



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número:

Referencia: EX-2022-65195813-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2022-65195813-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada RENVELA / CARBONATO DE SEVELAMER, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CARBONATO DE SEVELAMER 800 mg; aprobado por Certificado N° 54.806.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97, Circular N° 004/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma SANOFI AVENTIS ARGENTINA S.A., propietaria de la Especialidad Medicinal denominada RENVELA / CARBONATO DE SEVELAMER, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, CARBONATO DE SEVELAMER 800 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en los documentos: IF-2023-111929913-APN-DERM#ANMAT; y los nuevos proyectos de información para el paciente obrantes en los documentos: IF-2023-111930174-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 54.806, cuando el mismo se presente acompañado de la presente disposición.

ARTICULO 3°.- Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición conjuntamente, con los proyectos de prospectos e información para el paciente, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EX-2022-65195813-APN-DGA#ANMAT

Jfs

ab

Digitally signed by GARAY Valéria Teresa
Date: 2023.10.11 11:42:45 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.10.11 11:42:47 -03:00



Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA
PRESCRIBIR

Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

RENVELA® 800mg -
CARBONATO DE SEVELAMER 800 mg
Comprimidos recubiertos – Vía oral

Venta Bajo Receta

Industria irlandesa

FORMULA

Cada comprimido recubierto de Renvela® contiene: 800 mg de carbonato de sevelamer anhidro. Excipientes: celulosa microcristalina 157,8 mg; agua purificada 88,9 mg; cloruro de sodio 3,2 mg; estearato de zinc 2,1 mg, Opadry transparente (recubrimiento) 36,8mg y Tinta negra Opacode (impresión) c.s. Los comprimidos de color blanco a blanquecino llevan impreso “RENVELA® 800” en una de sus caras.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

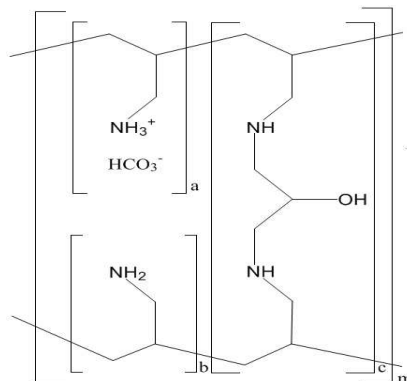
Reductor del fósforo sérico.
Código ATC: V03AE02.

DESCRIPCION

Renvela® contiene sevelamer, una amina polimérica de administración oral quelante del fosfato, libre de metal y calcio.

El nombre químico de Renvela® (carbonato de sevelamer) es Poli (alilamina-co-N,N'-dialil-1,3-diamino-2-hidroxiopropano) carbonato. En la **Figura 1** se ilustra su fórmula estructural.

Figura 1: Fórmula estructural



INDICACIONES

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

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

Renvela® debe utilizarse en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio, 1,25 di-hidroxi vitamina D₃ o uno de sus análogos para controlar el desarrollo de la enfermedad ósea renal.



Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES FARMACOLÓGICA CLÍNICA

Mecanismo de acción

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

Propiedades Farmacodinámicas

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

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

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

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

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

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



Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Fue realizado un estudio de titulación de dosis abierto, de una rama de pacientes con nefropatía crónica hiperfosfatémicos no dializados con Carbonato de Sevelamer comprimidos. El estudio incluyó un período de lavado para los pacientes que recibían quelantes, un período de 8 semanas de tratamiento seguido por un período de lavado post tratamiento para todos los pacientes. Todos los pacientes fueron suplementados con una dosis diaria de 400 UI de vitamina D nativa tomada separadamente de la dosis de Carbonato de Sevelamer. Los comprimidos de Carbonato de Sevelamer fueron dosificados 3 veces al día y el nivel medio de fósforo sérico disminuyó de 2 mmol/L (6,2 mg/dL) a una línea de base de 1,6 mmol/L (4,8 mg/dL) al final del tratamiento. La disminución de los niveles de fósforo sérico fue estadísticamente significativa (media 0,5 mmol/L (1,4 mg/dL), $p < 0,001$). Durante el período de lavado post tratamiento, hubo un aumento estadísticamente significativo en la media del nivel de fósforo sérico de 0,6 mmol/L (1,7 mg/dL) ($p < 0,001$) confirmando la eficacia del Carbonato de Sevelamer en pacientes con nefropatía crónica hiperfosfatémicos no dializados.

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

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

Farmacocinética

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

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

POSOLOGÍA/DOSIFICACIÓN - MODO DE ADMINISTRACIÓN

Posología

Dosis inicial

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

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

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

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 para adultos sea de aproximadamente 6 g al día.



Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Población Pediátrica

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

Renvela® no está recomendado para niños menores de 6 años. Para pacientes pediátricos, se debe administrar Renvela® polvo para suspensión oral pues la formulación en comprimidos no es apropiada para esta población.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los mercados.

Ancianos

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

Forma de administración

Comprimidos: vía oral. Los comprimidos se deben tragar intactos y no se deben triturar, masticar ni fragmentar antes de su administración.

Efecto de los alimentos

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

CONTRAINDICACIONES:

Renvela® está contraindicado en pacientes con:

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

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

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

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

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

Obstrucción intestinal e íleo/subíleo

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

Trastornos de la deglución

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



Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Vitaminas liposolubles

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

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

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

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

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

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

En muy raras ocasiones se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes que recibían conjuntamente clorhidrato de sevelamer, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelamer, y levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda un monitoreo estrecho de los niveles de la hormona estimulante de tiroides (TSH) a pacientes que reciben carbonato de sevelamer y levotiroxina. Durante la experiencia post comercialización, se reportaron, en raras ocasiones, casos de aumento de los niveles de fosfato en pacientes que tomaban inhibidores de la bomba de protones, coadministrado con carbonato de sevelamer.

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

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

Renvela® no se absorbe y podría afectar la biodisponibilidad de otros medicamentos. Al administrar algún medicamento en el que una reducción de la biodisponibilidad podría tener un efecto clínicamente significativo en la seguridad o eficacia, el medicamento se debe administrar al menos una hora antes o tres horas después que Renvela®, o el médico debe considerar el monitoreo de los niveles sanguíneos. En todos los estudios clínicos se instruyó a los pacientes para que tomaran Sevelamer junto a las comidas.

Datos preclínicos sobre seguridad

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



Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

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

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

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

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

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

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

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

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



Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

Incompatibilidades

No procede.

Embarazo y lactancia

Embarazo

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

Lactancia

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

REACCIONES ADVERSAS:

La mayor frecuencia de reacciones adversas para Renvela® comprimidos en un estudio a corto plazo (8 semanas cruzadas) fue: náusea (3%) y vómitos (3%). La mayor frecuencia de reacciones adversas para Renvela® polvo en un estudio a corto plazo (4 semanas cruzadas) fue: náusea (7%), constipación (3%) y vómitos (3%). En estudios a largo plazo con Clorhidrato de Sevelamer, que contiene la misma parte activa que el Carbonato de Sevelamer, las reacciones adversas más comunes incluyeron: vómitos (22%), náusea (20%), diarrea (19%), dispepsia (16%), dolor abdominal (9%), flatulencia (8%) y constipación (8%).

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

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

Post comercialización

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

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

Se han reportado casos de trastornos inflamatorios graves del tracto gastrointestinal (con complicaciones que incluyen hemorragia, perforación, ulceración, necrosis, colitis y masa intestinal) asociadas con la presencia de cristales de sevelamer (ver sección Advertencias y precauciones).

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

SOBREDOSIFICACIÓN:

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



Proyecto de texto para PROSPECTO DE INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR

No se han 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 14,4 gramos al día durante ocho días sin efectos no deseados. En los pacientes con nefropatía crónica, la dosis diaria media máxima estudiada fue de 14,4 gramos de sevelamer en una dosis diaria única. No se han notificado casos de sobredosis con la administración de carbonato de sevelamer o clorhidrato de sevelamer. Ya que sevelamer no es absorbido, el riesgo de toxicidad sistémica es bajo.

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

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

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

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

OPTATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES.

PRESENTACIÓN

Fascos de polietileno de alta densidad y precinto de inducción de aluminio.
Fascos con 180 comprimidos recubiertos

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Este medicamento debe conservarse a temperatura menor a 30°C.
Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.
Mantener en su envase original, no debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. El medicamento vence el último día del mes que se indica en el envase
No utilizar si la lámina que protege los comprimidos no está intacta.

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

sanofi-aventis Argentina S.A.

Tres Arroyos N° 329 U.F. 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, Haedo, Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000.

www.sanofi.com.ar

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 54806.

Dirección Técnica: Valeria Wilberger, Farmacéutica

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

Representante e importador:

sanofi-aventis Uruguay S.A.

Dr. Héctor Miranda 2361 Oficina 1001-11300 Montevideo Dir.Téc.:Q.F.M. José Bocage

Reg.M.S.P. N° 43843

Venta bajo receta profesional

En caso de ingesta accidental o sobredosis, comunicarse con el Centro de Información y Asesoramiento Toxicológico (CIAT): Hospital de Clínicas Avenida Italia s/n piso 7 TEL: 1722

Fecha de última revisión: CCDS V8.1

Aprobado por Disposición ANMAT N°:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-65195813- SANOFI - Prospectos - Certificado N54.806.

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.21 15:25:06 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.21 15:25:06 -03:00



PROYECTO DE PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

PROYECTO DE PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

RENVELA® 800mg
Carbonato de Sevelamer 800 mg
Comprimidos recubiertos -Vía oral

Venta Bajo Receta

Industria irlandesa

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

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

Si tiene alguna pregunta o duda, consulte a su médico

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

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

Utilice siempre Renvela® como su médico le ha indicado.

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

CONSULTE CON SU MÉDICO ANTES DE UTILIZAR CUALQUIER MEDICAMENTO

Contenido del prospecto

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

1. Qué es Renvela® y para qué se utiliza

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

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

2. Antes de tomar Renvela®

No tome Renvela®:

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

Informe a su médico mientras toma Renvela:

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

Tenga especial cuidado con Renvela®

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

- problemas para tragar.
- problemas con la motilidad (movimiento) del estómago y del intestino,
- tiene vómitos frecuentemente,



PROYECTO DE PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

- inflamación activa del intestino,
- se ha sometido a cirugía mayor del estómago o el intestino.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños (menores de 6 años). Por lo tanto, no se recomienda el uso de Renvela® en niños menores de 6 años. Para pacientes pediátricos, se debe administrar Renvela® polvo para suspensión oral pues la formulación en comprimidos no es apropiada para esta población.

No todas las presentaciones están disponibles en todos los mercados.

Tratamientos adicionales:

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

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

Nota especial para pacientes en diálisis peritoneal:

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

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

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

Uso de otros medicamentos

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

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

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

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

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

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

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

Toma de Renvela® con alimentos y bebida

Debe tomar Renvela® con las comidas.

Embarazo, lactancia y fertilidad

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



PROYECTO DE PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

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

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

Conducción y uso de máquinas

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

3. Cómo debo tomar Renvela®

Utilice siempre Renvela® como su médico le ha indicado. El médico establecerá la dosis según los niveles de fósforo sérico.

La dosis inicial recomendada de Renvela® comprimidos para adultos y ancianos (> 65 años) es de uno a dos comprimidos de 800 mg con cada comida 3 veces al día.

Los comprimidos deben ingerirse enteros. No machacar, masticar ni fraccionar.

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

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

Renvela® no está recomendado en niños menores de 6 años ni en niños con un Área de superficie corporal por debajo de 0,75 m². Para pacientes pediátricos, se debe administrar Renvela® polvo para suspensión oral pues la formulación en comprimidos no es apropiada para esta población. No todas las presentaciones están disponibles en todos los mercados.

Si toma más que la dosis prescrita

No se han notificado casos de sobredosis en pacientes.

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

Si se olvidó de tomar Renvela®

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

4. Posibles efectos adversos

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

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

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

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

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

- diarrea, dolor abdominal, indigestión, flatulencia.

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

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

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

Como el estreñimiento podría ser un síntoma temprano de obstrucción del intestino, informe a su médico o farmacéutico.

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



PROYECTO DE PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

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

5. Cómo debo conservar y mantener Renvela®

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

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

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

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

No utilizar si la lámina de aluminio que protege el frasco no está intacta.

6. Información adicional

El principio activo es el carbonato de sevelamer. Cada comprimido recubierto de Renvela® contiene 800 mg de Carbonato de Sevelamer.

Los demás componentes son: celulosa microcristalina; agua purificada; cloruro de sodio; estearato de zinc; recubrimiento: Opadry transparente; impresión sobre el comprimido: tinta negra Opacode

Aspecto de Renvela® y contenido del envase

Frascos de polietileno de alta densidad y precinto de inducción de aluminio. Los comprimidos recubiertos de Renvela® son comprimidos blancos que llevan impreso "RENVELA 800" por una cara.

Presentaciones:

- Frascos con 180 comprimidos recubiertos

MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

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

sanofi-aventis Argentina S.A.

Tres Arroyos N° 329 U.F. 43, Apartado 3, Parque Industrial La Cantábrica, Haedo, Partido de Morón, Provincia de Buenos Aires, Argentina.

Tel: (011) 4732 5000

www.sanofi.com.ar

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 54806

Dirección Técnica: Valeria Wilberger, Farmacéutica

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

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

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

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

ALTERNATIVAMENTE OTROS CENTROS DE INTOXICACIONES

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

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

Representante e importador:

sanofi-aventis Uruguay S.A.

Dr. Héctor Miranda 2361 Oficina 1001-11300 Montevideo Dir.Téc.:Q.F.M. José Bocage

Reg.M.S.P. N° 43843

Venta bajo receta profesional

En caso de ingesta accidental o sobredosis, comunicarse con el Centro de Información y

Asesoramiento Toxicológico (CIAT): Hospital de Clínicas Avenida Italia s/n piso 7 TEL: 1722



PROYECTO DE PROSPECTO PARA INFORMACIÓN DEL PACIENTE

Fecha de última revisión: CCDS V8.1

Aprobado por Disposición ANMAT N°:



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2022-65195813- SANOFI - inf pacientes - Certificado N54.806

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.21 15:25:26 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.09.21 15:25:27 -03:00