



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.T.**

**DISPOSICIÓN Nº 8202**

**BUENOS AIRES, 05 DIC 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-011212-11-5 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

**CONSIDERANDO:**

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME de ARGENTINA S.A. solicita autorización para importar la nueva forma farmacéutica y concentración de Polvo para suspensión oral - Carbonato de Sevelamer 2,4 g, para la especialidad medicinal denominada: RENLEVA, inscripta bajo el Certificado Nº 54.806.

Que las actividades de elaboración, producción, fraccionamiento, importación, exportación, comercialización y depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de especialidades medicinales se encuentran regidas por la Ley 16.463 y los Decretos Nº 9.763/64, 150/92 y sus modificatorios Nº 1.890/92 y 177/93.

Que la presente solicitud se encuadra dentro de los términos legales de los Artículos 4º, 14º y concordantes del Decreto Nº 150/92.

Que la nueva concentración de la especialidad medicinal antedicha habrá de importarse de IRLANDA, observándose su consumo en un país que integra el Anexo I del Decreto Nº 150/92.

DA  
02

9



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos*  
*A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN Nº 8202**

Que de acuerdo a lo establecido en la Disposición Nº 5755/96, los métodos de control de calidad del producto terminado (para especialidades medicinales importadas de un país del Anexo I) serán solicitados y evaluados por el Instituto Nacional de Medicamentos.

Que a fojas 106 y 107 consta el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96 se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros 1.490/92 y 425/10.

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º.- Autorízase a la firma GENZYME de ARGENTINA S.A. a importar, fraccionar, distribuir y comercializar la nueva forma farmacéutica y concentración de Polvo para suspensión oral - Carbonato

RA  
CV

9



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

**DISPOSICIÓN Nº 8202**

de Sevelamer 2,4 g, para la especialidad medicinal denominada: RENLEVA; inscrita bajo el Certificado Nº 54.806.

ARTICULO 2º.- Acéptase los datos característicos para la nueva forma farmacéutica y concentración, según lo descrito en el Anexo de Autorización de Modificaciones que forma parte integrante de la presente Disposición.

ARTICULO 3º.- Acéptense los proyectos de rótulos de fojas 54, 55 a 58, 73, 74 a 75, 89, 90 a 93 y prospectos de fojas 60 a 69, 78 a 88, 94 a 104, a desglosar fojas 89 a 104.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto del Anexo de Autorización de Modificaciones el cual forma parte de la presente y el que deberá agregarse al Certificado Nº 54.806 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 5º.- Inscríbese la nueva forma farmacéutica y concentración autorizada en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales de esta Administración.

ARTICULO 6º.- - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexo, gírese al Departamento de Registro a los fines de adjuntar al legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

Expediente Nº: 1-0047-0000-011212-11-5

DISPOSICION Nº:

**8202**

*W. Singh*  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

#### ANEXO DE AUTORIZACION DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**8202**....., a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.806 la nueva forma farmacéutica y concentración, solicitadas por la firma GENZYME de ARGENTINA S.A.; para la especialidad medicinal denominada RENLEVA, otorgada según Disposición N° 6636/08, tramitado por expediente N° 1-0047-0000-007501-08-1.

La siguiente información figura consignada para la concentración autorizada:

Nombre Comercial: RENLEVA

Forma Farmacéutica: POLVO PARA SUSPENSIÓN

Clasificación ATC: V03AE02

Indicaciones: Esta indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal. también esta indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos con nefropatía crónica que no están en diálisis con un nivel de fósforo serico  $\geq 1,78$  mmol/L. Debe utilizarse en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio 1,25 dihidroxi vitamina D<sub>3</sub> o uno de sus análogos para controlar el desarrollo de la enfermedad ósea renal.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

**Ministerio de Salud**  
*Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.*

Vías de Administración: Oral

Concentración: Carbonato de Sevelamer anhidro 2,4 g.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

Genérico/s: Carbonato de Sevelamer anhidro 2,4 g.

Excipientes: Saborizante a cítricos (saborizante, almidón modificado, dextrosa, butilhidroxitolueno-BTH, maltodextrina, almidón de maíz, propilenglicol, fosfato tricálcico) 65,95 mg, Alginato de propilenglicol 25,27 mg, cloruro de sodio 25,27 mg, sucralosa 6,74 mg, óxido férrico 0,38 mg.

Envases/s Primario/s: Sobre de polietileno de baja densidad, copolímero ácido de etileno metacrílico, poliéster y laminado de aluminio, con un precinto térmico, que contiene una dosis única.

Origen del producto: SINTÉTICO.

Presentación: caja conteniendo 60 o 90 sobres.

Contenido por unidad de venta: Caja conteniendo 60 o 90 sobres.

Período de vida Útil: 36 meses.

Forma de Conservación: Conservar a 25° C, se permiten fluctuaciones entre 15° C y 30° C

Condición de Expendio: Venta Bajo Receta

País de Origen de Elaboración, integrante País Anexo I según Decreto 150/92: Irlanda.

Nombre o razón social del establecimiento elaborador: GENZYME IRELAND LIMITED.



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores"

**Ministerio de Salud**  
**Secretaría de Políticas,**  
**Regulación e Institutos**  
**A.N.M.A.T.**

Domicilio de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: IDA Industrial Park, Old Kilmeadan Road Waterford, Ireland.

Proyecto de Rótulos de fojas 54, 55 a 58, 73, 74 a 75, 89, 90 a 93 y prospectos de fojas 60 a 69, 78 a 88, 94 a 104 a desglosar de fojas 54, 55 a 58 y de fojas 60 a 69 los que forman parte de la presente disposición.

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización N° 54.806.

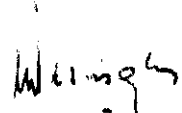
Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a GENZYME de ARGENTINA S.A. titular del Certificado de Autorización N° 54.806, en la Ciudad de Buenos Aires, a los..... días, del mes..... **05 DIC 2011**

Expediente N° 1-0047-0000-011212-11-5

DISPOSICION N°

m.b.

**8202**

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

RD

CV

9

8202



**genzyme**

**REVELA 2,4 g**

**CARBONATO DE SEVELAMER**

**Polvo para suspensión oral**

**Venta Bajo Receta**

Industria irlandesa

**FÓRMULA CUALICUANTITATIVA**

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

**FORMA FARMACÉUTICA**

**Polvo para suspensión oral**

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

**Reductor del fósforo sérico.** El ingrediente activo de Renvela es el carbonato de sevelamer, una amina polimérica de administración oral quelante del fosfato. Código ATC: V03AE02.

**INDICACIONES**

Renvela (carbonato de sevelamer) está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Renvela también está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos con nefropatía crónica que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico  $\geq 1,78$  mmol/L.

Renvela debe utilizarse en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio, 1,25 di-hidroxi vitamina D<sub>3</sub> o uno de sus análogos para controlar el desarrollo de la enfermedad ósea renal.

**CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

**FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

**Mecanismo de acción**

Renvela contiene sevelamer, un polímero cruzado quelante no absorbible, libre de metal y de calcio. El sevelamer contiene numerosas aminas separadas por un carbono del

PA  
CZ  
7

DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Hufenbach  
PRESIDENTE



esqueleto del polímero que se protonan parcialmente en el estómago. Estas aminas protonadas se unen a iones cargados negativamente, como el fósforo de la dieta en el intestino. Al unirse al fósforo en el tubo digestivo y disminuir la absorción, el sevelamer disminuye la concentración de fosfato en suero. La monitorización regular de los niveles de fósforo sérico siempre es necesaria durante la administración de un quelante del fósforo.

### Propiedades Farmacodinámicas

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

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

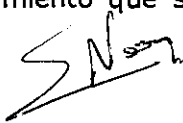
En los ensayos clínicos realizados en pacientes hemodializados, el clorhidrato de sevelamer por sí solo no tuvo un efecto clínicamente significativo ni consistente sobre la hormona paratiroidea intacta (HPTi) en suero. No obstante, en un estudio de 12 semanas con pacientes en diálisis peritoneal, se observaron reducciones de la HPTi parecidas en comparación con los pacientes que recibieron acetato de calcio. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario, Renvela debe ser utilizado en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir calcio en forma de suplementos, 1,25 di-hidroxi vitamina D3 o uno de sus análogos para bajar los niveles de la hormona paratiroidea intacta (HPTi).

Se ha demostrado que el sevelamer se une a ácidos biliares in vitro e in vivo en modelos animales de experimentación. La fijación de ácidos biliares mediante resinas de intercambio iónico es un método bien establecido para disminuir el colesterol sanguíneo.

En los ensayos clínicos con sevelamer, tanto el colesterol total medio como el colesterol LDL, se redujeron en un 15-39%- Se ha observado una reducción del colesterol después de 2 semanas de tratamiento que se mantiene con el tratamiento a largo plazo. Los

RA  
CR  
D

  
DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A

 genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Hufenbach  
PRESIDENTE





niveles de triglicéridos, colesterol HDL y albúmina no cambiaron después del tratamiento con sevelamer.

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

El sevelamer no contiene calcio y reduce la incidencia de episodios de hipercalcemia en comparación con los pacientes que usan quelantes de fósforo que contienen calcio solamente. Durante un estudio con un año de seguimiento se demostró que los efectos del sevelamer en el fósforo y el calcio se mantenían.

**Farmacocinética**

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

**POSOLOGÍA Y MODO DE EMPLEO**

Posología

Dosis inicial

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

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

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

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

*Ajuste de la dosis y mantenimiento*

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

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

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

PA  
CH

DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A

genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Hufenbach  
PRESIDENTE



*Población Pediátrica*

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Renvela en niños menores de 18 años.  
Renvela no está recomendado para niños menores de 18 años.

Forma de administración

**El polvo se debe dispersar en 60 ml de agua por sobre antes de la administración. La suspensión se debe ingerir en un plazo de 30 minutos después de ser preparada.**

**CONTRAINDICACIONES**

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

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO**

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de Renvela en niños menores de 18 años.

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

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

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

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

Obstrucción intestinal e íleo/subíleo

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

RA  
CS  
P

DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Hufenbach  
PRESIDENTE



Vitaminas liposolubles

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

Carencia de folato

En la actualidad, los datos son insuficientes para excluir la posibilidad de deficiencia de folato durante el tratamiento a largo plazo con Renvela.

Hipocalcemia/hipercalcemia

Los pacientes con nefropatía crónica pueden desarrollar hipocalcemia o hipercalcemia. Renvela no contiene calcio. Por lo tanto, deben vigilarse las concentraciones de calcio sérico en intervalos regulares y debe administrarse el calcio elemental en forma de suplementos si es necesario.

Acidosis metabólica

Los pacientes con nefropatía crónica están predispuestos a sufrir acidosis metabólica. Como parte de la buena práctica clínica se recomienda el monitoreo de los niveles de bicarbonato sérico.

Peritonitis

Los pacientes que reciben diálisis están sujetos a ciertos riesgos de infección específicos de la modalidad de diálisis. La peritonitis es una complicación conocida en los pacientes que reciben diálisis peritoneal y en un ensayo clínico con clorhidrato de sevelamer se notificó un mayor número de casos de peritonitis en el grupo sevelamer que en el grupo control. Los pacientes en diálisis peritoneal deben ser estrechamente monitoreados para asegurarse de usar la técnica aséptica adecuada y reconocer y tratar rápidamente cualquier signo y síntoma asociado a la peritonitis.

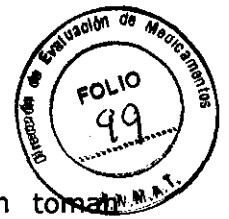
Medicamentos antiarrítmicos y anticonvulsivos

MA  
OC  
5

  
DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A



genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Hufenbach  
PRESIDENTE



Hay que tener precaución al prescribir Renvela a pacientes que también toman medicamentos antiarrítmicos y anticonvulsivos (ver Interacciones)

Hipotiroidismo

Se recomienda un monitoreo estrecho de los pacientes con hipotiroidismo a quienes se administra carbonato de sevelamer junto con levotiroxina (ver Interacciones)

Tratamiento crónico a largo plazo

En un ensayo clínico de un año, no se observaron evidencias de acumulación de sevelamer. Sin embargo, no se pueden descartar totalmente la absorción y acumulación potenciales del sevelamer durante el tratamiento a largo plazo (> un año) (ver Farmacocinética).

Hiperparatiroidismo

Renvela no está indicado para el control del hiperparatiroidismo. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario, Renvela debe ser utilizado en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir calcio en forma de suplementos, 1,25 di-hidroxi vitamina D3 o uno de sus análogos para bajar los niveles de la hormona paratiroidea intacta (HPTi).

**Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

En estudio de interacciones en voluntarios sanos, el clorhidrato de sevelamer, que contiene la misma parte activa que el Renvela, redujo la biodisponibilidad de ciprofloxacina en aproximadamente un 50% al ser administrado junto con clorhidrato de sevelamer en un estudio de dosis única. En consecuencia, Renvela no se debe tomar simultáneamente con ciprofloxacina.

Se han notificado niveles reducidos de ciclosporina, micofenolato de mofetilo y tacrolimus en pacientes sometidos a transplantes cuando se han administrado junto con clorhidrato de sevelamer sin ninguna consecuencia clínica, (es decir, rechazo del injerto). No se puede excluir la posibilidad de interacciones y se debe considerar un monitoreo cuidadoso de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, micofenolato de mofetilo y tacrolimus durante el uso de la combinación y después de su discontinuación.

En muy raras ocasiones se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes que recibían conjuntamente clorhidrato de sevelamer, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelamer, y levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda un monitoreo

RA  
CZ  
9

  
DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A



genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Hufenbach  
PRESIDENTE

estrecho de los niveles de la hormona estimulante de tiroides (TSH) a pacientes que reciben carbonato de sevelamer y levotiroxina.

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

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

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

## **Embarazo y lactancia**

### Embarazo

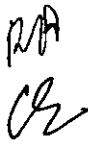
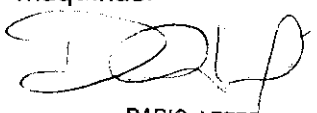
No existen datos suficientes derivados de la utilización de sevelamer en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado cierta toxicidad reproductiva cuando el sevelamer se administró a ratas a altas dosis (ver Datos preclínicos de seguridad). También se ha demostrado que el sevelamer reduce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

### Lactancia

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

### **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

  
  
DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

  
genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Huttenbach  
PRESIDENTE



**REACCIONES ADVERSAS**

La seguridad del sevelamer (como sales de carbonato o clorhidrato) se ha investigado en numerosos ensayos clínicos en los que han participado en total 969 pacientes de hemodiálisis con una duración del tratamiento de 4 a 50 semanas (724 pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer y 245 con carbonato de sevelamer), 97 pacientes con diálisis peritoneal con una duración de tratamiento de 12 semanas (todos tratados con clorhidrato de sevelamer) y 128 pacientes con nefropatía crónica no en diálisis con una duración de tratamiento de 8 a 12 semanas (79 pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer y 49 con carbonato de sevelamer).

Las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia ( $\geq 5\%$  de los pacientes) posible o probablemente relacionadas con el sevelamer, se clasifican todas dentro del grupo de los trastornos gastrointestinales. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. En la siguiente tabla se muestran datos posible o probablemente relacionados con el sevelamer derivados de estos estudios, enumerados por orden de frecuencia. El índice de notificación se clasifica como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ), incluyendo las notificaciones aisladas.

<b>Trastornos gastrointestinales</b>
<b>Muy frecuentes (<math>\geq 1/10</math>):</b> Náuseas, vómitos, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento
<b>Frecuentes (<math>\geq 1/100</math> a <math>&lt; 1/10</math>):</b> Diarrea, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal

*Experiencia después de la comercialización:* Durante la fase de post-autorización, se han observado prurito, erupción, obstrucción intestinal, íleo/subíleo y perforación intestinal en pacientes durante el tratamiento con sevelámero.

**SOBREDOSIFICACIÓN**

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

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano, comunicarse con el Departamento Médico de Genzyme de Argentina S.A. (011) 4798-6900 o en su defecto con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, teléfono (011) 4962-6666/2247, Hospital de Niños Pedro Elizalde, teléfono (011) 4300-2115, Hospital A. Posadas, teléfono (011) 4654-6648/4658-7777.

RP  
dz

DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A

genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro  
PRESIDENTE



### Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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

En ratas y perros, el sevelamer redujo la absorción de las vitaminas liposolubles D, E y K (factores de coagulación) y del ácido fólico.

Se observaron deficiencias en la osificación esquelética en varios lugares en fetos de ratas hembra que recibieron dosis de sevelamer intermedias y altas (dosis equivalentes en humanos inferior a la dosis máxima en ensayos clínicos de 14,4 g). Los efectos podrían ser secundarios a la depleción de la vitamina D.

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

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

RA  
LGL

DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Hufenbach  
PRESIDENTE

8202



**Incompatibilidades**

No procede.

**Condiciones especiales de conservación**

Consérvese a 25°C, se permiten excursiones entre 15°C a 30°C.  
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

**Contenido y composición del envase**

Renvela polvo para suspensión oral:  
Sobre de polietileno de baja densidad, copolímero ácido de etileno metacrílico, poliéster y laminado de aluminio, con un precinto térmico, que contiene una dosis única.  
Cada sobre contiene 2,4 g de carbonato de sevelamer. Cada caja contiene 60 ó 90 sobres.

**Manténgase fuera del alcance de los niños**

**Elaborado por:**

Genzyme Ireland, Ltd.,  
IDA Industrial Park  
Waterford, Irlanda

**Importado y Distribuido en Argentina por:**

Genzyme de Argentina S.A.  
Fondo de La Legua 161, (B1609JEB)  
Boulogne, Buenos Aires, Argentina  
Dir. Téc.: Darío Letzen, Farmacéutico  
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud  
Certificado N°: 54806.

Importado en Chile por:

Genzyme de Chile Ltda  
Isidora Goyenechea 3120 Of. 2B Santiago, Chile.


Distribuido en Chile por:

Bayer SA  
Carlos Fernández 260 Santiago, Chile.  
Registro ISP N°.....

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A

**Renvela es una marca registrada de Genzyme Corporation.**

RA  
CW

DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

Genzyme  
ARGENTINA S.A.  
Navarro Hufenbach  
PRESIDENTE





202

*RAB* Fecha de última revisión (CMP EMA): 6.9.2010

*CS*

*9*

DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Mufenbach  
PRESIDENTE



**Proyecto de etiqueta**

**Renvela**

**Carbonato de sevelamer**

**2,4 g**

Via oral

Polvo para suspensión oral

Cada sobre contiene 2,4 g de carbonato de sevelamer.

Leer el prospecto antes usar.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

La suspensión reconstituída se debe administrar en un plazo de 30 minutos desde la reconstitución.

Conservar a 25°C, se permiten fluctuaciones entre 15 y 30 °C

Elab. por Genzyme Ireland. Irlanda.

Imp. y Distrib. en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.

Dir.Téc: Farm. D. Letzen

Esp. Med. Aut. MS Cert. N° 54806

**Venta Bajo Receta**

Importado en Chile por:

Genzyme de Chile Ltda

Isidora Goyenechea 3120 Of. 2B Santiago, Chile.

Distribuído en Chile por:

Bayer SA

Carlos Fernández 260 Santiago, Chile.

Registro ISP N°.....

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A

Imp. y Distrib. en Uruguay por:

Laboratorios Clausen S.A.

Bulevar Artigas 3896

Montevideo, Uruguay

D.T.: Q.F. Lucía Muxí

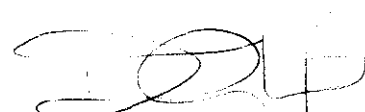
Reg. M.S.P. N° XXXXX Ley 15443


Venta bajo receta profesional

PA  
CV

Lote N°

Venc.:

  
DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

  
genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Hufenbach  
PRESIDENTE

**Proyecto de estuche**

**Renvela**

**Carbonato de sevelamer**

**2,4 g**

Via oral

Polvo para suspensión oral

Genzyme

Cada sobre de Renvela contiene: 2400 mg de carbonato de sevelamer anhidro. Los ingredientes inactivos son: saborizante a cítricos, alginato de propilenglicol, cloruro de sodio en polvo, sucralosa, y óxido de hierro amarillo.

Ver prospecto para posología y administración.

Contenido: 60 sobres

Conservar a 25°C, se permiten fluctuaciones entre 15 y 30 °C.

**Industria irlandesa**

Manténgase fuera del alcance de los niños.

La suspensión reconstituída se debe administrar en un plazo de 30 minutos desde la reconstitución.

Elaborado por: Genzyme Ireland Limited, Waterford, Irlanda.

Bajo licencia de Genzyme Europe BV

Imp. y Distrib. en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.

Dir.Téc: Farm. D. Letzen

Esp. Med. Aut. MS Cert. N° 54806

**Venta Bajo Receta**

Importado en Chile por:

Genzyme de Chile Ltda

Isidora Goyenechea 3120 Of. 2B Santiago, Chile.

Distribuido en Chile por:

Bayer SA

Carlos Fernández 260 Santiago, Chile.

Registro ISP N°.....

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A

Imp. y Distrib. en Uruguay por:


Laboratorios Clausen S.A.

Bulevar Artigas 3896

Montevideo, Uruguay

RA  
CW

  
DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

  
genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Hufentbach  
PRESIDENTE

8202



Renvela Rotulos Arg 05-11.doc version 1

D.T.: Q.F. Lucía Muxí  
Reg. M.S.P. N° XXXXX Ley 15443  
Venta bajo receta profesional

PA  
CZ

Lote:  
Venc.:

(D)

DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Hufenbach  
PRESIDENTE

8202



Renvela Rotulos Arg 05-11.doc version 1

**Renvela**

**Carbonato de sevelamer**

**2,4 g**

Via oral

Polvo para suspensión oral

Genzyme

Cada sobre de Renvela contiene: 2400 mg de carbonato de sevelamer anhidro. Los ingredientes inactivos son: saborizante a cítricos, alginato de propilenglicol, cloruro de sodio en polvo, sucralosa, y óxido de hierro amarillo.

Ver prospecto para posología y administración.

Contenido: 90 sobres

Conservar a 25°C, se permiten fluctuaciones entre 15 y 30 °C.

**Industria irlandesa**

Manténgase fuera del alcance de los niños.

La suspensión reconstituída se debe administrar en un plazo de 30 minutos desde la reconstitución.

Elaborado por: Genzyme Ireland Limited, Waterford, Irlanda.

Bajo licencia de Genzyme Europe BV

Imp. y Distrib. en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.

Dir.Téc: Farm. D. Letzen

Esp. Med. Aut. MS Cert. Nº 54806

**Venta Bajo Receta**

Importado en Chile por:

Genzyme de Chile Ltda

Isidora Goyenechea 3120 Of. 2B Santiago, Chile.

Distribuído en Chile por:

Bayer SA

Carlos Fernández 260 Santiago, Chile.

Registro ISP Nº.....

Venta bajo receta médica en establecimientos tipo A

Imp. y Distrib. en Uruguay por:

Laboratorios Clausen S.A.

Bulevar Artigas 3896

Montevideo, Uruguay

D.T.: Q.F. Lucía Muxí

RA  
UZ

  
DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

  
genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Hufenbach  
PRESIDENTE

8202



Renvela Rotulos Arg 05-11.doc version 1

Reg. M.S.P. N° XXXXX Ley 15443  
Venta bajo receta profesional

RA  
CG  
M)

Lote:  
Venc.:

DARIO LETZEN  
DIRECTOR TÉCNICO  
GENZYME DE ARGENTINA S.A.

genzyme  
DE ARGENTINA S.A.  
Sergio F. Navarro Hufenbach  
PRESIDENTE