une étude à dose unique. Par conséquent, le carbonate de sevelamer ne doit pas être administré en même temps que la ciprofloxacine.

Ciclosporine, mycophénolate mofétيل et tacrolimus chez les patients transplantés

Une baisse des taux de ciclosporine, de mycophénolate mofétîl et de tacrolimus a été signalée chez des patients transplantés en cas d'administration concomitante avec le chlorhydrate de sevelamer, sans conséquences cliniques (par ex., un rejet de la greffe). L'éventualité d'une interaction ne peut donc pas être exclue et une surveillance étroite des concentrations sanguines de ciclosporine, de mycophénolate mofétîl et de tacrolimus doit être envisagée lors de la co-administration avec Renvela et après son arrêt.

Lévothyroxine

De très rares cas d'hypothyroïdie ont été signalés chez des patients qui recevaient conjointement du chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, et de la lévothyroxine. Une surveillance plus étroite des taux d'hormone thyréostimulante (TSH) est donc recommandée chez les patients sous carbonate de sevelamer et lévothyroxine.

Antiarythmiques et anticonvulsivants

Les patients sous antiarythmiques pour une arythmie ou sous anticonvulsivants pour des troubles convulsifs ont été exclus des essais cliniques. Une possible réduction de l'absorption ne peut donc être exclue. Les antiarythmiques doivent être pris au moins une heure avant ou trois heures après Renvela, et une surveillance sanguine peut être envisagée.

Inhibiteurs de la pompe à protons

Depuis la commercialisation, de très rares cas d'élévation des concentrations en phosphates ont été rapportés chez des patients traités conjointement par les inhibiteurs de la pompe à protons et le carbonate de sevelamer. Les IPP doivent être prescrits avec prudence chez les patients qui sont traités en association avec Renvela. Le taux de phosphates sériques doit être surveillé et la posologie de Renvela ajustée en conséquence.

Biodisponibilité

Le carbonate de sevelamer n'est pas absorbé et peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments. Les médicaments dont la diminution de biodisponibilité peut avoir un impact clinique significatif sur leur sécurité ou leur efficacité, doivent être administrés au moins une heure avant ou trois heures après la prise de carbonate de sevelamer. En cas d'impossibilité, une surveillance des taux sanguins doit être envisagée par le médecin.

Digoxine, warfarine, énalapril ou métaprolol

Lors d'études d'interaction chez le volontaire sain, le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine, de la warfarine, de l'énalapril ou du métaprolol.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de sevelamer chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction lorsque le sevelamer était administré à de fortes doses à des rats (voir rubrique 5.3). Il a également été démontré que le sevelamer réduit l'absorption de plusieurs vitamines, dont l'acide folique (voir rubriques 4.4 et 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le carbonate de sevelamer ne doit être administré aux femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue, après une évaluation poussée du rapport bénéfice/risque, à la fois pour la mère et pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant l'excrétion du sevelamer dans le lait maternel. Le sevelamer n'étant pas absorbé, son excrétion dans le lait maternel est peu probable. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement, ou de continuer ou d'interrompre le traitement par carbonate de sevelamer doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par carbonate de sevelamer pour la mère.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du sevelamer sur la fertilité chez l'être humain. Des études chez l'animal ont montré que le sevelamer n'avait pas d'incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles exposés à des doses équivalentes chez l'homme à deux fois la dose maximale de 13 g/jour utilisée dans les essais cliniques, selon une comparaison des SC relatives.

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

Le sevelamer n'a qu'un effet négligeable, voire aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$ des patients) appartenaient tous à la classe du système d'organes « Affections gastro-intestinales ». La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La sécurité du sevelamer (sous forme de carbonate ou de chlorhydrate) a été étudiée dans de nombreux essais cliniques, sur un total de 969 patients sous hémodialyse pour une durée de traitement de 4 à 50 semaines (724 patients traités par chlorhydrate de sevelamer et 245 par carbonate de sevelamer), de 97 patients sous dialyse péritonéale pour une durée de traitement de 12 semaines (tous traités par chlorhydrate de sevelamer) et de 128 patients atteints de néphropathie chronique non dialysés pour une durée de traitement de 8 à 12 semaines (79 patients traités par chlorhydrate de sevelamer et 49 par carbonate de sevelamer).

Les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques ou rapportés depuis la commercialisation sont mentionnés par ordre de fréquence dans le tableau ci-dessous. La classification par fréquence d'événements indésirables est la suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système classe organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité*	
Affections gastro-	Nausées, vomissements,	Diarrhée, dyspepsie,			Occlusion intestinale,

intestinales	Douleurs abdominales hautes, constipation	flatulence, Douleurs abdominales			Ileus/subileus, Perforation intestinale ¹ , Hémorragie gastro-intestinale* ¹ , Ulcération intestinale* ¹ , Nécrose gastro-intestinale* ¹ , Colite* ¹ , Masse intestinale* ¹
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Prurit, Eruption cutanée
Investigations					Dépôt de cristaux dans l'intestin* ¹

*après commercialisation

¹ Voir la mise en garde sur les troubles inflammatoires gastro-intestinaux en rubrique 4.4

Population pédiatrique

En général, le profil de sécurité pour les enfants et adolescents (de 6 à 18 ans) est similaire au profil de sécurité de l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, a été administré à des volontaires sains à des doses allant jusqu'à 14 grammes par jour pendant huit jours, sans effet indésirable. Chez les patients atteints d'IRC, la dose quotidienne moyenne maximale étudiée était de 14,4 grammes de carbonate de sevelamer en dose unique.

Les symptômes observés en cas de surdosage sont similaires aux effets indésirables listés à la rubrique 4.8, incluant principalement la constipation et les autres affections gastro-intestinales connues.

Un traitement symptomatique approprié doit être mis en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : médicaments de l'hyperkaliémie et l'hyperphosphatémie. Code ATC : V03A E02.

Mécanisme d'action

Renvela contient du sevelamer, un polymère réticulé non absorbé chélateur de phosphates, dépourvu de métal et de calcium. Le sevelamer contient plusieurs amines séparées par un atome de carbone du squelette du polymère et qui sont protonées dans l'estomac. Ces amines protonées fixent les ions négatifs, tels que les phosphates alimentaires, dans les intestins.

Effet pharmacodynamique

Grâce à la chélation des phosphates dans le tractus gastro-intestinal et à la réduction de l'absorption, le sevelamer réduit la concentration de phosphates dans le sérum. Une surveillance régulière des taux de phosphates sériques doit toujours être mise en place pendant l'administration d'un chélateur de phosphate.

Efficacité clinique et sécurité

Lors de deux essais cliniques randomisés (plans croisés), le carbonate de sevelamer en comprimés ou en poudre administré trois fois par jour a montré son équivalence thérapeutique avec le chlorhydrate de sevelamer. Il est donc efficace dans le contrôle des taux de phosphates sériques chez les patients hémodialysés atteints d'IRC.

La première étude a démontré que les comprimés de carbonate de sevelamer administrés trois fois par jour étaient équivalents aux comprimés de chlorhydrate de sevelamer administrés trois fois par jour chez 79 patients hémodialysés traités sur deux périodes de traitement randomisé de 8 semaines (les concentrations moyennes pondérées dans le temps de phosphates sériques étaient de $1,5 \pm 0,3$ mmol/l pour le carbonate de sevelamer et le chlorhydrate de sevelamer). La seconde étude a démontré que la poudre de carbonate de sevelamer administrée trois fois par jour était équivalente aux comprimés de chlorhydrate de sevelamer administrés trois fois par jour chez 31 patients hémodialysés atteints d'hyperphosphorémie (définie comme un taux de phosphates sériques $\geq 1,78$ mmol/l) sur deux périodes de traitement randomisé de 4 semaines (les concentrations moyennes pondérées dans le temps de phosphates sériques étaient de $1,6 \pm 0,5$ mmol/l pour la poudre de carbonate de sevelamer et de $1,7 \pm 0,4$ mmol/l pour les comprimés de chlorhydrate de sevelamer).

Dans les essais cliniques réalisés chez des patients hémodialysés, le sevelamer seul n'a pas eu d'effet constant et cliniquement significatif sur la concentration de PTHi. Néanmoins, au cours d'une étude de 12 semaines réalisée chez des patients en dialyse péritonale, des réductions de PTHi comparables à celles des patients sous acétate de calcium ont été observées. Chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire, le carbonate de sevelamer doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D₃ ou un analogue, pour réduire les taux de PTHi.

Le sevelamer fixe les acides biliaires *in vitro* et *in vivo* dans des modèles animaux. La fixation des acides biliaires par des résines échangeuses d'ions est une méthode bien connue pour diminuer la cholestérolémie. Lors des essais cliniques sur le sevelamer, les taux moyens de cholestérol total et de LDL cholestérol ont diminué de 15-39 %. La diminution des taux de cholestérol a été observée après 2 semaines de traitement et s'est maintenue lors du traitement prolongé. Les taux de triglycérides, de HDL cholestérol et d'albumine n'ont pas varié après le traitement par sevelamer.

Étant donné que le sevelamer fixe les acides biliaires, il peut perturber l'absorption des vitamines liposolubles telles que les vitamines A, D, E et K.

Le sevelamer ne contient pas de calcium et réduit l'incidence des épisodes hypercalcémiques par rapport au traitement par chélateurs de phosphate à base de calcium seuls. Il a été prouvé que les effets du sevelamer sur les phosphates et le calcium avaient été maintenus tout au long d'une étude avec un an de suivi. Ces informations sont tirées d'études où le chlorhydrate de sevelamer a été utilisé.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du carbonate de sevelamer dans la population pédiatrique hyperphosphorémique atteinte d'IRC ont été évaluées dans une étude multicentrique avec une période à dose fixe de 2 semaines, randomisée et contrôlée par placebo, suivie d'une période d'ajustement posologique de 6 mois en ouvert à un seul bras. Un total de 101 patients (âgés de 6 à 18 ans avec une

surface corporelle comprise entre 0,8 m² et 2,4 m²) ont été randomisés dans l'étude. Quarante-neuf (49) patients ont reçu le carbonate de sevelamer et 51 patients ont reçu le placebo durant la période à dose fixe de 2 semaines. Par la suite, tous les patients ont reçu le carbonate de sevelamer durant la période d'ajustement posologique de 26 semaines. Le critère d'évaluation principal a été atteint, ce qui signifie que le carbonate de sevelamer a réduit le taux de phosphates sériques par une différence moyenne de - 0,90 mg/dL (méthode des moindres carrés) comparé au placebo, et les critères d'évaluation secondaires d'efficacité ont également été atteints. Chez les patients pédiatriques atteints d'une hyperphosphorémie secondaire à une IRC, le carbonate de sevelamer a réduit de manière significative le taux de phosphates sériques comparé au placebo durant la période à dose fixe de 2 semaines. La réponse thérapeutique a été maintenue chez les patients pédiatriques ayant reçu le carbonate de sevelamer durant la période d'ajustement posologique de 6 mois en ouvert. Vingt-sept pour cent des patients pédiatriques ont atteint un taux de phosphates sériques correspondant à celui de leur âge à la fin du traitement. Dans le sous-groupe de patients sous hémodialyse et celui de dialyse péritonéale, ces chiffres ont été de 23 % et 15 %, respectivement. La réponse thérapeutique durant la période à dose fixe de 2 semaines n'a pas été affectée par la SC, en revanche, aucune réponse thérapeutique n'a été observée chez les patients pédiatriques ayant un taux de phosphates inférieur à 7,0 mg/dL. La majorité des effets indésirables reportés comme étant liés, ou pouvant être liés au carbonate de sevelamer étaient de nature gastro-intestinale. Aucun nouveau risque ou signal n'a été identifié avec l'utilisation du carbonate de sevelamer au cours de l'étude.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée sur le carbonate de sevelamer. Le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, n'est pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal, ce qui a été confirmé lors d'une étude d'absorption réalisée chez des volontaires sains.

Lors d'un essai clinique d'une durée d'un an, aucun signe d'accumulation du sevelamer n'a été observé. Toutefois, l'absorption et l'accumulation potentielles du sevelamer lors d'un traitement chronique au long cours (> un an) ne peuvent pas être totalement exclues.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées ou de génotoxicité sur sevelamer, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de carcinogénicité sur le chlorhydrate de sevelamer oral ont été réalisées sur la souris (doses allant jusqu'à 9 g/kg/jour) et chez le rat (0,3, 1 ou 3 g/kg/jour). Une augmentation de l'incidence des papillomes transitionnels de la vessie chez le rat mâle a été observée dans le groupe recevant une forte dose (équivalente à une dose humaine deux fois supérieure à la dose maximale de 14,4 g utilisée lors des essais). Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez la souris (dose équivalente à une dose humaine 3 fois supérieure à la dose maximale utilisée lors de l'essai clinique).

Lors d'une épreuve cytогénétique *in vitro* sur cellules de mammifères avec activation métabolique, le chlorhydrate de sevelamer a provoqué une augmentation statistiquement significative du nombre d'aberrations chromosomiques structurales. Le chlorhydrate de sevelamer n'était pas mutagène lors du test d'Ames de mutation chez les bactéries.

Chez le rat et le chien, le sevelamer a réduit l'absorption des vitamines liposolubles D, E et K (facteurs de coagulation) et de l'acide folique.

Une insuffisance d'ossification squelettique a été observée en plusieurs points chez les fœtus de rats femelles ayant reçu des doses intermédiaires à élevées de sevelamer (dose équivalente à une dose humaine inférieure à la dose maximale de 14,4 g utilisée lors de l'essai clinique). Les effets pourraient être une conséquence de l'épuisement de la vitamine D.

Chez des femelles lapin gravides ayant reçu des doses orales de chlorhydrate de sevelamer par gavage pendant l'organogénèse, une augmentation de résorptions fœtales précoce s'est produite dans le groupe traité à forte dose (dose équivalente à une dose deux fois supérieure à la dose maximale utilisée lors de l'essai clinique).

Le chlorhydrate de sevelamer n'a pas altéré la fertilité des rats mâles et femelles lors d'une étude d'administration alimentaire pendant laquelle les femelles ont été traitées à partir de 14 jours avant l'accouplement et pendant toute la période de gestation et les mâles, pendant les 28 jours qui ont précédé l'accouplement. La dose la plus élevée utilisée dans cette étude était de 4,5 g/kg/jour (dose équivalente chez l'homme à 2 fois la dose maximale de 13 g/jour utilisée dans les essais cliniques, selon une comparaison des SC relatives).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alginate de propylène glycol (E405)

Arôme crème d'agrumes

Chlorure de sodium

Sucralose

Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution

La suspension orale doit être administrée dans les 30 minutes.

Jeter le sachet 24 heures après ouverture.

(Instructions pour la présentation avec cuillère doseuse)

Jeter le sachet 24 heures après ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachet en copolymère d'éthylène et d'acide méthacrylique, polyester, PELD et feuille d'aluminium, thermosoudé.

Chaque sachet contient 0,8 g de carbonate de sevelamer.

(Instructions pour la présentation avec cuillère doseuse)

Chaque boîte contient 90 sachets et une cuillère doseuse pour mesurer 0,4 g de poudre.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre doit être versée dans 30 mL d'eau par sachet avant administration. La suspension est jaune pâle et a un arôme d'agrumes.

La poudre peut aussi être mélangée au préalable avec une boisson froide ou de la nourriture non chauffée (voir rubrique 4.2). La poudre ne doit pas être chauffée (par exemple au micro-ondes).

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/09/521/008 90 sachets
EU/1/09/521/009 90 sachets (avec cuillère doseuse)

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

Date de première autorisation : 10 juin 2009
Date de dernier renouvellement: 20 février 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Renvela 1,6 g poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 1,6 g de carbonate de sevelamer.

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 16,85 mg d'alginate de propylène glycol (E405) dans chaque sachet de 1,6 g.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

Poudre jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Renvela est indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte hémodialysé ou en dialyse péritonéale.

Renvela est également indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte atteint d'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) non dialysé, dont le taux de phosphates sériques est supérieur ou égal à 1,78 mmol/l.

Renvela est indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez la population pédiatrique (> à 6 ans et dont la Surface Corporelle (SC) est > à 0,75 m²) atteints d'insuffisance rénale chronique.

Renvela doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D₃ ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie :

Dose initiale

Adultes

La dose initiale recommandée de carbonate de sevelamer pour les adultes est de 2,4 g ou de 4,8 g par jour en fonction des besoins cliniques et du taux de phosphates sériques. Renvela doit être pris trois fois par jour avec les repas.

Taux de phosphates sériques du patient	Dose quotidienne totale de carbonate de sevelamer à prendre trois fois par jour au cours des repas
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*

*Avec augmentation ultérieure de la dose, voir la rubrique « augmentation des doses et posologie d'entretien

Enfants/adolescents (> à 6 ans et dont la SC est > à 0,75 m²)

La dose initiale recommandée de carbonate de sevelamer pour les enfants se situe entre 2,4 g et 4,8 g par jour sur la base de leur SC. Renvela doit être pris trois fois par jour au cours des repas ou avec une collation.

Surface corporelle (m ²)	Dose quotidienne totale de carbonate de sevelamer à prendre trois fois par jour au cours des repas ou avec une collation
>0,75 à <1,2	2,4 g**
≥1,2	4,8 g**

**Avec augmentation ultérieure de la dose, voir la rubrique « augmentation des doses et posologie d'entretien

Chez les patients précédemment sous chélateurs de phosphate (chlorhydrate de sevelamer ou chélateurs à base de calcium), Renvela doit être administré à posologie équivalente en grammes avec surveillance des taux de phosphates sériques jusqu'à obtention des doses quotidiennes optimales.

Augmentation des doses et posologie d'entretien

**Adultes*

Pour les patients adultes, les taux de phosphates sériques doivent être surveillés et la dose de carbonate de sevelamer augmentée par paliers de 0,8 g trois fois par jour (2,4 g par jour) toutes les 2-4 semaines jusqu'à obtention d'un taux de phosphates sériques acceptable, avec maintien, par la suite, d'une surveillance régulière.

En pratique clinique, le traitement doit être continu afin d'équilibrer les taux de phosphates sériques, et la dose quotidienne adulte doit être d'environ 6 g par jour en moyenne.

***Enfants et adolescents (> à 6 ans et dont la SC est > à 0,75 m²)*

Pour la population pédiatrique, le taux de phosphates sériques doit être surveillé et la dose de carbonate de sevelamer augmentée par paliers en fonction de la surface corporelle du patient, trois fois par jour toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à obtention d'un taux de phosphates sériques acceptable, qui devra être surveillé régulièrement par la suite.

Dose pédiatrique basé sur la SC (m²)

Surface corporelle (m ²)	Dose initiale	Augmentation/diminution des doses
>0,75 à <1,2	0,8 g trois fois par jour	Augmenter/diminuer la dose de 0,4 g trois fois par jour
≥1,2	1,6 g trois fois par jour	Augmenter/diminuer la dose de 0,8 g trois fois par jour

Les patients sous carbonate de sevelamer doivent respecter le régime qui leur a été prescrit.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients avec insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été conduite chez des patients avec insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de Renvela chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou dont la SC est inférieure à 0,75 m² n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Pour la population pédiatrique dont la surface corporelle est <1,2 (m²), la suspension buvable doit être administrée, les comprimés ne sont pas appropriés n'ayant pas été étudiés dans cette population.

Mode d'administration :

Voie orale.

Chaque sachet de 1,6 g de poudre doit être versé dans 40 mL d'eau avant administration (voir rubrique 6.6). La suspension doit être avalée dans les 30 minutes qui suivent sa préparation. Renvela doit être pris au cours d'un repas ou d'une collation et ne doit pas être pris à jeun.

Comme alternative à l'eau, la poudre peut être mélangée au préalable avec une petite quantité de boisson ou de nourriture (par exemple 120 ml/100 g) et ingérée dans les 30 minutes. Ne pas chauffer Renvela poudre (par exemple au micro-ondes) ou l'ajouter à de la nourriture chaude ou du liquide chaud.

Si une dose de 0,4 g est à administrer, utiliser la présentation dédiée de 0,8 g poudre avec cuillère doseuse.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypophosphorémie
- Occlusion intestinale

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité et l'efficacité du carbonate de sevelamer n'ont pas été établies chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysé dont le taux de phosphates sériques est inférieur à 1,78 mmol/l. Par conséquent, il n'est actuellement pas recommandé chez ces patients.

La sécurité et l'efficacité du carbonate de sevelamer n'ont pas été établies chez les patients atteints des troubles suivants :

- dysphagie
- troubles de la déglutition
- troubles sévères de la motilité gastro-intestinale dont gastroparésie non traitée ou sévère, rétention du contenu gastrique et selles anormales ou irrégulières
- maladie intestinale inflammatoire évolutive
- chirurgie gastro-intestinale lourde

Le traitement de ces patients par Renvela doit être initié uniquement après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Si le traitement est initié, les patients souffrant de ces troubles doivent être surveillés. Le traitement par Renvela doit être réévalué chez les patients qui développent une constipation ou d'autres symptômes gastro-intestinaux sévères.

Occlusion intestinale et iléus / subiléus

Dans de très rares cas, une occlusion intestinale et un iléus / subiléus ont été observés chez des patients sous chlorhydrate de sevelamer (gélules/comprimés, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer. La constipation peut être un symptôme précurseur. Les patients constipés doivent être attentivement suivis pendant le traitement par Renvela. Le traitement doit être réévalué chez les patients en cas de survenue de constipation ou de symptômes gastro-intestinaux sévères.

Vitamines liposolubles et carence en folates

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique peuvent présenter de faibles taux de vitamines liposolubles A, D, E et K, dépendant des apports alimentaires et de la sévérité de leur maladie. Une fixation par carbonate de sevelamer des vitamines liposolubles présentes dans l'alimentation ne peut pas

être exclue. Chez les patients sous sevelamer qui ne prennent pas de compléments en vitamines, les concentrations de vitamines A, D, E et K sériques doivent être évaluées régulièrement. Il est recommandé de donner des compléments en vitamines, si nécessaire et de prescrire des compléments en vitamine D (environ 400 UI de vitamine D native par jour) aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés. Ces compléments peuvent être intégrés à une préparation multivitaminée à prendre à distance de la dose de carbonate de sevelamer. Chez les patients dialyse péritonéale, une surveillance supplémentaire des vitamines liposolubles et de l'acide folique est recommandée. En effet, les concentrations de vitamines A, D, E et K n'ont pas été mesurées chez ces patients lors des études cliniques.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une carence en folates durant un traitement à long terme par carbonate de sevelamer. Chez les patients sous sevelamer ne prenant pas de supplémentation en acide folique, le taux de folates doit être évalué régulièrement.

Hypocalcémie / hypercalcémie

Les patients présentant une insuffisance rénale chronique risquent de développer une hypocalcémie ou une hypercalcémie. Le carbonate de sevelamer ne contient pas de calcium. La calcémie doit donc être surveillée à intervalles réguliers et une supplémentation calcique doit être administrée si nécessaire.

Acidose métabolique

Les patients présentant une IRC sont susceptibles de développer une acidose métabolique. Les bonnes pratiques cliniques recommandent donc la surveillance des taux de bicarbonate sérique.

Péritonite

Les patients dialysés sont sujets à certains risques d'infection inhérents à la technique de dialyse utilisée. La péritonite est une complication connue chez les patients sous dialyse péritonéale. Dans un essai clinique sur le chlorhydrate de sevelamer, un nombre plus important de cas de péritonite a été signalé dans le groupe sous sevelamer que dans le groupe témoin. Les patients sous dialyse péritonéale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer du respect des conditions d'asepsie ainsi que de l'identification et de la prise en charge rapide de tout signe et symptôme associés à une péritonite.

Hypothyroïdie

Une surveillance plus étroite des patients atteints d'hypothyroïdie recevant conjointement du carbonate de sevelamer et de la lévothyroxine est recommandée (voir rubrique 4.5).

Hyperparathyroïdie

Le carbonate de sevelamer n'est pas indiqué pour le contrôle de l'hyperparathyroïdie. Chez les patients souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire, le carbonate de sevelamer doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D₃ ou un analogue, pour réduire les taux d'hormone parathyroïdienne intacte (PTHi).

Troubles inflammatoires gastro-intestinaux

Des cas de troubles inflammatoires graves affectant différentes parties du tractus gastro-intestinal (comprenant des complications graves telles que hémorragie, perforation, ulcération, nécrose, colites et masse colique/masse au niveau du caecum) associés à la présence de cristaux de sevelamer ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les troubles inflammatoires peuvent se résoudre à l'arrêt du sevelamer. Le traitement par carbonate de sevelamer devra être réévalué chez les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux sévères.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par sachet, c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

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

Dialyse

Aucune étude d'interaction n'a été effectuée chez des patients dialysés.

Ciprofloxacine

Lors d'études d'interaction chez le volontaire sain, le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, a diminué la biodisponibilité de la ciprofloxacine d'environ 50 % lorsque ces deux médicaments étaient administrés conjointement, dans une étude à dose unique. Par conséquent, le carbonate de sevelamer ne doit pas être administré en même temps que la ciprofloxacine.

Ciclosporine, mycophénolate mofétيل et tacrolimus chez les patients transplantés

Une baisse des taux de ciclosporine, de mycophénolate mofétيل et de tacrolimus a été signalée chez des patients transplantés en cas d'administration concomitante avec le chlorhydrate de sevelamer, sans conséquences cliniques (par ex., un rejet de la greffe). L'éventualité d'une interaction ne peut donc pas être exclue et une surveillance étroite des concentrations sanguines de ciclosporine, de mycophénolate mofétيل et de tacrolimus doit être envisagée lors de la co-administration avec Renvela et après son arrêt.

Lévothyroxine

De très rares cas d'hypothyroïdie ont été signalés chez des patients qui recevaient conjointement du chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, et de la lévothyroxine. Une surveillance plus étroite des taux d'hormone thyréostimulante (TSH) est donc recommandée chez les patients sous carbonate de sevelamer et lévothyroxine.

Antiarythmiques et anticonvulsivants

Les patients sous antiarythmiques pour une arythmie ou sous anticonvulsivants pour des troubles convulsifs ont été exclus des essais cliniques. Une possible réduction de l'absorption ne peut donc être exclue. Les antiarythmiques doivent être pris au moins une heure avant ou trois heures après Renvela, et une surveillance sanguine peut être envisagée.

Inhibiteurs de la pompe à protons

Depuis la commercialisation, de très rares cas d'élévation des concentrations en phosphates ont été rapportés chez des patients traités conjointement par les inhibiteurs de la pompe à protons et le carbonate de sevelamer. Les IPP doivent être prescrits avec prudence chez les patients qui sont traités en association avec Renvela. Le taux de phosphates sériques doit être surveillé et la posologie de Renvela ajustée en conséquence.

Biodisponibilité

Le carbonate de sevelamer n'est pas absorbé et peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments. Les médicaments dont la diminution de biodisponibilité peut avoir un impact clinique significatif sur leur sécurité ou leur efficacité, doivent être administrés au moins une heure avant ou trois heures après la prise de carbonate de sevelamer. En cas d'impossibilité, une surveillance des taux sanguins doit être envisagée par le médecin.

Digoxine, warfarine, énalapril ou métaprolol

Lors d'études d'interaction chez le volontaire sain, le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine, de la warfarine, de l'énalapril ou du métaprolol.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de sevelamer chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction lorsque le sevelamer était administré à de fortes doses à des rats (voir rubrique 5.3). Il a également été démontré que le sevelamer

réduit l'absorption de plusieurs vitamines, dont l'acide folique (voir rubriques 4.4 et 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le carbonate de sevelamer ne doit être administré aux femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue, après une évaluation poussée du rapport bénéfice/risque, à la fois pour la mère et pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant l'excrétion du sevelamer dans le lait maternel. Le sevelamer n'étant pas absorbé, son excrétion dans le lait maternel est peu probable. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement, ou de continuer ou d'interrompre le traitement par le carbonate de sevelamer doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par carbonate de sevelamer pour la mère.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du sevelamer sur la fertilité chez l'être humain. Des études chez l'animal ont montré que le sevelamer n'avait pas d'incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles exposés à des doses équivalentes chez l'homme à deux fois la dose maximale de 13 g/jour utilisée dans les essais cliniques, selon une comparaison des SC relatives.

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

Le sevelamer n'a qu'un effet négligeable, voire aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$ des patients) appartenaient tous à la classe de système d'organes « Affections gastro-intestinales ». La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La sécurité du sevelamer (sous forme de carbonate ou de chlorhydrate) a été étudiée dans de nombreux essais cliniques, sur un total de 969 patients sous hémodialyse pour une durée de traitement de 4 à 50 semaines (724 patients traités par chlorhydrate de sevelamer et 245 par carbonate de sevelamer), de 97 patients sous dialyse péritonéale pour une durée de traitement de 12 semaines (tous traités par chlorhydrate de sevelamer) et de 128 patients atteints de néphropathie chronique non dialysés pour une durée de traitement de 8 à 12 semaines (79 patients traités par chlorhydrate de sevelamer et 49 par carbonate de sevelamer).

Les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques ou rapportés depuis la commercialisation sont mentionnés par ordre de fréquence dans le tableau ci-dessous. La classification par fréquence d'événements indésirables est la suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système classe organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité*	
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissement s, Douleurs abdominales	Diarrhée, dyspepsie, flatulence, Douleurs abdominales			Occlusion intestinale, Ileus/subileus, Perforation intestinale ¹ ,

	hautes, constipation				Hémorragie gastro- intestinale* ¹ , Ulcération intestinale* ¹ , Nécrose gastro- intestinale* ¹ , Colite* ¹ , Masse intestinale* ¹
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Prurit, Eruption cutanée
Investigations					Dépôt de cristaux dans l'intestin* ¹

*après commercialisation

¹ Voir la mise en garde sur les troubles inflammatoires gastro-intestinaux en rubrique 4.4

Population pédiatrique

En général, le profil de sécurité pour les enfants et adolescents (de 6 à 18 ans) est similaire au profil de sécurité de l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, a été administré à des volontaires sains à des doses allant jusqu'à 14 grammes par jour pendant huit jours, sans effet indésirable. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la dose quotidienne moyenne maximale étudiée était de 14,4 grammes de carbonate de sevelamer en dose unique.

Les symptômes observés en cas de surdosage sont similaires aux effets indésirables listés à la rubrique 4.8, incluant principalement la constipation et les autres affections gastro-intestinales connues.

Un traitement symptomatique approprié doit être mis en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie. Code ATC : V03A E02.

Mécanisme d'action

Renvela contient du sevelamer, un polymère réticulé non absorbé chélateur de phosphates, dépourvu de métal et de calcium. Le sevelamer contient plusieurs amines séparées par un atome de carbone du squelette du polymère et qui sont protonées dans l'estomac. Ces amines protonées fixent les ions négatifs, tels que les phosphates alimentaires, dans les intestins.

Effet pharmacodynamique

Grâce à la chélation des phosphates dans le tractus gastro-intestinal et à la réduction de l'absorption, le sevelamer réduit la concentration de phosphates dans le sérum. Une surveillance régulière des taux de phosphates sériques doit toujours être mise en place pendant l'administration d'un chélateur de phosphate.

Efficacité clinique et sécurité

Lors de deux essais cliniques randomisés (plans croisés), le carbonate de sevelamer en comprimés ou en poudre administré trois fois par jour a montré son équivalence thérapeutique avec le chlorhydrate de sevelamer. Il est donc efficace dans le contrôle des taux de phosphates sériques chez les patients hémodialysés atteints d'insuffisance rénale chronique.

La première étude a démontré que les comprimés de carbonate de sevelamer administrés trois fois par jour étaient équivalents aux comprimés de chlorhydrate de sevelamer administrés trois fois par jour chez 79 patients hémodialysés traités sur deux périodes de traitement randomisé de 8 semaines (les concentrations moyennes pondérées dans le temps de phosphates sériques étaient de $1,5 \pm 0,3$ mmol/l pour le carbonate de sevelamer et le chlorhydrate de sevelamer). La seconde étude a démontré que la poudre de carbonate de sevelamer administrée trois fois par jour était équivalente aux comprimés de chlorhydrate de sevelamer administrés trois fois par jour chez 31 patients hémodialysés atteints d'hyperphosphorémie (définie comme un taux de phosphates sériques $\geq 1,78$ mmol/l) sur deux périodes de traitement randomisé de 4 semaines (les concentrations moyennes pondérées dans le temps de phosphates sériques étaient de $1,6 \pm 0,5$ mmol/l pour la poudre de carbonate de sevelamer et de $1,7 \pm 0,4$ mmol/l pour les comprimés de chlorhydrate de sevelamer).

Dans les essais cliniques réalisés chez des patients hémodialysés, le sevelamer seul n'a pas eu d'effet constant et cliniquement significatif sur la PTHi. Néanmoins, au cours d'une étude de 12 semaines réalisée chez des patients en dialyse péritonéale, des réductions de PTHi comparables à celles des patients sous acétate de calcium ont été observées. Chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire, le carbonate de sevelamer doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D₃ ou un analogue, pour réduire les taux de PTHi.

Le sevelamer fixe les acides biliaires *in vitro* et *in vivo* dans des modèles animaux. La fixation des acides biliaires par des résines échangeuses d'ions est une méthode bien connue pour diminuer la cholestérolémie. Lors des essais cliniques sur sevelamer, les taux moyens de cholestérol total et de cholestérol des LDL ont diminué de 15-39 %. La diminution des taux de cholestérol a été observée après 2 semaines de traitement et s'est maintenue lors du traitement prolongé. Les taux de triglycérides, de cholestérol des HDL et d'albumine n'ont pas varié après le traitement par sevelamer.

Étant donné que le sevelamer fixe les acides biliaires, il peut perturber l'absorption des vitamines liposolubles telles que les vitamines A, D, E et K.

Le sevelamer ne contient pas de calcium et réduit l'incidence des épisodes hypercalcémiques par rapport au traitement par chélateurs de phosphate à base de calcium seuls. Il a été prouvé que les effets du sevelamer sur les phosphates et le calcium avaient été maintenus tout au long d'une étude avec un an de suivi. Ces informations sont tirées d'études où le chlorhydrate de sevelamer a été utilisé.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du carbonate de sevelamer dans la population pédiatrique hyperphosphorémique atteinte d'IRC ont été évaluées dans une étude multicentrique avec une période à dose fixe de 2 semaines, randomisée et contrôlée par placebo, suivie d'une période d'ajustement posologique de 6 mois en ouvert à un seul bras. Un total de 101 patients (âgés de 6 à 18 ans avec une surface corporelle comprise entre $0,8 \text{ m}^2$ et $2,4 \text{ m}^2$) ont été randomisés dans l'étude. Quarante-neuf (49) patients ont reçu le carbonate de sevelamer et 51 patients ont reçu le placebo durant la période à dose fixe de 2 semaines. Par la suite, tous les patients ont reçu le carbonate de sevelamer durant la période

d'ajustement posologique de 26 semaines. Le critère d'évaluation principal a été atteint, ce qui signifie que le carbonate de sevelamer a réduit le taux de phosphates sériques par une différence moyenne de - 0,90 mg/dL (méthode des moindres carrés) comparé au placebo, et les critères d'évaluation secondaires d'efficacité ont également été atteints. Chez les patients pédiatriques atteints d'une hyperphosphorémie secondaire à une IRC, le carbonate de sevelamer a réduit de manière significative le taux de phosphates sériques comparé au placebo durant la période à dose fixe de 2 semaines. La réponse thérapeutique a été maintenue chez les patients pédiatriques ayant reçu le carbonate de sevelamer durant la période d'ajustement posologique de 6 mois en ouvert. Vingt-sept pour cent des patients pédiatriques ont atteint un taux de phosphates sériques correspondant à celui de leur âge à la fin du traitement. Dans le sous-groupe de patients sous hémodialyse et celui de dialyse péritonéale, ces chiffres ont été de 23 % et 15 %, respectivement. La réponse thérapeutique durant la période à dose fixe de 2 semaines n'a pas été affectée par la SC, en revanche, aucune réponse thérapeutique n'a été observée chez les patients pédiatriques ayant un taux de phosphates inférieur à 7,0 mg/dL. La majorité des effets indésirables reportés comme étant liés, ou pouvant être liés au carbonate de sevelamer étaient de nature gastro-intestinale. Aucun nouveau risque ou signal n'a été identifié avec l'utilisation du carbonate de sevelamer au cours de l'étude.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée sur le carbonate de sevelamer. Le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, n'est pas absorbé à partir du tractus gastro-intestinal, comme le confirme une étude d'absorption réalisée chez des volontaires sains.

Lors d'un essai clinique d'une durée d'un an, aucun signe d'accumulation du sevelamer n'a été observé. Toutefois, l'absorption et l'accumulation potentielles du sevelamer lors d'un traitement chronique au long cours (> un an) ne peuvent pas être totalement exclues.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées ou de génotoxicité sur sevelamer, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de carcinogénicité sur le chlorhydrate de sevelamer oral ont été réalisées sur la souris (doses allant jusqu'à 9 g/kg/jour) et chez le rat (0,3, 1 ou 3 g/kg/jour). Une augmentation de l'incidence des papillomes transitionnels de la vessie chez le rat mâle a été observée dans le groupe recevant une forte dose (équivalente à une dose humaine deux fois supérieure à la dose maximale de 14,4 g utilisée lors des essais). Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez la souris (dose équivalente à une dose humaine 3 fois supérieure à la dose maximale utilisée lors de l'essai clinique).

Lors d'une épreuve cytogénétique *in vitro* sur cellules de mammifères avec activation métabolique, le chlorhydrate de sevelamer a provoqué une augmentation statistiquement significative du nombre d'aberrations chromosomiques structurales. Le chlorhydrate de sevelamer n'était pas mutagène lors du test d'Ames de mutation chez les bactéries.

Chez le rat et le chien, le sevelamer a réduit l'absorption des vitamines liposolubles D, E et K (facteurs de coagulation) et de l'acide folique.

Une insuffisance d'ossification squelettique a été observée en plusieurs points chez les fœtus de rats femelles ayant reçu des doses intermédiaires à élevées de sevelamer (dose équivalente à une dose humaine inférieure à la dose maximale de 14,4 g utilisée lors de l'essai clinique). Les effets pourraient être une conséquence de l'épuisement de la vitamine D.

Chez des femelles lapin gravides ayant reçu des doses orales de chlorhydrate de sevelamer par gavage pendant l'organogénèse, une augmentation de résorptions fœtales précoces s'est produite dans le groupe

traité à forte dose (dose équivalente à une dose humaine deux fois supérieure à la dose maximale utilisée lors de l'essai clinique).

Le chlorhydrate de sevelamer n'a pas altéré fertilité des rats mâles et femelles lors d'une étude d'administration alimentaire pendant laquelle les femelles ont été traitées à partir de 14 jours avant l'accouplement et pendant toute la période de gestation et les mâles, pendant les 28 jours qui ont précédé l'accouplement. La dose la plus élevée utilisée dans cette étude était de 4,5 g/kg/jour (dose équivalente chez l'homme à 2 fois la dose maximale de 13 g/jour utilisée dans les essais cliniques, selon une comparaison des SC relatives).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alginate de propylène glycol (E405)
Arôme crème d'agrumes
Chlorure de sodium
Sucralose
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution

La suspension orale doit être administrée dans les 30 minutes.

Jeter le sachet 24h après ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachet en copolymère d'éthylène et d'acide méthacrylique, polyester, PE-LD et feuille d'aluminium, thermosoudé.

Chaque sachet contient 1,6 g de carbonate de sevelamer. Chaque boîte contient 60 ou 90 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre doit être versée dans 40 mL d'eau par sachet avant administration. La poudre pour suspension est jaune pâle et a un arôme d'agrumes.

La poudre peut aussi être mélangée au préalable avec une boisson froide ou de la nourriture non chauffée (voir rubrique 4.2). La poudre ne doit pas être chauffée (par exemple au micro-ondes).

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 10 juin 2009
Date de dernier renouvellement: 20 février 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Renvela 2,4 g poudre pour suspension buvable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 2,4 g de carbonate de sevelamer.

Excipient à effet notoire

Ce médicament contient 25,27 mg d'alginate de propylène glycol (E405) dans chaque sachet de 2,4 g.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

Poudre jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Renvela est indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte hémodialysé ou en dialyse péritonéale.

Renvela est également indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez l'adulte atteint d'Insuffisance Rénale Chronique (IRC) non dialysé, dont le taux de phosphates sériques est supérieur ou égal à 1,78 mmol/l.

Renvela est indiqué dans le contrôle de l'hyperphosphorémie chez la population pédiatrique (> à 6 ans et dont la Surface Corporelle (SC) est > à 0,75 m²) atteints d'insuffisance rénale chronique.

Renvela doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D₃ ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie :

Dose initiale

Adultes

La dose initiale recommandée de carbonate de sevelamer pour les adultes est de 2,4 g ou de 4,8 g par jour en fonction des besoins cliniques et du taux de phosphates sériques. Renvela doit être pris trois fois par jour avec les repas.

Taux de phosphates sériques du patient	Dose quotidienne totale de carbonate de sevelamer à prendre trois fois par jour au cours des repas
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*

*Avec augmentation ultérieure de la dose, voir rubrique « augmentation des doses et posologie d'entretien »

Enfants/adolescents (> à 6 ans et dont la SC est > à 0,75 m²)

La dose initiale recommandée de carbonate de sevelamer pour les enfants se situe entre 2,4 g et 4,8 g par jour sur la base de leur SC. Renvela doit être pris trois fois par jour au cours des repas ou avec une collation.

Surface corporelle (m ²)	Dose quotidienne totale de carbonate de sevelamer à prendre trois fois par jour au cours des repas ou avec une collation
>0,75 à <1,2	2,4 g**
≥1,2	4,8 g**

**Avec augmentation ultérieure de la dose, voir rubrique « augmentation des doses et posologie d'entretien »

Chez les patients précédemment sous chélateurs de phosphate (chlorhydrate de sevelamer ou chélateurs à base de calcium), Renvela doit être administré à posologie équivalente en grammes avec surveillance des taux de phosphates sériques jusqu'à obtention des doses quotidiennes optimales.

Augmentation des doses et posologie d'entretien

***Adultes**

Pour les patients adultes, les taux de phosphates sériques doivent être surveillés et la dose de carbonate de sevelamer augmentée par paliers de 0,8 g trois fois par jour (2,4 g par jour) toutes les 2 à 4 semaines, jusqu'à obtention d'un taux de phosphates sériques acceptable, qui devra être surveillé régulièrement par la suite.

En pratique clinique, le traitement doit être continu afin d'équilibrer les taux de phosphates sériques, et la dose quotidienne adulte doit être d'environ 6 g par jour en moyenne.

****Enfants et adolescents (> à 6 ans et dont la SC est > à 0,75 m²)**

Pour la population pédiatrique, le taux de phosphates sériques doit être surveillé et la dose de carbonate de sevelamer augmentée par paliers en fonction de la surface corporelle du patient, trois fois par jour toutes les 2 à 4 semaines jusqu'à obtention d'un taux de phosphates sériques acceptable, qui devra être surveillé régulièrement par la suite.

Dose pédiatrique basée sur la SC (m²)

Surface corporelle (m ²)	Dose initiale	Augmentation/diminution des doses
>0,75 à <1,2	0,8 g trois fois par jour	Augmenter/diminuer la dose de 0,4 g trois fois par jour
≥1,2	1,6 g trois fois par jour	Augmenter/diminuer la dose de 0,8 g trois fois par jour

Les patients sous carbonate de sevelamer doivent respecter le régime qui leur a été prescrit.

Populations particulières

Patients âgés

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés.

Patients avec insuffisance hépatique

Aucune étude n'a été conduite chez des patients avec insuffisance hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de carbonate de sevelamer chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou dont la SC est inférieure à 0,75 m² n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Pour la population pédiatrique dont la surface corporelle est < à 1,2 (m²), la suspension buvable doit être administrée, les comprimés ne sont pas appropriés n'ayant pas été étudiés dans cette population.

Mode d'administration

Voie orale.

Chaque sachet de 2,4 g de poudre doit être versé dans 60 mL d'eau avant administration (voir rubrique 6.6). La suspension doit être avalée dans les 30 minutes qui suivent sa préparation. Renvela doit être pris au cours d'un repas ou d'une collation et ne doit pas être pris à jeun.

Comme alternative à l'eau, la poudre peut être mélangée au préalable avec une petite quantité de boisson ou de nourriture (par exemple 120 ml/100 g) et ingérée dans les 30 minutes. Ne pas chauffer Renvela poudre (par exemple au micro-ondes) ou l'ajouter à de la nourriture chaude ou du liquide chaud.

Si une dose de 0,4 g est à administrer, utiliser la présentation dédiée de 0,8 g poudre avec cuillère doseuse.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Hypophosphorémie
- Occlusion intestinale

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité et l'efficacité du carbonate de sevelamer n'ont pas été étudiées chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale chronique non dialysé dont le taux de phosphates sériques est inférieur à 1,78 mmol/l. Par conséquent, il n'est actuellement pas recommandé chez ces patients.

La sécurité et l'efficacité du carbonate de sevelamer n'ont pas été établies chez les patients atteints des troubles suivants :

- dysphagie
- troubles de la déglutition
- troubles sévères de la motilité gastro-intestinale dont gastroparésie non traitée ou sévère, rétention du contenu gastrique et selles anormales ou irrégulières
- maladie intestinale inflammatoire évolutive
- chirurgie gastro-intestinale lourde

Le traitement de ces patients par Renvela doit être initié uniquement après une évaluation attentive du rapport bénéfice/risque. Si le traitement est initié, les patients souffrant de ces troubles doivent être surveillés. Le traitement par Renvela doit être réévalué chez les patients qui développent une constipation ou d'autres symptômes gastro-intestinaux sévères.

Occlusion intestinale et iléus / subiléus

Dans de très rares cas, une occlusion intestinale et un iléus / subiléus ont été observés chez des patients sous chlorhydrate de sevelamer (gélules/comprimés), qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer. La constipation peut être un symptôme précurseur. Les patients constipés doivent être attentivement suivis pendant le traitement par Renvela. Le traitement doit être réévalué chez les patients en cas de survenue de constipation ou de symptômes gastro-intestinaux sévères.

Vitamines liposolubles et carence en folates

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique peuvent présenter de faibles taux de vitamines liposolubles A, D, E et K, dépendant des apports alimentaires et de la sévérité de leur maladie. Une fixation par le carbonate de sevelamer des vitamines liposolubles présentes dans l'alimentation ne peut

pas être exclue. Chez les patients sous sevelamer qui ne prennent pas de compléments en vitamines, les concentrations de vitamines A, D, E et K sériques doivent être évaluées régulièrement. Il est recommandé de donner des compléments en vitamines, si nécessaire et de prescrire des compléments en vitamine D (environ 400 UI de vitamine D native par jour) aux patients atteints d'insuffisance rénale chronique non dialysés. Ces compléments peuvent être intégrés à une préparation multivitaminée à prendre à distance de la dose de carbonate de sevelamer. Chez les patients dialyse péritonéale, une surveillance supplémentaire des vitamines liposolubles et de l'acide folique est recommandée. En effet, les concentrations de vitamines A, D, E et K n'ont pas été mesurées chez ces patients lors des études cliniques.

Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une carence en folates durant un traitement à long terme par carbonate de sevelamer. Chez les patients sous sevelamer ne prenant pas de supplémentation en acide folique, le taux de folates doit être évalué régulièrement.

Hypocalcémie / hypercalcémie

Les patients présentant une insuffisance rénale chronique risquent de développer une hypocalcémie ou une hypercalcémie. Le carbonate de sevelamer ne contient pas de calcium. La calcémie doit donc être surveillée à intervalles réguliers et une supplémentation calcique doit être administrée si nécessaire.

Acidose métabolique

Les patients présentant une IRC sont susceptibles de développer une acidose métabolique. Les bonnes pratiques cliniques recommandent donc la surveillance des taux de bicarbonate sérique.

Péritonite

Les patients dialysés sont sujets à certains risques d'infection inhérents à la technique de dialyse utilisée. La péritonite est une complication connue chez les patients sous dialyse péritonéale. Dans un essai clinique sur le chlorhydrate de sevelamer, un nombre plus important de cas de péritonite a été signalé dans le groupe sous sevelamer que dans le groupe témoin. Les patients sous dialyse péritonéale doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de s'assurer du respect des conditions d'asepsie ainsi que de l'identification et de la prise en charge rapide de tout signe et symptôme associés à une péritonite.

Hypothyroïdie

Une surveillance plus étroite des patients atteints d'hypothyroïdie recevant conjointement du carbonate de sevelamer et de la lévothyroxine est recommandée (voir rubrique 4.5).

Hyperparathyroïdie

Le carbonate de sevelamer n'est pas indiqué pour le contrôle de l'hyperparathyroïdie. Chez les patients souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire, le carbonate de sevelamer doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D₃ ou un analogue, pour réduire les taux d'hormone parathyroïdienne intacte (PTHi).

Troubles inflammatoires gastro-intestinaux

Des cas de troubles inflammatoires graves affectant différentes parties du tractus gastro-intestinal (comprenant des complications graves telles que hémorragie, perforation, ulcération, nécrose, colites et masse colique/masse au niveau du caecum) associés à la présence de cristaux de sevelamer ont été rapportés (voir rubrique 4.8). Les troubles inflammatoires peuvent se résoudre à l'arrêt du sevelamer. Le traitement par carbonate de sevelamer devra être réévalué chez les patients présentant des symptômes gastro-intestinaux sévères.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par sachet, c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

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

Dialyse

Aucune étude d'interaction n'a été effectuée chez des patients dialysés.

Ciprofloxacine

Lors d'études d'interaction chez le volontaire sain, le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, a diminué la biodisponibilité de la ciprofloxacine d'environ 50 % lorsque ces deux médicaments étaient administrés conjointement, dans une étude à dose unique. Par conséquent, le carbonate de sevelamer ne doit pas être administré en même temps que la ciprofloxacine.

Ciclosporine, mycophénolate mofétيل et tacrolimus chez les patients transplantés

Une baisse des taux de ciclosporine, de mycophénolate mofétيل et de tacrolimus a été signalée chez des patients transplantés en cas d'administration concomitante avec le chlorhydrate de sevelamer, sans conséquences cliniques (par ex., un rejet de la greffe). L'éventualité d'une interaction ne peut donc pas être exclue et une surveillance étroite des concentrations sanguines de ciclosporine, de mycophénolate mofétيل et de tacrolimus doit être envisagée lors de la co-administration avec Renvela et après son arrêt.

Lévothyroxine

De très rares cas d'hypothyroïdie ont été signalés chez des patients qui recevaient conjointement du chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, et de la lévothyroxine. Une surveillance plus étroite des taux d'hormone thyréostimulante (TSH) est donc recommandée chez les patients sous carbonate de sevelamer et lévothyroxine.

Antiarythmiques et anticonvulsivants

Les patients sous antiarythmiques pour une arythmie ou sous anticonvulsivants pour des troubles convulsifs ont été exclus des essais cliniques. Une possible réduction de l'absorption ne peut donc être exclue. Les antiarythmiques doivent être pris au moins une heure avant ou trois heures après Renvela, et une surveillance sanguine peut être envisagée.

Inhibiteurs de la pompe à protons

Depuis la commercialisation, de très rares cas d'élévation des concentrations en phosphates ont été rapportés chez des patients traités conjointement par les inhibiteurs de la pompe à protons et le carbonate de sevelamer. Les IPP doivent être prescrits avec prudence chez les patients qui sont traités en association avec Renvela. Le taux de phosphates sériques doit être surveillé et la posologie de Renvela ajustée en conséquence.

Biodisponibilité

Le carbonate de sevelamer n'est pas absorbé et peut affecter la biodisponibilité d'autres médicaments. Les médicaments dont la diminution de biodisponibilité peut avoir un impact clinique significatif sur leur sécurité ou leur efficacité, doivent être administrés au moins une heure avant ou trois heures après la prise de carbonate de sevelamer. En cas d'impossibilité, une surveillance des taux sanguins doit être envisagée par le médecin.

Digoxine, warfarine, énalapril ou métaprolol

Lors d'études d'interaction chez le volontaire sain, le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine, de la warfarine, de l'énalapril ou du métaprolol.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données concernant l'utilisation de sevelamer chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction lorsque le sevelamer était administré à de fortes doses à des rats (voir rubrique 5.3). Il a également été démontré que le sevelamer

réduit l'absorption de plusieurs vitamines, dont l'acide folique (voir rubriques 4.4 et 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le carbonate de sevelamer ne doit être administré aux femmes enceintes qu'en cas de nécessité absolue, après une évaluation poussée du rapport bénéfice/risque, à la fois pour la mère et pour le fœtus.

Allaitement

Il n'existe aucune donnée concernant l'excrétion du sevelamer dans le lait maternel. Le sevelamer n'étant pas absorbé, son excrétion dans le lait maternel est peu probable. La décision de poursuivre ou d'arrêter l'allaitement, ou de continuer ou d'interrompre le traitement par carbonate de sevelamer doit être prise en tenant compte du bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et du bénéfice du traitement par carbonate de sevelamer pour la mère.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée concernant l'effet du sevelamer sur la fertilité chez l'être humain. Des études chez l'animal ont montré que le sevelamer n'avait pas d'incidence sur la fertilité des rats mâles et femelles exposés à des doses équivalentes chez l'homme à deux fois la dose maximale de 13 g/jour utilisée dans les essais cliniques, selon une comparaison des SC relatives.

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

Le sevelamer n'a qu'un effet négligeable, voire aucun effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 5\%$ des patients) appartenaient tous à la classe du système d'organes « Affections gastro-intestinales ». La plupart de ces effets indésirables étaient d'intensité légère à modérée.

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

La sécurité du sevelamer (sous forme de carbonate ou de chlorhydrate) a été étudiée dans de nombreux essais cliniques, sur un total de 969 patients sous hémodialyse pour une durée de traitement de 4 à 50 semaines (724 patients traités par chlorhydrate de sevelamer et 245 par carbonate de sevelamer), de 97 patients sous dialyse péritonéale pour une durée de traitement de 12 semaines (tous traités par chlorhydrate de sevelamer) et de 128 patients atteints de néphropathie chronique non dialysés pour une durée de traitement de 8 à 12 semaines (79 patients traités par chlorhydrate de sevelamer et 49 par carbonate de sevelamer).

Les effets indésirables survenus au cours des essais cliniques ou rapportés depuis la commercialisation sont mentionnés par ordre de fréquence dans le tableau ci-dessous. La classification par fréquence d'événements indésirables est la suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), très rare ($< 1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Système classe organe	Très fréquent	Fréquent	Peu fréquent	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				Hypersensibilité*	
Affections gastro-intestinales	Nausées, vomissements, Douleurs abdominales hautes, constipation	Diarrhée, dyspepsie, flatulence, Douleurs abdominales			Occlusion intestinale, Ileus/subileus, Perforation intestinale ¹ , Hémorragie

					gastro-intestinale* ¹ , Ulcération intestinale* ¹ , Nécrose gastro-intestinale* ¹ , Colite* ¹ , Masse intestinale* ¹
Affections de la peau et du tissu sous-cutané					Prurit, Eruption cutanée
Investigations					Dépôt de cristaux dans l'intestin* ¹

*après commercialisation

¹ Voir la mise en garde sur les troubles inflammatoires gastro-intestinaux en rubrique 4.4

Population pédiatrique

En général, le profil de sécurité pour les enfants et adolescents (de 6 à 18 ans) est similaire au profil de sécurité de l'adulte.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, a été administré à des volontaires sains à des doses allant jusqu'à 14 grammes par jour pendant huit jours, sans effet indésirable. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique, la dose quotidienne moyenne maximale étudiée était de 14,4 grammes de carbonate de sevelamer en dose unique.

Les symptômes observés en cas de surdosage sont similaires aux effets indésirables listés à la rubrique 4.8, incluant principalement la constipation et les autres affections gastro-intestinales connues.

Un traitement symptomatique approprié doit être mis en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Médicaments de l'hyperkaliémie et de l'hyperphosphatémie. Code ATC : V03A E02.

Mécanisme d'action

Renvela contient du sevelamer, un polymère réticulé non absorbé chélateur de phosphates, dépourvu de métal et de calcium. Le sevelamer contient plusieurs amines séparées par un atome de carbone du squelette du polymère et qui sont protonées dans l'estomac. Ces amines protonées fixent les ions négatifs, tels que les phosphates alimentaires, dans les intestins.

Effet pharmacodynamique

Grâce à la chélation des phosphates dans le tractus gastro-intestinal et à la réduction de l'absorption, le sevelamer réduit la concentration de phosphates dans le sérum. Une surveillance régulière des taux de phosphates sériques doit toujours être mise en place pendant l'administration d'un chélateur de phosphate.

Efficacité clinique et sécurité

Lors de deux essais cliniques randomisés (plans croisés), le carbonate de sevelamer en comprimés ou en poudre administré trois fois par jour a montré son équivalence thérapeutique avec le chlorhydrate de sevelamer. Il est donc efficace dans le contrôle des taux de phosphates sériques chez les patients hémodialysés atteints d'insuffisance rénale chronique.

La première étude a démontré que les comprimés de carbonate de sevelamer administrés trois fois par jour étaient équivalents aux comprimés de chlorhydrate de sevelamer administrés trois fois par jour chez 79 patients hémodialysés traités sur deux périodes de traitement randomisé de 8 semaines (les concentrations moyennes pondérées dans le temps de phosphates sériques étaient de $1,5 \pm 0,3$ mmol/l pour le carbonate de sevelamer et le chlorhydrate de sevelamer). La seconde étude a démontré que la poudre de carbonate de sevelamer administrée trois fois par jour était équivalente aux comprimés de chlorhydrate de sevelamer administrés trois fois par jour chez 31 patients hémodialysés atteints d'hyperphosphorémie (définie comme un taux de phosphates sériques $\geq 1,78$ mmol/l) sur deux périodes de traitement randomisé de 4 semaines (les concentrations moyennes pondérées dans le temps de phosphates sériques étaient de $1,6 \pm 0,5$ mmol/l pour la poudre de carbonate de sevelamer et de $1,7 \pm 0,4$ mmol/l pour les comprimés de chlorhydrate de sevelamer).

Dans les essais cliniques réalisés chez des patients hémodialysés, le sevelamer seul n'a pas eu d'effet constant et cliniquement significatif sur la concentration sérique de PTHi. Néanmoins, au cours d'une étude de 12 semaines réalisée chez des patients en dialyse péritonéale, des réductions de PTHi comparables à celles des patients sous acétate de calcium ont été observées. Chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire, le carbonate de sevelamer doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D₃ ou un analogue, pour réduire les taux de PTHi.

Le sevelamer fixe les acides biliaires *in vitro* et *in vivo* dans des modèles animaux. La fixation des acides biliaires par des résines échangeuses d'ions est une méthode bien connue pour diminuer la cholestérolémie. Lors des essais cliniques sur le sevelamer, les taux moyens de cholestérol total et de LDL cholestérol ont diminué de 15-39 %. La diminution des taux de cholestérol a été observée après 2 semaines de traitement et s'est maintenue lors du traitement prolongé. Les taux de triglycérides, de HDL cholestérol et d'albumine n'ont pas varié après le traitement par sevelamer.

Étant donné que le sevelamer fixe les acides biliaires, il peut perturber l'absorption des vitamines liposolubles telles que les vitamines A, D, E et K.

Le sevelamer ne contient pas de calcium et réduit l'incidence des épisodes hypercalcémiques par rapport au traitement par chélateurs de phosphate à base de calcium seuls. Il a été prouvé que les effets du sevelamer sur les phosphates et le calcium avaient été maintenus tout au long d'une étude avec un an de suivi. Ces informations sont tirées d'études où le chlorhydrate de sevelamer a été utilisé.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du carbonate de sevelamer dans la population pédiatrique hyperphosphorémique atteinte d'IRC ont été évaluées dans une étude multicentrique avec une période à dose fixe de 2 semaines, randomisée et contrôlée par placebo, suivie d'une période d'ajustement posologique de 6 mois en ouvert à un seul bras. Un total de 101 patients (âgés de 6 à 18 ans avec une surface corporelle comprise entre $0,8 \text{ m}^2$ et $2,4 \text{ m}^2$) ont été randomisés dans l'étude. Quarante-neuf (49) patients ont reçu le carbonate de sevelamer et 51 patients ont reçu le placebo durant la période à dose fixe de 2 semaines. Par la suite, tous les patients ont reçu le carbonate de sevelamer durant la période

d'ajustement posologique de 26 semaines. Le critère d'évaluation principal a été atteint, ce qui signifie que le carbonate de sevelamer a réduit le taux de phosphates sériques par une différence moyenne de - 0,90 mg/dL (méthode des moindres carrés) comparé au placebo, et les critères d'évaluation secondaires d'efficacité ont également été atteints. Chez les patients pédiatriques atteints d'une hyperphosphorémie secondaire à une IRC, le carbonate de sevelamer a réduit de manière significative le taux de phosphates sériques comparé au placebo durant la période à dose fixe de 2 semaines. La réponse thérapeutique a été maintenue chez les patients pédiatriques ayant reçu le carbonate de sevelamer durant la période d'ajustement posologique de 6 mois en ouvert. Vingt-sept pour cent des patients pédiatriques ont atteint un taux de phosphates sériques correspondant à celui de leur âge à la fin du traitement. Dans le sous-groupe de patients sous hémodialyse et celui de dialyse péritonéale, ces chiffres ont été de 23 % et 15 %, respectivement. La réponse thérapeutique durant la période à dose fixe de 2 semaines n'a pas été affectée par la SC, en revanche, aucune réponse thérapeutique n'a été observée chez les patients pédiatriques ayant un taux de phosphates inférieur à 7,0 mg/dL. La majorité des effets indésirables reportés comme étant liés, ou pouvant être liés au carbonate de sevelamer étaient de nature gastro-intestinale. Aucun nouveau risque ou signal n'a été identifié avec l'utilisation du carbonate de sevelamer au cours de l'étude.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée sur le carbonate de sevelamer. Le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment moléculaire actif que le carbonate de sevelamer, n'est pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal, ce qui a été confirmé lors d'une étude d'absorption réalisée chez des volontaires sains.

Lors d'un essai clinique d'une durée d'un an, aucun signe d'accumulation du sevelamer n'a été observé. Toutefois, l'absorption et l'accumulation potentielles du sevelamer lors d'un traitement chronique au long cours (> un an) ne peuvent pas être totalement exclues.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données précliniques issues des études conventionnelles de sécurité pharmacologique, de toxicité à doses répétées ou de génotoxicité sur sevelamer, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Les études de carcinogénicité sur le chlorhydrate de sevelamer oral ont été réalisées sur la souris (doses allant jusqu'à 9 g/kg/jour) et chez le rat (0,3, 1 ou 3 g/kg/jour). Une augmentation de l'incidence des papillomes transitionnels de la vessie chez le rat mâle a été observée dans le groupe recevant une forte dose (équivalente à une dose humaine deux fois supérieure à la dose maximale de 14,4 g utilisée lors des essais). Aucune augmentation de l'incidence des tumeurs n'a été observée chez la souris (dose équivalente à une dose humaine 3 fois supérieure à la dose maximale utilisée lors de l'essai clinique).

Lors d'une épreuve cytogénétique *in vitro* sur cellules de mammifères avec activation métabolique, le chlorhydrate de sevelamer a provoqué une augmentation statistiquement significative du nombre d'aberrations chromosomiques structurales. Le chlorhydrate de sevelamer n'était pas mutagène lors du test d'Ames de mutation chez les bactéries.

Chez le rat et le chien, le sevelamer a réduit l'absorption des vitamines liposolubles D, E et K (facteurs de coagulation) et de l'acide folique.

Une insuffisance d'ossification squelettique a été observée en plusieurs points chez les fœtus de rats femelles ayant reçu des doses intermédiaires à élevées de sevelamer (dose équivalente à une dose humaine inférieure à la dose maximale de 14,4 g utilisée lors de l'essai clinique). Les effets pourraient être une conséquence de l'épuisement de la vitamine D.

Chez des femelles lapin gravides ayant reçu des doses orales de chlorhydrate de sevelamer par gavage pendant l'organogénèse, une augmentation de résorptions fœtales précoces s'est produite dans le groupe

traité à forte dose (dose équivalente à une dose deux fois supérieure à la dose maximale utilisée lors de l'essai clinique).

Le chlorhydrate de sevelamer n'a pas altéré la fertilité des rats mâles et femelles lors d'une étude d'administration alimentaire pendant laquelle les femelles ont été traitées à partir de 14 jours avant l'accouplement et pendant toute la période de gestation et les mâles, pendant les 28 jours qui ont précédé l'accouplement. La dose la plus élevée utilisée dans cette étude était de 4,5 g/kg/jour (dose équivalente chez l'homme à 2 fois la dose maximale de 13 g/jour utilisée dans les essais cliniques, selon une comparaison des SC relatives).

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Alginate de propylène glycol (E405)
Arôme crème d'agrumes
Chlorure de sodium
Sucralose
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution

La suspension orale doit être administrée dans les 30 minutes.

Jeter le sachet 24h après ouverture.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachet en copolymère d'éthylène et d'acide méthacrylique, polyester, PELD et feuille d'aluminium, thermosoudé.

Chaque sachet contient 2,4 g de carbonate de sevelamer. Chaque boîte contient 60 ou 90 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La poudre doit être versée dans 60 mL d'eau par sachet avant administration. La suspension est jaune pâle et a un arôme d'agrumes.

La poudre peut aussi être mélangée au préalable avec une boisson froide ou de la nourriture non chauffée (voir rubrique 4.2). La poudre ne doit pas être chauffée (par exemple au micro-ondes).

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

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

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE
L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 10 juin 2009
Date de dernier renouvellement: 20 février 2019

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

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

ANNEXE II

- A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANTS RESPONSABLES DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
33565 Carbon Blanc cedex
France

ROVI Pharma Industrial Services, S.A.
Vía Complutense, 140, Alcalá de Henares,
Madrid, 28805,
Espagne

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance requises et les interventions décrites dans le PGR adopté, présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé devra être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation des risques) est franchie.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE

ÉTIQUETTE - FLACON DE 30 COMPRIMÉS (AVEC EMBALLAGE EXTERIEUR)
ÉTIQUETTE avec cadre bleu - FLACON DE 180 COMPRIMÉS (SANS EMBALLAGE EXTÉRIEUR)

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Renvela 800 mg comprimés pelliculés
carbonate de sevelamer

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 800 mg de carbonate de sevelamer.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés
180 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas mâcher.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

EU/1/09/521/001 30 comprimés pelliculés
EU/1/09/521/003 180 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Renvela
800 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Uniquement pour l'étiquette du flacon de 180 comprimés:
code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

Uniquement pour l'étiquette du flacon de 180 comprimés:
PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR AVEC CADRE BLEU – FLACON DE 30 COMPRIMÉS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Renvela 800 mg comprimés pelliculés
carbonate de sevelamer

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 800 mg de carbonate de sevelamer.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas mâcher.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

EU/1/09/521/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Renvela
800 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE – FLACON DE 30 COMPRIMÉS (CONDITIONNEMENT MULTIPLE)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Renvela 800 mg comprimés pelliculés
carbonate de sevelamer

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 800 mg de carbonate de sevelamer.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

30 comprimés pelliculés. Composant d'un conditionnement multiple, ne peut être vendu séparément.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas mâcher.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

EU/1/09/521/002

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTÉRIEUR AVEC CADRE BLEU – CONDITIONNEMENT MULTIPLE DE 180 COMPRIMÉS (6 FLACONS DE 30)****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Renvela 800 mg comprimés pelliculés
carbonate de sevelamer

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 800 mg de carbonate de sevelamer.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

180 comprimés pelliculés (6 flacons de 30).

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas mâcher.

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

EU/1/09/521/002 180 (6 flacons de 30) comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Renvela
800 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:

SN:

NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE - SACHETS****1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT**

Renvela 0,8 g poudre pour suspension buvable
carbonate de sevelamer

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque sachet contient 0,8 g de carbonate de sevelamer.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du propylène glycol (Voir la notice pour plus d'information).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension buvable

0,8g de poudre

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après reconstitution

La suspension doit être avalée dans les 30 minutes.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

EU/1/09/521/008 90 sachets
EU/1/09/521/009 90 sachets (avec cuillère doseuse)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Renvela 0,8 g poudre pour suspension buvable
carbonate de sevelamer

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque sachet contient 0,8 g de carbonate de sevelamer.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du propylène glycol (Voir la notice pour plus d'information).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension buvable
90 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

Après reconstitution

La suspension doit être avalée dans les 30 minutes.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ELIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

EU/1/09/521/008 90 sachets
EU/1/09/521/009 90 sachets (avec cuillère doseuse)

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Renvela
0,8g

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR - BOITE DE 60 OU 90 SACHETS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Renvela 1,6 g poudre pour suspension buvable
carbonate de sevelamer

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque sachet contient 1,6 g de carbonate de sevelamer.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du propylène glycol (Voir la notice pour plus d'information).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension buvable
60 sachets
90 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après reconstitution

La suspension orale doit être avalée dans les 30 minutes.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Renvela
1,6 g

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE - SACHETS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Renvela 1,6 g poudre pour suspension buvable
carbonate de sevelamer

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque sachet contient 1,6 g de carbonate de sevelamer.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du propylène glycol (Voir la notice pour plus d'information).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension buvable

1,6 g de poudre

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après reconstitution

La suspension orale doit être avalée dans les 30 minutes.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**EMBALLAGE EXTERIEUR - BOITE DE 60 OU 90 SACHETS****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Renvela 2,4 g poudre pour suspension buvable
carbonate de sevelamer

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque sachet contient 2,4 g de carbonate de sevelamer.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du propylène glycol (Voir la notice pour plus d'information).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension buvable
60 sachets
90 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PEREMPTION**

EXP

Après reconstitution
La suspension orale doit être avalée dans les 30 minutes.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ELIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Renvela
2,4 g

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC:
SN:
NN:

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE - SACHETS****1. DÉNOMINATION DU MEDICAMENT**

Renvela 2,4 g poudre pour suspension buvable
carbonate de sevelamer

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque sachet contient 2,4 g de carbonate de sevelamer.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient du propylène glycol (Voir la notice pour plus d'information).

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour suspension buvable

2,4 g de poudre

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

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

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

Après reconstitution

La suspension orale doit être avalée dans les 30 minutes.

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

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

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

Notice : information de l'utilisateur

Renvela 800 mg comprimé pelliculé carbonate de sevelamer

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Renvela et dans quel cas est-il utilisé

La substance active de Renvela est le carbonate de sevelamer. Cette substance fixe les phosphates contenus dans les aliments au niveau du tube digestif et réduit ainsi les taux de phosphates dans le sang.

Ce médicament est utilisé pour contrôler l'hyperphosphorémie (taux de phosphate élevés dans le sang) chez :

- des patients adultes sous dialyse (une technique d'épuration du sang). Il peut être utilisé chez les patients subissant une hémodialyse (utilisant une machine de filtration du sang) ou une dialyse péritonéale (un liquide est introduit dans l'abdomen et une membrane corporelle interne filtre le sang) ;
- des patients souffrant d'insuffisance rénale chronique (long terme) qui ne sont pas sous dialyse et présentent un taux de phosphore sérique (sanguin) supérieur ou égal à 1,78 mmol/l.

Ce médicament doit être utilisé avec d'autres traitements, tels que des suppléments calciques et de la vitamine D pour prévenir le développement d'une maladie osseuse.

Des taux élevés de phosphates peuvent entraîner la formation de dépôts durs dans votre corps, que l'on appelle calcifications. Ces dépôts peuvent durcir les vaisseaux sanguins, ce qui rend la circulation du sang dans le corps plus difficile. Une augmentation des phosphates dans le sang peut également entraîner des démangeaisons de la peau, une rougeur des yeux, une douleur au niveau des os et des fractures.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Renvela

Ne prenez jamais Renvela

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6
- si vous avez un taux faible de phosphates dans le sang (votre médecin vérifiera ce point avec vous)
- si vous avez une occlusion intestinale

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Renvela si vous présentez un des cas mentionnés ci-dessous :

- difficultés pour avaler. Votre médecin pourra vous prescrire Renvela poudre pour suspension buvable
- troubles de la motilité (mouvement) de l'estomac et de l'intestin
- vomissements fréquents
- inflammation évolutive de l'intestin
- intervention chirurgicale majeure de l'estomac ou des intestins

Adressez-vous à votre médecin pendant le traitement par Renvela :

- si vous présentez une douleur abdominale sévère, des troubles de l'estomac ou de l'intestin, ou du sang dans les selles (saignement gastro-intestinal). Ces symptômes peuvent être dus à un trouble inflammatoire grave de l'intestin causé par le dépôt de cristaux de sevelamer dans votre intestin. Contactez votre médecin qui décidera de la poursuite ou non du traitement.

Traitements supplémentaires :

En raison de votre maladie rénale ou du traitement par dialyse, vous pouvez :

- présenter des taux de calcium faibles ou élevés dans le sang. Ce médicament ne contenant pas de calcium, votre médecin vous prescrira peut-être un complément en calcium sous forme de comprimés.
- avoir un faible taux de vitamine D dans votre sang. Votre médecin pourra donc surveiller les taux de vitamine D dans votre sang et vous prescrire un apport complémentaire en vitamine D si nécessaire. Si vous ne prenez pas de compléments multivitaminés, vous êtes également susceptible de présenter de faibles concentrations sanguines de vitamines A, E et K et d'acide folique. Par conséquent, votre médecin peut être amené à contrôler ces concentrations et à vous prescrire un complément en vitamines si nécessaire.
- avoir un taux de bicarbonate anormal dans votre sang et une augmentation de l'acidité de votre sang et d'autres tissus de votre corps. Votre médecin pourra surveiller les taux de bicarbonate dans votre sang.

Note particulière à l'attention des patients en dialyse péritonéale :

Vous pouvez développer une péritonite (inflammation de l'abdomen) liée à la dialyse péritonéale. Ce risque peut être limité en respectant scrupuleusement les techniques de stérilité lors des changements de poches. Vous devez immédiatement signaler à votre médecin tout nouveau signe ou symptôme de trouble abdominal, de gonflement abdominal, de douleurs abdominales, de sensibilité abdominale ou de rigidité abdominale, de constipation, de fièvre, de frissons, de nausées ou vomissements.

Enfants

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les enfants (âgés de moins de 6 ans). L'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Renvela

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Renvela ne doit pas être pris en même temps que la ciprofloxacine (un antibiotique).
- Si vous prenez des médicaments pour des troubles du rythme cardiaque ou contre l'épilepsie, consultez votre médecin avant de prendre Renvela.
- Les effets de médicaments tels que la ciclosporine, le mycophénolate mofétيل et le tacrolimus (médicaments utilisés pour inhiber le système immunitaire) peuvent être réduits par Renvela. Votre médecin vous conseillera si vous prenez ces médicaments.
- Rarement, une diminution du taux d'hormone thyroïdienne peut être observée chez les personnes traitées par lévothyroxine (utilisée pour traiter les taux faibles d'hormone

thyroïdienne) et Renvela. Votre médecin pourra donc surveiller plus étroitement les taux d'hormone thyroïdienne dans votre sang.

- Les médicaments pour traiter les brûlures ou le reflux au niveau de votre estomac ou de votre œsophage, tels que l'oméprazole, le pantoprazole ou le lansoprazole, connus comme « inhibiteurs de la pompe à protons », peuvent réduire l'efficacité de Renvela. Votre médecin pourra surveiller le taux de phosphate dans votre sang.

Votre médecin est susceptible de contrôler régulièrement la possibilité d'interactions entre Renvela et d'autres médicaments.

Dans certains cas où Renvela doit être pris en même temps qu'un autre médicament, votre médecin peut vous conseiller de prendre ce médicament 1 heure avant ou 3 heures après Renvela. Votre médecin pourra également envisager de surveiller les taux sanguins de ce médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Le risque potentiel de Renvela durant la grossesse est inconnu. Adressez-vous à votre médecin qui décidera si vous pouvez continuer le traitement par Renvela.

Le passage de Renvela dans le lait maternel ainsi que ses effets sur votre bébé ne sont pas connus. Adressez-vous à votre médecin qui décidera si vous pouvez allaiter ou non votre bébé, et s'il est nécessaire d'arrêter le traitement par Renvela.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Renvela modifie votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Excipients

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

3. Comment prendre Renvela

Veillez à toujours prendre Renvela en suivant exactement les indications de votre médecin. Le médecin déterminera la dose nécessaire en fonction de votre taux de phosphates sériques.

La dose initiale recommandée de Renvela chez l'adulte et la personne âgée est d'un à deux comprimés de 800 mg au moment des repas, 3 fois par jour. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Prenez Renvela après votre repas ou avec de la nourriture.

Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne les écrasez pas, ne les mâchez pas et ne les cassez pas en morceaux.

Au début du traitement, votre médecin contrôlera les taux de phosphates dans votre sang toutes les 2 à 4 semaines et il ajustera la dose de Renvela si nécessaire pour obtenir un taux de phosphates adéquat.

Suivez le régime prescrit par votre médecin.

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

En cas de surdosage éventuel,appelez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Renvela

Si vous avez oublié une dose, ne la prenez pas ultérieurement, vous prendrez la dose suivante à l'heure habituelle au moment du repas. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Renvela

Prendre votre traitement par Renvela est important pour maintenir un taux normal de phosphates dans votre sang. L'arrêt de Renvela pourrait conduire à des conséquences importantes telles que la calcification des vaisseaux sanguins. Si vous envisagez d'arrêter votre traitement par Renvela, adressez-vous préalablement à votre médecin ou votre pharmacien.

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

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La constipation est un effet indésirable très fréquent (peut toucher plus d'une personne sur 10). Elle peut être un symptôme précoce d'occlusion intestinale. En cas de constipation, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Si vous ressentez un des effets indésirables suivants, demandez immédiatement un avis médical :

- des réactions allergiques (signes incluant éruption cutanée, urticaire, gonflement, trouble de la respiration). Cet effet indésirable est très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)
- des occlusions intestinales (signes incluant ballonnement sévère, douleur abdominale, gonflement ou crampes, constipation sévère) ont été rapportées. La fréquence est indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)
- des ruptures de la paroi intestinale (signes incluant douleur sévère de l'estomac, frissons, fièvre, nausée, vomissement, ou une tension de l'abdomen) ont été rapportées. La fréquence est indéterminée.
- une inflammation grave du gros intestin (symptômes incluant douleur abdominale sévère, troubles de l'estomac ou de l'intestin, ou sang dans les selles [saignement gastro-intestinal]), et un dépôt de cristaux dans l'intestin ont été rapportés. La fréquence est indéterminée.

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez les patients prenant Renvela :

Très fréquent :

vomissement, douleur abdominale haute, nausée

Fréquent (peuvent toucher 1 à 10 personnes sur 100) :

diarrhée, douleur au ventre, indigestion, flatulence

Fréquence indéterminée :

cas de démangeaisons, éruption cutanée, lenteur de la motilité (mouvement) intestinale

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Renvela

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon et sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Conserver le flacon soigneusement fermé, à l'abri de l'humidité.

Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Renvela

- La substance active est le carbonate de sevelamer. Chaque comprimé pelliculé contient 800 mg de carbonate de sevelamer.
- Les autres composants sont la cellulose microcristalline, le chlorure de sodium et le stéarate de zinc. L'enrobage du comprimé est constitué d'hypromellose (E464) et de monoglycérides diacétylés.

Qu'est-ce que Renvela et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Renvela sont des comprimés ovales blancs portant la mention RV800 gravée sur une face. Les comprimés sont emballés dans des flacons en polyéthylène haute densité, avec un bouchon en polypropylène et un opercule soudé par induction.

Présentations :

Chaque flacon contient 30 ou 180 comprimés.

Flacons de 30 ou 180 comprimés (sans emballage extérieur) et emballage groupé contenant 180 comprimés (6 flacons de 30).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Fabricant :

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambares et Lagrave
33565 Carbon Blanc cedex
France

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

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

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi 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 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
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi- Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Kύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

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

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Notice : information de l'utilisateur

Renvela 0,8 g poudre pour suspension buvable carbonate de sevelamer

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Renvela et dans quel cas est-il utilisé

La substance active de Renvela est le carbonate de sevelamer. Cette substance fixe les phosphates contenus dans les aliments au niveau du tube digestif et réduit ainsi les taux de phosphates dans le sang.

Ce médicament est utilisé pour contrôler l'hyperphosphorémie (taux de phosphate élevés dans le sang) chez :

- des patients adultes sous dialyse (une technique d'épuration du sang). Il peut être utilisé chez les patients subissant une hémodialyse (utilisant une machine de filtration du sang) ou une dialyse péritonéale (un liquide est introduit dans l'abdomen et une membrane corporelle interne filtre le sang) ;
- des patients adultes souffrant de maladie rénale chronique (long terme) qui ne sont pas sous dialyse et présentent un taux de phosphore sérique (sanguin) supérieur ou égal à 1,78 mmol/l.
- des patients pédiatriques atteints de maladie rénale chronique (à long terme) âgés de plus de 6 ans et ayant atteint une certaine taille et un certain poids (taille et poids sont utilisés par votre médecin pour calculer la surface corporelle).

Ce médicament doit être utilisé avec d'autres traitements, tels que des suppléments calciques et de la vitamine D pour prévenir le développement d'une maladie osseuse.

Des taux élevés de phosphates peuvent entraîner la formation de dépôts durs dans votre corps, que l'on appelle calcifications. Ces dépôts peuvent durcir les vaisseaux sanguins, ce qui rend la circulation du sang dans le corps plus difficile. Une augmentation des phosphates dans le sang peut également entraîner des démangeaisons de la peau, une rougeur des yeux, une douleur au niveau des os et des fractures.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Renvela

Ne prenez jamais Renvela

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6
- si vous avez un taux faible de phosphates dans le sang (votre médecin vérifiera ce point avec vous)

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Renvela si vous présentez un des cas mentionnés ci-dessous :

- problèmes de motilité (mouvement) de l'estomac et de l'intestin
- vomissements fréquents
- inflammation évolutive de l'intestin
- intervention chirurgicale majeure de l'estomac ou des intestins
- maladie inflammatoire grave de l'intestin

Adressez-vous à votre médecin pendant le traitement par Renvela :

- si vous présentez une douleur abdominale sévère, des troubles de l'estomac ou de l'intestin, ou du sang dans les selles (saignement gastro-intestinal). Ces symptômes peuvent être dus à un trouble inflammatoire grave de l'intestin causé par le dépôt de cristaux de sevelamer dans votre intestin. Contactez votre médecin qui décidera de la poursuite ou non du traitement.

Traitements supplémentaires :

En raison de votre maladie rénale ou du traitement par dialyse, vous pouvez :

- présenter des taux de calcium faibles ou élevés dans le sang. Ce médicament ne contenant pas de calcium, votre médecin vous prescrira peut-être un complément en calcium sous forme de comprimés.
- avoir un faible taux de vitamine D dans votre sang. Votre médecin pourra donc surveiller les taux de vitamine D dans votre sang et vous prescrire un apport complémentaire en vitamine D si nécessaire. Si vous ne prenez pas de compléments multivitaminés, vous êtes également susceptible de présenter de faibles concentrations sanguines de vitamines A, E et K et d'acide folique. Par conséquent, votre médecin peut être amené à contrôler ces concentrations et à vous prescrire un complément en vitamines si nécessaire.
- avoir un taux de bicarbonate anormal dans votre sang et une augmentation de l'acidité de votre sang et d'autres tissus de votre corps. Votre médecin pourra surveiller les taux de bicarbonate dans votre sang.

Note particulière à l'attention des patients en dialyse péritonéale :

Vous pouvez développer une péritonite (inflammation de l'abdomen) liée à la dialyse péritonéale. Ce risque peut être limité en respectant scrupuleusement les techniques de stérilité lors des changements de poches. Vous devez immédiatement signaler à votre médecin tout nouveau signe ou symptôme de trouble abdominal, de gonflement abdominal, de douleurs abdominales, de sensibilité abdominale ou de rigidité abdominale, de constipation, de fièvre, de frissons, de nausées ou vomissements.

Enfants

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les enfants (âgés de moins de 6 ans). L'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Renvela

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Renvela ne doit pas être pris en même temps que la ciprofloxacine (un antibiotique).
- Si vous prenez des médicaments en raison de problèmes du rythme cardiaque ou d'épilepsie, consultez votre médecin avant de prendre Renvela.
- Les effets de médicaments tels que la ciclosporine, le mycophénolate mofétil et le tacrolimus (médicaments utilisés pour inhiber le système immunitaire) peuvent être réduits par Renvela. Votre médecin vous conseillera si vous prenez ces médicaments.

- Rarement, une diminution du taux d'hormone thyroïdienne peut être observée chez les personnes traitées par lévothyroxine (utilisée pour traiter les taux faibles d'hormone thyroïdienne) et Renvela. Votre médecin pourra donc surveiller plus étroitement les taux d'hormone thyroïdienne dans votre sang.
- Les médicaments pour traiter les brûlures ou le reflux au niveau de votre estomac ou de votre œsophage, tels que l'oméprazole, le pantoprazole ou le lansoprazole, connus comme « inhibiteurs de la pompe à protons », peuvent réduire l'efficacité de Renvela. Votre médecin pourra surveiller le taux de phosphate dans votre sang.

Votre médecin est susceptible de contrôler régulièrement la possibilité d'interactions entre Renvela et d'autres médicaments.

Dans certains cas où Renvela doit être pris en même temps qu'un autre médicament, votre médecin peut vous conseiller de prendre ce médicament 1 heure avant ou 3 heures après Renvela. Votre médecin pourra également envisager de surveiller les taux sanguins de ce médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Le risque potentiel de Renvela durant la grossesse est inconnu. Adressez-vous à votre médecin qui décidera si vous pouvez continuer le traitement par Renvela.

Le passage de Renvela dans le lait maternel ainsi que ses effets sur votre bébé ne sont pas connus. Adressez-vous à votre médecin qui décidera si vous pouvez allaiter ou non votre bébé, et s'il est nécessaire d'arrêter le traitement par Renvela.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Renvela modifie votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par sachet, c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

Ce médicament contient 8,42 mg de propylène glycol dans chaque sachet de 0,8 g.

3. Comment prendre Renvela

Veillez à toujours prendre Renvela en suivant exactement les indications de votre médecin. Le médecin déterminera la dose requise en fonction de votre taux de phosphates sériques.

Pour la dose de 0,8 g, la poudre pour suspension buvable doit être versée dans 30 mL d'eau par sachet. Vous devez la boire dans les 30 minutes qui suivent sa préparation. Il est important de boire tout le liquide. Vous devrez peut-être rincer le verre à l'eau et la boire, afin d'être sûr d'avaler toute la poudre. En remplacement de l'eau, la poudre peut être mélangée au préalable avec une petite quantité de boisson froide (environ 120 ml ou la moitié d'un verre) ou de nourriture froide (environ 100 g) et ingérée dans les 30 minutes. Ne pas chauffer Renvela poudre (par exemple au micro-ondes) ou l'ajouter à de la nourriture chaude ou du liquide chaud.

La dose initiale recommandée de ce médicament chez l'adulte et la personne âgée est de 2,4 à 4,8 g par jour, répartis de manière égale entre les trois repas. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute. La dose initiale exacte et la posologie seront déterminées par votre médecin.

Prenez Renvela après votre repas ou avec de la nourriture.

(Instructions pour la présentation avec cuillère doseuse)

Pour les doses de 0,4 g, la poudre du sachet peut être divisée. Dans ce cas la dose de 0,4 g de Renvela poudre doit être mesurée en utilisant la cuillère doseuse fournie dans l'étui.

Toujours utiliser la cuillère doseuse fournie dans l'étui.

(Instructions pour la présentation SANS cuillère doseuse)

Si une dose de 0,4 g est à administrer, utiliser la présentation dédiée de 0,8 g poudre avec cuillère doseuse.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose initiale recommandée de Renvela pour les enfants dépend de leur taille et de leur poids (utilisés par votre médecin pour calculer la surface corporelle). Pour les enfants, la poudre est recommandée, les comprimés n'étant pas adaptés à cette population. Ce médicament ne doit pas être pris à jeun et doit être pris au cours des repas ou avec une collation. La dose initiale exacte et la posologie seront déterminées par votre médecin.

Pour les doses inférieures à 0,8 g, la poudre du sachet peut être divisée. La dose de 0,4 g de Renvela poudre doit être mesurée en utilisant la cuillère doseuse fournie dans l'étui.

Préparation à l'aide d'une cuillère doseuse :

Utiliser la cuillère doseuse fournie pour chaque dose de 0,4 g de Renvela poudre.

Pour une dose de 0,4 g :

- Agiter le sachet avant ouverture en tenant le coin supérieur, pour faire tomber la poudre au fond du sachet.
- Ouvrir le sachet en déchirant le long de la ligne indiquée.
- S'assurer que la cuillère doseuse est sèche.
- Tenir la cuillère doseuse horizontalement et verser la poudre du sachet dans la cuillère doseuse.
- Remplir de poudre jusqu'à la marque de la cuillère.
- Ne pas tapoter sur la cuillère doseuse pour rendre la poudre plus compacte.
- Mélanger la poudre mesurée à l'aide de la cuillère doseuse dans 30 mL d'eau. Remuer la suspension et la boire dans les 30 minutes qui suivent la préparation. Il est important de boire tout le liquide pour s'assurer que toute la poudre a bien été avalée.
- Fermer le sachet en le repliant deux fois.
- Le reste de la poudre peut être utilisé dans les 24 heures pour la dose suivante.
- Jeter les sachets de poudre ouverts depuis plus de 24 heures.

Au début du traitement, votre médecin fera vérifier les taux de phosphates dans votre sang toutes les 2 à 4 semaines et il ajustera la dose de Renvela si nécessaire pour obtenir un taux de phosphates adéquat.

Suivez le régime prescrit par votre médecin.

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

En cas de surdosage éventuel,appelez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Renvela

Si vous avez oublié une dose, ne la prenez pas ultérieurement, vous prendrez la dose suivante à l'heure habituelle au moment du repas. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Renvela

Prendre votre traitement par Renvela est important pour maintenir un taux normal de phosphates dans votre sang. L'arrêt de Renvela pourrait conduire à des conséquences importantes telles que la calcification des vaisseaux sanguins. Si vous envisagez d'arrêter votre traitement par Renvela, adressez-vous préalablement à votre médecin ou votre pharmacien.

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

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La constipation est un effet indésirable très fréquent (peut toucher plus d'une personne sur 10). Elle peut être un symptôme précoce d'occlusion intestinale. En cas de constipation, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Si vous ressentez un des effets indésirables suivants, demandez immédiatement un avis médical :

- des réactions allergiques (signes incluant éruption cutanée, urticaire, gonflement, trouble de la respiration). Cet effet indésirable est très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)
- des occlusions intestinales (signes incluant ballonnement sévère, douleur abdominale, gonflement ou crampes, constipation sévère) ont été rapportées. La fréquence est indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)
- des ruptures de la paroi intestinale (signes incluant douleur sévère de l'estomac, frissons, fièvre, nausée, vomissement, ou une tension de l'abdomen) ont été rapportées. La fréquence est indéterminée.
- une inflammation grave du gros intestin (symptômes incluant douleur abdominale sévère, troubles de l'estomac ou de l'intestin, ou sang dans les selles [saignement gastro-intestinal]), et un dépôt de cristaux dans l'intestin ont été rapportés. La fréquence est indéterminée.

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez les patients prenant Renvela :

Très fréquent :

vomissement, douleur abdominale haute, nausée

Fréquent (peuvent toucher 1 à 10 personnes sur 100) :

diarrhée, douleur au ventre, indigestion, flatulence

Fréquence indéterminée :

cas de démangeaisons, éruption cutanée, lenteur de la motilité (mouvement) intestinale

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Renvela

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le sachet et sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

La suspension reconstituée doit être administrée dans les 30 minutes qui suivent sa reconstitution.
Pas de précautions particulières de conservation.

(Instructions pour la présentation avec cuillère doseuse)

Jeter le sachet 24 heures après ouverture.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Renvela

- La substance active est le carbonate de sevelamer. Chaque sachet contient 0,8 g de carbonate de sevelamer, comme l'indique le sachet.
- Les autres composants sont l'alginate de propylène glycol (E405), un arôme de crème d'agrumes, le chlorure de sodium, le sucralose et l'oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Renvela et contenu de l'emballage extérieur

La poudre pour suspension buvable Renvela est de couleur jaune pâle et est contenue dans un sachet en aluminium thermosoudé. Les sachets sont conditionnés dans un emballage extérieur.

(Instructions pour la présentation avec cuillère doseuse)

Une cuillère doseuse de 0,4 g est fournie dans l'étui.

Présentations :

90 sachets par boîte

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Fabricant

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande

ROVI Pharma Industrial Services, S.A.
Vía Complutense, 140, Alcalá de Henares,
Madrid, 28805,
Espagne

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

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

България

Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika

Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Danmark

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

Deutschland

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti

Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα

Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.

Magyarország

SANOFI-AVENTIS Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Malta

Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland

Sanofi 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 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

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI

Tηλ: +357 22 741741

Tel: +44 (0) 800 035 2525

Latvija

Swixx Biopharma SIA

Tel: +371 6 616 47 50

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Notice : information de l'utilisateur

Renvela 1,6 g poudre pour suspension buvable carbonate de sevelamer

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Renvela et dans quel cas est-il utilisé

La substance active de Renvela est le carbonate de sevelamer. Cette substance fixe les phosphates contenus dans les aliments au niveau du tube digestif et réduit ainsi les taux de phosphates dans le sang.

Ce médicament est utilisé pour contrôler l'hyperphosphorémie (taux de phosphate élevés dans le sang) chez :

- des patients adultes sous dialyse (une technique d'épuration du sang). Il peut être utilisé chez les patients subissant une hémodialyse (utilisant une machine de filtration du sang) ou une dialyse péritonéale (un liquide est introduit dans l'abdomen et une membrane corporelle interne filtre le sang) ;
- des patients adultes souffrant de maladie rénale chronique (long terme) qui ne sont pas sous dialyse et présentent un taux de phosphore sérique (sanguin) supérieur ou égal à 1,78 mmol/l ;
- des patients pédiatriques atteints de maladie rénale chronique (à long terme) âgés de plus de 6 ans et ayant atteint une certaine taille et un certain poids (taille et poids sont utilisés par votre médecin pour calculer la surface corporelle).

Ce médicament doit être utilisé avec d'autres traitements, tels que des suppléments calciques et de la vitamine D pour prévenir le développement d'une maladie osseuse.

Des taux élevés de phosphates peuvent entraîner la formation de dépôts durs dans votre corps, que l'on appelle calcifications. Ces dépôts peuvent durcir les vaisseaux sanguins, ce qui rend la circulation du sang dans le corps plus difficile. Une augmentation des phosphates dans le sang peut également entraîner des démangeaisons de la peau, une rougeur des yeux, une douleur au niveau des os et des fractures.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Renvela

Ne prenez jamais Renvela

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)

- si vous avez un taux faible de phosphates dans le sang (votre médecin vérifiera ce point avec vous)
- si vous avez une occlusion intestinale

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Renvela si vous présentez un des cas mentionnés ci-dessous :

- problèmes de motilité (mouvement) de l'estomac et de l'intestin
- vomissements fréquents
- inflammation évolutive de l'intestin
- intervention chirurgicale majeure de l'estomac ou des intestins

Adressez-vous à votre médecin pendant le traitement par Renvela :

- si vous présentez une douleur abdominale sévère, des troubles de l'estomac ou de l'intestin, ou du sang dans les selles (saignement gastro-intestinal). Ces symptômes peuvent être dus à un trouble inflammatoire grave de l'intestin causé par le dépôt de cristaux de sevelamer dans votre intestin. Contactez votre médecin qui décidera de la poursuite ou non du traitement.

Traitements supplémentaires :

En raison de votre maladie rénale ou du traitement par dialyse, vous pouvez :

- présenter des taux de calcium faibles ou élevés dans le sang. Ce médicament ne contenant pas de calcium, votre médecin vous prescrira peut-être un complément en calcium sous forme de comprimés.
- avoir un faible taux de vitamine D dans votre sang. Votre médecin pourra donc surveiller les taux de vitamine D dans votre sang et vous prescrire un apport complémentaire en vitamine D si nécessaire. Si vous ne prenez pas de compléments multivitaminés, vous êtes également susceptible de présenter de faibles concentrations sanguines de vitamines A, E et K et d'acide folique. Par conséquent, votre médecin peut être amené à contrôler ces concentrations et à vous prescrire un complément en vitamines si nécessaire.
- avoir un taux de bicarbonate anormal dans votre sang et une augmentation de l'acidité de votre sang et d'autres tissus de votre corps. Votre médecin pourra surveiller les taux de bicarbonate dans votre sang.

Note particulière à l'attention des patients en dialyse péritonéale :

Vous pouvez développer une péritonite (inflammation de l'abdomen) liée à la dialyse péritonéale. Ce risque peut être limité en respectant scrupuleusement les techniques de stérilité lors des changements de poches. Vous devez immédiatement signaler à votre médecin tout nouveau signe ou symptôme de trouble abdominal, de gonflement abdominal, de douleurs abdominales, de sensibilité abdominale ou de rigidité abdominale, de constipation, de fièvre, de frissons, de nausées ou vomissements.

Enfants

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les enfants (âgés de moins de 6 ans). L'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Renvela

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Renvela ne doit pas être pris en même temps que la ciprofloxacine (un antibiotique).
- Si vous prenez des médicaments en raison de problèmes du rythme cardiaque ou d'épilepsie, consultez votre médecin avant de prendre Renvela.
- Les effets de médicaments tels que la ciclosporine, le mycophénolate mofétil et le tacrolimus (médicaments utilisés pour inhiber le système immunitaire) peuvent être réduits par Renvela. Votre médecin vous conseillera si vous prenez ces médicaments.

- Rarement, une diminution du taux d'hormone thyroïdienne peut être observée chez les personnes traitées par lévothyroxine (utilisée pour traiter les taux faibles d'hormone thyroïdienne) et Renvela. Votre médecin pourra donc surveiller plus étroitement les taux d'hormone thyroïdienne dans votre sang.
- Les médicaments pour traiter les brûlures ou le reflux au niveau de votre estomac ou de votre œsophage, tels que l'oméprazole, le pantoprazole ou le lansoprazole, connus comme « inhibiteurs de la pompe à protons », peuvent réduire l'efficacité de Renvela. Votre médecin pourra surveiller le taux de phosphate dans votre sang.

Votre médecin est susceptible de contrôler régulièrement la possibilité d'interactions entre Renvela et d'autres médicaments.

Dans certains cas où Renvela doit être pris en même temps qu'un autre médicament, votre médecin peut vous conseiller de prendre ce médicament 1 heure avant ou 3 heures après Renvela. Votre médecin pourra également envisager de surveiller les taux sanguins de ce médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Le risque potentiel de Renvela durant la grossesse est inconnu. Adressez-vous à votre médecin qui décidera si vous pouvez continuer le traitement par Renvela.

Le passage de Renvela dans le lait maternel ainsi que ses effets sur votre bébé ne sont pas connus. Adressez-vous à votre médecin qui décidera si vous pouvez allaiter ou non votre bébé, et s'il est nécessaire d'arrêter le traitement par Renvela.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Renvela modifie votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par sachet, c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

Ce médicament contient 16,85 mg de propylène glycol dans chaque sachet de 1,6 g.

3. Comment prendre Renvela

Veillez à toujours prendre Renvela en suivant exactement les indications de votre médecin. Le médecin déterminera la dose requise en fonction de votre taux de phosphates sériques.

Pour la dose de 1,6 g, la poudre pour suspension buvable doit être versée dans 40 mL d'eau par sachet. Vous devez la boire dans les 30 minutes qui suivent sa préparation. Il est important de boire tout le liquide. Vous devrez peut-être rincer le verre à l'eau et la boire, afin d'être sûr d'avaler toute la poudre. En remplacement de l'eau, la poudre peut être mélangée au préalable avec une petite quantité de boisson froide (environ 120 ml ou la moitié d'un verre) ou de nourriture froide (environ 100 g) et ingérée dans les 30 minutes. Ne pas chauffer Renvela poudre (par exemple au micro-ondes) ou l'ajouter à de la nourriture chaude ou du liquide chaud.

La dose initiale recommandée de ce médicament chez l'adulte et la personne âgée est de 2,4 à 4,8 g par jour, répartis de manière égale entre les trois repas. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute. La dose initiale exacte et la posologie seront déterminées par votre médecin.

Prenez Renvela après votre repas ou avec de la nourriture.

Si une dose de 0,4 g est à administrer, utiliser la présentation dédiée de 0,8 g poudre avec cuillère doseuse.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose initiale recommandée de Renvela pour les enfants dépend de leur taille et de leur poids (utilisés par votre médecin pour calculer la surface corporelle). Pour les enfants, la poudre est recommandée, les comprimés n'étant pas adaptés à cette population. Ce médicament ne doit pas être pris à jeun et doit être pris au cours des repas ou avec une collation. La dose initiale exacte et la posologie seront déterminées par votre médecin.

Au début du traitement, votre médecin fera vérifier les taux de phosphates dans votre sang toutes les 2 à 4 semaines et il ajustera la dose de Renvela si nécessaire pour obtenir un taux de phosphates adéquat.

Suivez le régime prescrit par votre médecin.

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

En cas de surdosage éventuel,appelez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Renvela

Si vous avez oublié une dose, ne la prenez pas ultérieurement, vous prendrez la dose suivante à l'heure habituelle au moment du repas. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Renvela

Prendre votre traitement par Renvela est important pour maintenir un taux normal de phosphates dans votre sang. L'arrêt de Renvela pourrait conduire à des conséquences importantes telles que la calcification des vaisseaux sanguins. Si vous envisagez d'arrêter votre traitement par Renvela, adressez-vous préalablement à votre médecin ou votre pharmacien.

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

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La constipation est un effet indésirable très fréquent (peut toucher plus d'une personne sur 10). Elle peut être un symptôme précoce d'occlusion intestinale. En cas de constipation, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Si vous ressentez un des effets indésirables suivants, demandez immédiatement un avis médical :

- des réactions allergiques (signes incluant éruption cutanée, urticaire, gonflement, trouble de la respiration). Cet effet indésirable est très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)
- des occlusions intestinales (signes incluant ballonnement sévère, douleur abdominale, gonflement ou crampes, constipation sévère) ont été rapportées. La fréquence est indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)
- des ruptures de la paroi intestinale (signes incluant douleur sévère de l'estomac, frissons, fièvre, nausée, vomissement, ou une tension de l'abdomen) ont été rapportées. La fréquence est indéterminée.
- une inflammation grave du gros intestin (symptômes incluant douleur abdominale sévère, troubles de l'estomac ou de l'intestin, ou sang dans les selles [saignement gastro-intestinal]), et un dépôt de cristaux dans l'intestin ont été rapportés. La fréquence est indéterminée.

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez les patients prenant Renvela :

Très fréquent :

vomissement, douleur abdominale haute, nausée

Fréquent (peuvent toucher 1 à 10 personnes sur 100) :

diarrhée, douleur au ventre, indigestion, flatulence

Fréquence indéterminée :

cas de démangeaisons, éruption cutanée, lenteur de la motilité (mouvement) intestinale.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Renvela

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le sachet et sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

La suspension reconstituée doit être administrée dans les 30 minutes qui suivent sa reconstitution.
Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Renvela

- La substance active est le carbonate de sevelamer. Chaque sachet contient 1,6 g de carbonate de sevelamer, comme l'indique le sachet.
- Les autres composants sont l'alginate de propylène glycol (E405), un arôme de crème d'agrumes, le chlorure de sodium, le sucralose et l'oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Renvela et contenu de l'emballage extérieur

La poudre pour suspension buvable Renvela est de couleur jaune pâle et est contenue dans un sachet en aluminium thermosoudé. Les sachets sont conditionnés dans un emballage extérieur.

Présentations :

60 sachets par boîte

90 sachets par boîte

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Fabricant

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande

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

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

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

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

France
Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi 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

Polksa
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

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

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

Hrvatska
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

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

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia
Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Kύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija
Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Slovenija
Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika
Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland
Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

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

United Kingdom (Northern Ireland)
sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

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

Notice : information de l'utilisateur

Renvela 2,4 g poudre pour suspension buvable carbonate de sevelamer

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice.

Que contient cette notice ?

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

1. Qu'est-ce que Renvela et dans quel cas est-il utilisé

La substance active de Renvela est le carbonate de sevelamer. Cette substance fixe les phosphates contenus dans les aliments au niveau du tube digestif et réduit ainsi les taux de phosphates dans le sang.

Ce médicament est utilisé pour contrôler l'hyperphosphorémie (taux de phosphate élevés dans le sang) chez :

- des patients adultes sous dialyse (une technique d'épuration du sang). Il peut être utilisé chez les patients subissant une hémodialyse (utilisant une machine de filtration du sang) ou une dialyse péritonéale (un liquide est introduit dans l'abdomen et une membrane corporelle interne filtre le sang) ;
- des patients adultes souffrant de maladie rénale chronique (long terme) qui ne sont pas sous dialyse et présentent un taux de phosphore sérique (sanguin) supérieur ou égal à 1,78 mmol/l.
- des patients pédiatriques atteints de maladie rénale chronique (à long terme) âgés de plus de 6 ans et ayant atteint une certaine taille et un certain poids (taille et poids sont utilisés par votre médecin pour calculer la surface corporelle).

Ce médicament doit être utilisé avec d'autres traitements, tels que des suppléments calciques et de la vitamine D pour prévenir le développement d'une maladie osseuse.

Des taux élevés de phosphates peuvent entraîner la formation de dépôts durs dans votre corps, que l'on appelle calcifications. Ces dépôts peuvent durcir les vaisseaux sanguins, ce qui rend la circulation du sang dans le corps plus difficile. Une augmentation des phosphates dans le sang peut également entraîner des démangeaisons de la peau, une rougeur des yeux, une douleur au niveau des os et des fractures.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Renvela ?

Ne prenez jamais Renvela

- si vous êtes allergique à la substance active ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)

- si vous avez un taux faible de phosphates dans le sang (votre médecin vérifiera ce point avec vous)
- si vous avez une occlusion intestinale

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin avant de prendre Renvela si vous présentez un des cas mentionnés ci-dessous :

- problèmes de motilité (mouvement) de l'estomac et de l'intestin
- vomissements fréquents
- inflammation évolutive de l'intestin
- intervention chirurgicale majeure de l'estomac ou des intestins

Adressez-vous à votre médecin pendant le traitement par Renvela :

- si vous présentez une douleur abdominale sévère, des troubles de l'estomac ou de l'intestin, ou du sang dans les selles (saignement gastro-intestinal). Ces symptômes peuvent être dus à un trouble inflammatoire grave de l'intestin causé par le dépôt de cristaux de sevelamer dans votre intestin. Contactez votre médecin qui décidera de la poursuite ou non du traitement.

Traitements supplémentaires :

En raison de votre maladie rénale ou du traitement par dialyse, vous pouvez :

- présenter des taux de calcium faibles ou élevés dans le sang. Ce médicament ne contenant pas de calcium, votre médecin vous prescrira peut-être un complément en calcium sous forme de comprimés.
- avoir un faible taux de vitamine D dans votre sang. Votre médecin pourra donc surveiller les taux de vitamine D dans votre sang et vous prescrire un apport complémentaire en vitamine D si nécessaire. Si vous ne prenez pas de compléments multivitaminés, vous êtes également susceptible de présenter de faibles concentrations sanguines de vitamines A, E et K et d'acide folique. Par conséquent, votre médecin peut être amené à contrôler ces concentrations et à vous prescrire un complément en vitamines si nécessaire.
- avoir un taux de bicarbonate anormal dans votre sang et une augmentation de l'acidité de votre sang et d'autres tissus de votre corps. Votre médecin pourra surveiller les taux de bicarbonate dans votre sang.

Note particulière à l'attention des patients en dialyse péritonéale :

Vous pouvez développer une péritonite (inflammation de l'abdomen) liée à la dialyse péritonéale. Ce risque peut être limité en respectant scrupuleusement les techniques de stérilité lors des changements de poches. Vous devez immédiatement signaler à votre médecin tout nouveau signe ou symptôme de trouble abdominal, de gonflement abdominal, de douleurs abdominales, de sensibilité abdominale ou de rigidité abdominale, de constipation, de fièvre, de frissons, de nausées ou vomissements.

Enfants

La sécurité et l'efficacité n'ont pas été étudiées chez les enfants (âgés de moins de 6 ans). L'utilisation de ce médicament n'est donc pas recommandée chez les enfants de moins de 6 ans.

Autres médicaments et Renvela

Informez votre médecin si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

- Renvela ne doit pas être pris en même temps que la ciprofloxacine (un antibiotique).
- Si vous prenez des médicaments en raison de problèmes du rythme cardiaque ou d'épilepsie, consultez votre médecin avant de prendre Renvela.

- Les effets de médicaments tels que la ciclosporine, le mycophénolate mofétيل et le tacrolimus (médicaments utilisés pour inhiber le système immunitaire) peuvent être réduits par Renvela. Votre médecin vous conseillera si vous prenez ces médicaments.
- Rarement, une diminution du taux d'hormone thyroïdienne peut être observée chez les personnes traitées par lévothyroxine (utilisée pour traiter les taux faibles d'hormone thyroïdienne) et Renvela. Votre médecin pourra donc surveiller plus étroitement les taux d'hormone thyroïdienne dans votre sang.
- Les médicaments pour traiter les brûlures ou le reflux au niveau de votre estomac ou de votre œsophage, tels que l'oméprazole, le pantoprazole ou le lansoprazole, connus comme « inhibiteurs de la pompe à protons », peuvent réduire l'efficacité de Renvela. Votre médecin pourra surveiller le taux de phosphate dans votre sang.

Votre médecin est susceptible de contrôler régulièrement la possibilité d'interactions entre Renvela et d'autres médicaments.

Dans certains cas où Renvela doit être pris en même temps qu'un autre médicament, votre médecin peut vous conseiller de prendre ce médicament 1 heure avant ou 3 heures après Renvela. Votre médecin pourra également envisager de surveiller les taux sanguins de ce médicament.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament.

Le risque potentiel de Renvela durant la grossesse est inconnu. Adressez-vous à votre médecin qui décidera si vous pouvez continuer le traitement par Renvela.

Le passage de Renvela dans le lait maternel ainsi que ses effets sur votre bébé ne sont pas connus. Adressez-vous à votre médecin qui décidera si vous pouvez allaiter ou non votre bébé, et s'il est nécessaire d'arrêter le traitement par Renvela.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable que Renvela modifie votre capacité à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

Excipients

Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par sachet c'est-à-dire qu'il est essentiellement sans sodium.

Ce médicament contient 25,27 mg de propylène glycol dans chaque sachet de 2,4 g.

3. Comment prendre Renvela

Veillez à toujours prendre Renvela en suivant exactement les indications de votre médecin. Le médecin déterminera la dose requise en fonction de votre taux de phosphates sériques.

Pour la dose de 2,4 g, la poudre pour suspension buvable doit être versée dans 60 mL d'eau par sachet. Vous devez la boire dans les 30 minutes qui suivent sa préparation. Il est important de boire tout le liquide. Vous devrez peut-être rincer le verre à l'eau et la boire, afin d'être sûr d'avaler toute la poudre. En remplacement de l'eau, la poudre peut être mélangée au préalable avec une petite quantité de boisson froide (environ 120 ml ou la moitié d'un verre) ou de nourriture froide (environ 100 g) et ingérée dans les 30 minutes. Ne pas chauffer Renvela poudre (par exemple au micro-ondes) ou l'ajouter à de la nourriture chaude ou du liquide chaud.

La dose initiale recommandée de ce médicament chez l'adulte et la personne âgée est de 2,4 à 4,8 g par jour, répartis de manière égale entre les trois repas. La dose initiale exacte et la posologie seront

déterminées par votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Prenez Renvela après votre repas ou avec de la nourriture.

Si une dose de 0,4 g est à administrer, utiliser la présentation dédiée de 0,8 g poudre avec cuillère doseuse.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

La dose initiale recommandée de Renvela pour les enfants dépend de leur taille et de leur poids (utilisés par votre médecin pour calculer la surface corporelle). Pour les enfants, la poudre est recommandée, les comprimés n'étant pas adaptés à cette population. Ce médicament ne doit pas être pris à jeun et doit être pris au cours des repas ou avec une collation. La dose initiale exacte et la posologie seront déterminées par votre médecin.

Au début du traitement, votre médecin fera vérifier les taux de phosphates dans votre sang toutes les 2 à 4 semaines et il ajustera la dose de Renvela 2,4 g poudre pour suspension buvable si nécessaire pour obtenir un taux de phosphates adéquat.

Suivez le régime prescrit par votre médecin.

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

En cas de surdosage éventuel,appelez immédiatement votre médecin.

Si vous oubliez de prendre Renvela

Si vous avez oublié une dose, ne la prenez pas ultérieurement, vous prendrez la dose suivante à l'heure habituelle au moment du repas. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

Si vous arrêtez de prendre Renvela

Prendre votre traitement par Renvela est important pour maintenir un taux normal de phosphates dans votre sang. L'arrêt de Renvela pourrait conduire à des conséquences importantes telles que la calcification des vaisseaux sanguins. Si vous envisagez d'arrêter votre traitement par Renvela, adressez-vous préalablement à votre médecin ou votre pharmacien.

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

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

La constipation est un effet indésirable très fréquent (peut toucher plus d'une personne sur 10). Elle peut être un symptôme précoce d'occlusion intestinale. En cas de constipation veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Certains effets indésirables peuvent être graves. Si vous ressentez un des effets indésirables suivants, demandez immédiatement un avis médical :

- des réactions allergiques (signes incluant éruption cutanée, urticaire, gonflement, trouble de la respiration). Cet effet indésirable est très rare (peut toucher jusqu'à 1 personne sur 10 000)
- des occlusions intestinales (signes incluant ballonnement sévère, douleur abdominale, gonflement ou crampes, constipation sévère) ont été rapportées. La fréquence est indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles)
- des ruptures de la paroi intestinale (signes incluant douleur sévère de l'estomac, frissons, fièvre, nausée, vomissement, ou une tension de l'abdomen) ont été rapportées. La fréquence est indéterminée.

-une inflammation grave du gros intestin (symptômes incluant douleur abdominale sévère, troubles de l'estomac ou de l'intestin, ou sang dans les selles [saignement gastro-intestinal]), et un dépôt de cristaux dans l'intestin ont été rapportés. La fréquence est indéterminée.

D'autres effets indésirables ont été rapportés chez les patients prenant Renvela :

Très fréquent :

vomissement, douleur abdominale haute, nausée

Fréquent (peuvent toucher 1 à 10 personnes sur 100) :
diarrhée, douleur au ventre, indigestion, flatulence

Fréquence indéterminée :

cas de démangeaisons, éruption cutanée, lenteur de la motilité (mouvement) intestinale.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Renvela

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le sachet et sur la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

La suspension reconstituée doit être administrée dans les 30 minutes qui suivent sa reconstitution.
Pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Renvela

- La substance active est le carbonate de sevelamer. Chaque sachet contient 2,4 g de carbonate de sevelamer, comme l'indique le sachet.
- Les autres composants sont l'alginate de propylène glycol (E405), un arôme de crème d'agrumes, le chlorure de sodium, le sucralose et l'oxyde de fer jaune (E172).

Qu'est-ce que Renvela et contenu de l'emballage extérieur

La poudre pour suspension buvable Renvela est de couleur jaune pâle et est contenue dans un sachet en aluminium thermosoudé. Les sachets sont conditionnés dans un emballage extérieur.

Présentations :

60 sachets par boîte

90 sachets par boîte

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

Fabricant

Genzyme Ireland Limited.
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlande

ROVI Pharma Industrial Services, S.A.
Vía Complutense, 140, Alcalá de Henares,
Madrid, 28805,
Espagne

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

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

България
Swixx Biopharma EOOD
Тел.: +359 (0)2 4942 480

Česká republika
Sanofi s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

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

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: 0800 52 52 010
Tel. aus dem Ausland: +49 69 305 21 131

Eesti
Swixx Biopharma OÜ
Tel: +372 640 10 30

Ελλάδα
Sanofi-Aventis Μονοπρόσωπη ΑΕΒΕ
Τηλ: +30 210 900 1600

Lietuva
Swixx Biopharma UAB
Tel: +370 5 236 91 40

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

Malta
Sanofi S.r.l.
Tel: +39 02 39394275

Nederland
Sanofi 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

Polka
Sanofi Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

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

France

Sanofi Winthrop Industrie
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +385 1 2078 500

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Sanofi S.r.l.
Tel: 800 536 389

Κύπρος

C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22 741741

Latvija

Swixx Biopharma SIA
Tel: +371 6 616 47 50

Portugal

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

România

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

Slovenija

Swixx Biopharma d.o.o.
Tel: +386 1 235 51 00

Slovenská republika

Swixx Biopharma s.r.o.
Tel: +421 2 208 33 600

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +44 (0) 800 035 2525

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**Autres sources d'informations**

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