

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Renagel 400 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 400 mg di sevelamer cloridrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.
Comprese biancastre, di forma ovale con impresso "Renagel 400" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Renagel è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale. Renagel deve essere usato nel contesto di un approccio multiterapeutico che potrebbe includere integratori del calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale

La dose iniziale raccomandata per sevelamer cloridrato è 2,4 g , 3,6 g o 4,8 g al giorno, in base alle esigenze cliniche e dei livelli di fosfatemia. Renagel deve essere assunto tre volte al giorno, con i pasti.

Livello del fosfato sierico in pazienti che non assumono chelanti del fosfato	Dose iniziale di Renagel compresse da 400 mg
1,76 – 2,42 mmol/L (5,5-7,5 mg/dl)	2 compresse, 3 volte al giorno
2,42 – 2,91 mmol/L (7,5-9 mg/dl)	3 compresse, 3 volte al giorno
> 2,91 mmol/L	4 compresse, 3 volte al giorno

Per pazienti che hanno assunto in precedenza leganti del fosfato, la somministrazione di Renagel deve avvenire con titolazioni incrementali di un grammo, monitorando i livelli di fosfatemia al fine di garantire il raggiungimento di dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

I livelli del fosfato sierico devono essere monitorati attentamente, e il dosaggio di sevelamer cloridrato deve essere titolato con incrementi di 0,4 g o di 0,8 g tre volte al giorno (1,2 g/giorno o 2,4 g/giorno), al fine di diminuire tali livelli ad un valore uguale od inferiore a 1,76 mmol/L (5,5 mg/dl). Il livello di fosfato sierico deve essere controllato ogni 2-3 settimane, fino ad ottenere un valore stabile, ed in seguito ad intervalli regolari.

Il dosaggio può variare da 1 a 10 compresse per pasto. In uno studio clinico della durata di un anno, nella fase cronica si è usata una dose media giornaliera effettiva di 7 grammi di sevelamer.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state accertate.

Compromissione renale

La sicurezza e l'efficacia di questo medicinale nei pazienti in pre-dialisi non sono state accertate.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

I pazienti devono assumere Renagel durante i pasti ed osservare la dieta prescritta. Ingerire le compresse intere. Non frantumare, masticare o rompere in pezzi prima della somministrazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al sevelamer o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipofosfemia
- Occlusione intestinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'efficacia e la sicurezza di Renagel non sono state studiate in pazienti con:

- disturbi della deglutizione
- malattia infiammatoria intestinale in fase attiva
- disturbi della motilità gastrointestinale compresi gastroparesi non trattata o grave, diverticolosi e rallentato svuotamento gastrico anormalità od irregolarità dell'alvo
- pazienti che hanno subito un'estesa chirurgia gastrointestinale.

Pertanto è necessario somministrare Renagel con cautela a questi pazienti.

Occlusione intestinale e ileo/subileo

In rarissimi casi si sono osservati occlusione intestinale e ileo/subileo nei pazienti in trattamento con sevelamer cloridrato. La stipsi potrebbe rappresentare un prodromo. Durante il trattamento con sevelamer cloridrato, controllare attentamente i pazienti che soffrono di stipsi. Rivalutare il trattamento con Renagel nei pazienti che sviluppano stipsi severa o altri sintomi gastrointestinali di grave entità.

Vitamine liposolubili

A seconda della dieta e della natura dell'insufficienza renale terminale, i pazienti dializzati potrebbero manifestare una carenza delle vitamine A, D, E e K. Non è possibile escludere la capacità di legame di Renagel alle vitamine liposolubili contenute negli alimenti ingeriti. Pertanto, nei pazienti che non assumono queste vitamine, si consiglia di controllare i livelli delle vitamine A, D ed E e di valutare il livello di vitamina K mediante la misurazione del tempo di tromboplastina, somministrando un supplemento di tali vitamine se necessario. Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale si raccomanda un ulteriore monitoraggio di vitamine e acido folico, poiché nello studio clinico non sono stati misurati i livelli delle vitamine A, D, E e K in questi pazienti.

Carenza di folato

Non vi sono attualmente dati sufficienti per escludere la possibilità della carenza di folato durante una terapia a lungo termine a base di Renagel.

Ipocalcemia/ipercalcemia

Nei pazienti con insufficienza renale si potrebbero sviluppare ipocalcemia o ipercalcemia. Renagel non contiene calcio. Monitorare i livelli del calcio sierico come consueto per il follow-up di pazienti dializzati. In caso di ipocalcemia, somministrare calcio elementare come integratore.

Acidosi metabolica

I pazienti affetti da CKD sono predisposti a sviluppare acidosi metabolica. È stato riferito un peggioramento dell'acidosi dopo il passaggio da altri leganti del fosfato a sevelamer in vari studi in cui si osservavano livelli inferiori di bicarbonato nei pazienti trattati con sevelamer rispetto a quelli trattati con leganti a base di calcio. Si raccomanda pertanto un monitoraggio attento dei livelli di bicarbonato sierico.

Peritonite

I pazienti dializzati sono soggetti a taluni rischi di infezione insiti nella specifica modalità di dialisi. La peritonite è una complicanza nota nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale (DP), e in uno studio clinico con Renagel sono stati riferiti alcuni casi di peritonite. Pertanto, i pazienti che ricevono DP devono essere seguiti attentamente, a garanzia dell'uso affidabile di una corretta tecnica asettica con tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

Difficoltà di deglutizione e soffocamento

Sono state riportate raramente difficoltà di deglutizione delle compresse di Renagel. Molti di questi casi riguardavano pazienti con condizioni di comorbidità, tra cui disturbi della deglutizione o anomalie esofagee. Pertanto si deve usare cautela quando Renagel viene somministrato a pazienti con difficoltà di deglutizione.

Ipotiroidismo

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

Trattamento cronico a lungo termine

Poiché i dati sull'uso cronico del sevelamer per oltre un anno non sono ancora disponibili, non è possibile escludere l'assorbimento e l'accumulo potenziali di sevelamer durante il trattamento a lungo termine (vedere paragrafo 5.2).

Iperparatiroidismo

Renagel da solo non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, somministrare Renagel come terapia combinata associando integratori del calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per abbassare i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Cloruro nel siero

Il livello del cloruro nel siero può aumentare durante la terapia con Renagel poiché il cloruro può essere scambiato con il fosforo nel lume intestinale. Benché non sia stato osservato alcun aumento clinicamente significativo del livello del cloruro sierico, tale livello dovrà essere monitorato come di consueto per il follow-up di pazienti dializzati. Un grammo di Renagel contiene circa 180 mg (5,1 mEq) di cloruro.

Patologie infiammatorie gastrointestinali

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Non sono stati effettuati studi di interazione nei pazienti dializzati.

Ciprofloxacina

In studi di interazione effettuati su volontari sani, sevelamer cloridrato ha ridotto la biodisponibilità di ciprofloxacina di circa il 50%, nell'ambito di uno studio monodose. Di conseguenza, Renagel non deve essere assunto simultaneamente a ciprofloxacina.

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

I pazienti che assumono medicinali antiaritmici per il controllo delle aritmie e medicinali anticonvulsivanti per il controllo di disordini convulsivi sono stati esclusi dagli studi clinici. Procedere con cautela al momento di prescrivere sevelamer cloridrato ai pazienti che assumono anche questi medicinali.

Levotiroxina

Durante l'esperienza post-marketing sono stati riportati casi molti rari di aumento dei livelli di ormone tireotropo (TSH) in pazienti trattati contemporaneamente con sevelamer cloridrato e levotiroxina. Pertanto si consiglia un monitoraggio più attento dei livelli di TSH nei pazienti che assumono entrambi i medicinali.

Ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus in pazienti trapiantati

Nei pazienti sottoposti a trapianto e con somministrazione concomitante di sevelamer cloridrato sono stati riferiti ridotti livelli di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus senza alcuna conseguenza clinica (per esempio il rigetto del trapianto). Non essendo possibile escludere la possibilità di un'interazione dovrebbe essere effettuato un attento monitoraggio dei livelli ematici di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus durante l'uso dell'associazione e dopo la sua sospensione.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

In studi di interazione condotti su volontari sani, Renegel non ha avuto alcun effetto sulla biodisponibilità di digossina, warfarin, enalapril o metoprololo.

Inibitori di pompa protonica

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

Biodisponibilità

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di sevelamer cloridrato non è stata stabilita nel caso di donne in gravidanza. Negli studi sugli animali non sono state trovate prove di tossicità embrionale o fetale indotta da sevelamer. Renegel deve essere somministrato durante la gravidanza solo se strettamente necessario e solo dopo un'attenta analisi del rapporto beneficio/rischio sia per la madre sia per il feto (Vedere paragrafo 5.3.).

Allattamento

La sicurezza di sevelamer cloridrato non è stata accertata nelle donne in allattamento. Renegel deve essere somministrato durante l'allattamento solo se strettamente necessario e solo dopo un'attenta analisi del rapporto beneficio/rischio sia per la madre sia per il neonato (Vedere paragrafo 5.3.).

Fertilità

Non esistono dati sull'effetto di sevelamer sulla fertilità nell'uomo. Studi condotti su animali hanno mostrato che sevelamer non altera la fertilità di ratti maschi e femmine a esposizioni equivalenti alla dose umana pari al doppio della massima dose della sperimentazione clinica (13 g/die), in base al confronto di relativa area di superficie corporea.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse che si sono verificate più di frequente ($\geq 5\%$ dei pazienti) riguardavano tutte disturbi della classe sistemica organica “alterazioni dell’apparato gastrointestinale”.

Tabella delle reazioni avverse

Studi a disegno in parallelo sono stati effettuati su 244 pazienti emodializzati con una durata del trattamento fino a 54 settimane e su 97 pazienti sottoposti a dialisi peritoneale con una durata del trattamento di 12 settimane.

Le reazioni avverse emerse da questi studi (299 pazienti), dagli studi clinici non controllati (384 pazienti), e che sono state spontaneamente riportate dall’esperienza di post marketing, sono elencate in ordine di frequenza nella tabella sottostante. A seconda della frequenza di riferimento gli effetti sono classificati come molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rari ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Molto rari	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Acidosi, aumento dei livelli sierici di cloruri		
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore all’addome superiore, stitichezza			Dolore addominale, ostruzione intestinale, ileo/subileo, diverticolite e perforazione intestinale ¹ , emorragia gastrointestinale ^{*1} , ulcerazione intestinale ^{*1} , necrosi gastrointestinale ^{*1} , colite ^{*1} , massa intestinale ^{*1}
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					Prurito, rash
Esami diagnostici					Deposito di cristalli nell’intestino ^{*1}

*esperienza post-marketing

¹ Vedi Avvertenze nel paragrafo 4.4 – Patologie infiammatorie gastrointestinali

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sono stati somministrati a volontari sani fino a 14 grammi di Renagel, equivalenti a trentacinque compresse da 400 mg al giorno per otto giorni, senza l'insorgenza di alcun effetto indesiderato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Trattamento dell'iperfosfatemia. Codice ATC: V03AE02.

Renagel contiene sevelamer, poli(allilamina idrocloruro), un polimero non assorbibile, chelante del fosfato, privo di metallo o calcio. Esso contiene ammine multiple separate attraverso un carbonio dalla struttura centrale del polimero. Le ammine in questione diventano parzialmente protonate nell'intestino ed interagiscono con le molecole di fosfato tramite legame ionico ed ad idrogeno. Grazie alla sua azione chelante del fosfato nel tratto gastrointestinale, il sevelamer riduce la concentrazione di fosfato nel siero.

Negli studi clinici il sevelamer si è dimostrato efficace nel ridurre il fosfato nel siero in pazienti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

Il sevelamer riduce l'incidenza di episodi di ipercalcemia, rispetto ai pazienti cui sono somministrati chelanti del fosfato a base di calcio, probabilmente perché il prodotto stesso non contiene calcio. Si è dimostrato il mantenimento degli effetti su fosfato e calcio per tutta la durata di uno studio con follow-up di un anno.

Studi condotti su modelli sperimentali animali hanno rilevato che il sevelamer lega gli acidi biliari *in vitro* ed *in vivo*. Il legame degli acidi biliari da parte di resine a scambio ionico è un metodo che si è dimostrato efficace nel ridurre il livello di colesterolo nel sangue. In studi clinici il colesterolo totale e il colesterolo LDL medi sono scesi del 15-31%. Questo effetto è stato osservato dopo due settimane e viene mantenuto con il trattamento a lungo termine. I trigliceridi, il colesterolo HDL e l'albumina non hanno subito variazioni.

In studi clinici su pazienti emodializzati, il sevelamer da solo non ha avuto un effetto costante e clinicamente significativo sui livelli sierici di ormone paratiroideo intatto (iPTH). Tuttavia, nello studio di 12 settimane su pazienti sottoposti a dialisi peritoneale sono state riscontrate riduzioni di iPTH simili a quelle per i pazienti che ricevevano calcio acetato. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, somministrare Renagel come terapia combinata associando integratori del calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, al fine di abbassare i livelli di iPTH.

In uno studio clinico della durata di un anno, Renagel non ha dimostrato effetti avversi sul turnover osseo o sulla mineralizzazione rispetto al calcio carbonato.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Secondo uno studio farmacocinetico monodose, condotto su volontari sani, Renagel non è assorbito dal tratto gastrointestinale. Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi pre-clinici su ratti e cani, Renagel, ad una dose 10 volte superiore rispetto alla dose massima umana, ha ridotto l'assorbimento delle vitamine liposolubili D, E e K e dell'acido folico.

In uno studio sui ratti è stato rilevato un aumento del rame sierico con la somministrazione di sevelamer a dosi 15-30 volte superiori alla dose usata nell'uomo. Ciò non è stato tuttavia confermato in uno studio sui cani e negli studi clinici.

Attualmente non sono disponibili dati formali sulla carcinogenicità. Tuttavia, studi *in vitro* e *in vivo* hanno indicato che Renagel non ha potenziale genotossico. Inoltre, il prodotto medicinale non viene assorbito nel tratto gastrointestinale.

Gli studi sulla riproduzione non hanno evidenziato alcun legame tra sevelamer ed embriofetaleità, fetotossicità o teratogenesi ai dosaggi testati (fino a 1 g/kg/giorno nei conigli e fino a 4,5 g/kg/giorno nei ratti).

Sono stati osservati deficit dell'ossificazione scheletrica in varie localizzazioni nei feti di ratti femmina cui è stata somministrata una dose pari ad 8-20 volte la dose massima umana di 200 mg/kg. Gli effetti potrebbero essere legati alla deplezione della vitamina D e/o della vitamina K a queste alte dosi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa:

Silice anidra colloidale

Acido stearico

Rivestimento del film:

Ipromellosa (E464)

Monogliceridi diacetilati

Inchiostro di stampa:

Ossido di ferro nero (E172)

Glicole propilenico

Ipromellosa (E464)

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di HDPE, dotati di una chiusura di sicurezza per bambini in polipropilene e di un sigillo di protezione in alluminio.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

1 flacone da 360 compresse rivestite con film

multiconfezione contenente 720 compresse rivestite con film (2 flaconi da 360 compresse)

multiconfezione contenente 1080 compresse rivestite con film (3 flaconi da 360 compresse)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/99/123/005 1 flacone di 360 compresse rivestite con film

EU/1/99/123/006 multiconfezione contenente 720 compresse rivestite con film (2 flaconi da 360 compresse)

EU/1/99/123/007 multiconfezione contenente 1080 compresse rivestite con film (3 flaconi da 360 compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 gennaio 2000

Data dell'ultimo rinnovo: 28 gennaio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Renagel 800 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ciascuna compressa contiene 800 mg di sevelamer cloridrato.
Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film
Il codice Renagel 800 è impresso su un lato delle compresse biancastre, di forma ovale.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Renagel è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale. Renagel potrebbe essere usato nel contesto di un approccio multiterapeutico che potrebbe includere integratori del calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale

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

Livello del fosfato sierico in pazienti che non assumono chelanti del fosfato	Dose giornaliera totale di Renagel da assumere con 3 pasti al giorno
1,76 – 2,42 mmol/L (5,5-7,5 mg/dl)	1 compressa, 3 volte al giorno
> 2,42 mmol/L (> 7,5 mg/dl)	2 compresse, 3 volte al giorno

Per pazienti che hanno assunto in precedenza leganti del fosfato, la somministrazione di Renagel deve avvenire con titolazioni incrementali di un grammo, monitorando i livelli di fosfatemia al fine di garantire il raggiungimento di dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

I livelli del fosfato sierico devono essere monitorati attentamente, e il dosaggio di sevelamer cloridrato deve essere titolato con incrementi di 0,8 g tre volte al giorno (2,4 g/giorno), al fine di diminuire tali livelli ad un valore uguale od inferiore a 1,76 mmol/L (5,5 mg/dl). Il livello di fosfato sierico deve essere controllato ogni 2-3 settimane, fino ad ottenere un valore stabile, ed in seguito ad intervalli regolari.

Il dosaggio può variare da 1 a 5 compresse da 800 mg per pasto. In uno studio clinico della durata di un anno, nella fase cronica si è usata una dose media giornaliera effettiva di 7 grammi di sevelamer.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di questo prodotto nei pazienti di età inferiore a 18 anni non sono state accertate.

Compromissione renale

La sicurezza e l'efficacia di questo prodotto nei pazienti predializzati non sono state accertate.

Modo di somministrazione

Per uso orale

I pazienti devono assumere Renagel durante i pasti ed osservare la dieta prescritta. Ingerire le compresse intere. Non frantumare, masticare o rompere in pezzi prima della somministrazione.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al sevelamer o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ipofosfatemia.
- Occlusione intestinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

L'efficacia e la sicurezza di Renagel non sono state studiate in pazienti con:

- disturbi della deglutizione
- sindrome del colon irritabile in fase attiva
- disturbi della motilità gastrointestinale, compresi gastroparesi non trattata o grave, diverticolosi e rallentato svuotamento gastrico anormalità od irregolarità dell'alvo
- pazienti che hanno subito un'estesa chirurgia gastrointestinale.

Pertanto è necessario somministrare Renagel con cautela a questi pazienti.

Occlusione intestinale e ileo/subileo

In rarissimi casi si sono osservati occlusione intestinale e ileo/subileo nei pazienti in trattamento con sevelamer cloridrato. La stipsi potrebbe rappresentare un prodromo. Durante il trattamento con sevelamer cloridrato, controllare attentamente i pazienti che soffrono di stipsi. Rivalutare il trattamento con Renagel nei pazienti che sviluppano stipsi severa o altri sintomi gastrointestinali di grave entità.

Vitamine liposolubili

A seconda della dieta, e della natura dell'insufficienza renale terminale, i pazienti dializzati potrebbero manifestare una carenza delle vitamine A, D, E e K. Non è possibile escludere la capacità di legame di Renagel alle vitamine liposolubili contenute negli alimenti ingeriti. Pertanto nei pazienti che non assumono queste vitamine si consiglia di controllare i livelli delle vitamine A, D ed E, e di valutare il livello di vitamina K mediante la misurazione del tempo di tromboplastina, somministrando un supplemento di tali vitamine se necessario. Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale si raccomanda un ulteriore monitoraggio di vitamine e acido folico, poiché nello studio clinico non sono stati misurati i livelli delle vitamine A, D, E e K in questi pazienti.

Carenza di folato

Non vi sono attualmente dati sufficienti per escludere la possibilità della carenza di folato durante una terapia a lungo termine a base di Renagel.

Ipocalcemia/ipercalcemia

Nei pazienti con insufficienza renale si potrebbero sviluppare ipocalcemia o ipercalcemia. Renagel non contiene calcio. Monitorare i livelli del calcio sierico come consueto per il follow-up di pazienti dializzati. In caso di ipocalcemia, somministrare calcio elementare come integratore.

Acidosi metabolica

I pazienti affetti da CKD sono predisposti a sviluppare acidosi metabolica. È stato riferito un peggioramento dell'acidosi dopo il passaggio da altri leganti del fosfato a sevelamer in vari studi in cui si osservavano livelli inferiori di bicarbonato nei pazienti trattati con sevelamer rispetto a quelli trattati con leganti a base di calcio. Si raccomanda pertanto un monitoraggio attento dei livelli di bicarbonato sierico.

Peritonite

I pazienti dializzati sono soggetti a taluni rischi di infezione insiti nella specifica modalità di dialisi. La peritonite è una complicanza nota nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale (DP), e in uno studio clinico con Renagel sono stati riferiti alcuni casi di peritonite. Pertanto, i pazienti che ricevono DP devono essere seguiti attentamente, a garanzia dell'uso affidabile di una corretta tecnica asettica, con tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

Difficoltà di deglutizione e soffocamento

Sono state riportate raramente difficoltà di deglutizione delle compresse di Renagel. Molti di questi casi riguardavano pazienti con condizioni di comorbidità, tra cui disturbi della deglutizione o anomalie gastroesofagee. Pertanto si deve usare cautela quando Renagel viene somministrato a pazienti con disfagia.

Ipotiroidismo

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

Trattamento cronico a lungo termine

Poiché i dati sull'uso cronico del sevelamer per oltre un anno non sono ancora disponibili, non è possibile escludere l'assorbimento e l'accumulo potenziali di sevelamer durante il trattamento a lungo termine (vedere paragrafo 5.2).

Iperparatiroidismo

Renagel da solo non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, somministrare Renagel come terapia combinata associando integratori del calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per abbassare i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Cloruro nel siero

Il livello del cloruro nel siero può aumentare durante la terapia con Renagel poiché il cloruro può essere scambiato con il fosforo nel lume intestinale. Benché non sia stato osservato alcun aumento clinicamente significativo del livello del cloruro sierico, tale livello dovrà essere monitorato come di consueto per il follow-up di pazienti dializzati. Un grammo di Renagel contiene circa 180 mg (5,1 mEq) di cloruro.

Patologie infiammatorie gastrointestinali

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Non sono stati effettuati studi di interazione nei pazienti dializzati.

Ciprofloxacina

In studi di interazione effettuati su volontari sani, sevelamer cloridrato ha ridotto la biodisponibilità di ciprofloxacina di circa il 50%, nell'ambito di uno studio monodose. Di conseguenza, Renagel non deve essere assunto simultaneamente a ciprofloxacina.

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

I pazienti che assumono medicinali antiaritmici per il controllo delle aritmie e medicinali anticonvulsivanti per il controllo di disordini convulsivi sono stati esclusi dagli studi clinici. Procedere con cautela al momento di prescrivere sevelamer cloridrato ai pazienti che assumono anche questi medicinali.

Levotiroxina

Durante l'esperienza post-immissione in commercio sono stati riportati casi molti rari di aumento dei livelli di ormone tireotropo (TSH) in pazienti trattati contemporaneamente con sevelamer cloridrato e levotiroxina. Pertanto si consiglia un monitoraggio più attento dei livelli di TSH nei pazienti che assumono entrambi i medicinali.

Ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus in pazienti trapiantati

Nei pazienti sottoposti a trapianto e con somministrazione concomitante di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus sono stati riferiti ridotti livelli di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus senza alcuna conseguenza clinica (per esempio il rigetto del trapianto). Non essendo possibile escludere la possibilità di un'interazione dovrebbe essere effettuato un attento monitoraggio dei livelli ematici di ciclosporina, micofenolato mofetil e tacrolimus durante l'uso dell'associazione e dopo la sua sospensione.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

In studi di interazione condotti su volontari sani, Renagel non ha avuto alcun effetto sulla biodisponibilità di digossina, warfarin, enalapril o metoprololo.

Inibitori di pompa protonica

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

Biodisponibilità

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

La sicurezza di sevelamer cloridrato non è stata stabilita nel caso di donne in gravidanza. Negli studi sugli animali non sono state trovate prove di tossicità embrionale o fetale indotta da sevelamer. Renagel deve essere somministrato durante la gravidanza solo se strettamente necessario e solo dopo un'attenta analisi del rapporto beneficio/rischio sia per la madre sia per il feto (Vedere paragrafo 5.3.).

Allattamento

La sicurezza di sevelamer cloridrato non è stata accertata nelle donne in allattamento. Renagel deve essere somministrato durante l'allattamento solo se strettamente necessario e solo dopo un'attenta analisi del rapporto beneficio/rischio sia per la madre sia per il neonato (Vedere paragrafo 5.3.).

Fertilità

Non esistono dati sull'effetto di sevelamer sulla fertilità nell'uomo. Studi condotti su animali hanno mostrato che sevelamer non altera la fertilità di ratti maschi e femmine a esposizioni equivalenti alla dose umana pari al doppio della massima dose della sperimentazione clinica (13 g/die), in base al confronto di relativa area di superficie corporea.

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse che si sono verificate più di frequente ($\geq 5\%$ dei pazienti) riguardavano tutti i disturbi della classe sistemica organica "alterazioni dell'apparato gastrointestinale".

Tabella delle reazioni avverse

Studi a disegno parallelo sono stati effettuati in parallelo su 244 pazienti emodializzati con una durata del trattamento fino a 54 settimane e su 97 pazienti sottoposti a dialisi peritoneale con una durata del trattamento di 12 settimane.

Le reazioni avverse emerse da questi studi (299 pazienti), dagli studi clinici non controllati (384 pazienti) e che sono state spontaneamente riportate dall'esperienza post-marketing, sono elencate in ordine di frequenza nella tabella sottostante. A seconda della frequenza di riferimento gli effetti sono classificati come molto comuni ($\geq 1/10$), comuni ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comuni ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rari ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto rari ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi	Molto comuni	Comuni	Non comuni	Molto rari	Non nota
Disturbi del sistema immunitario				Ipersensibilità*	
Disturbi del metabolismo e della nutrizione			Acidosi, aumento dei livelli sierici di cloruri		
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito	Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore all'addome superiore, stitichezza			Dolore addominale, ostruzione intestinale, ileo/subileo, diverticolite e perforazione intestinale ¹ , emorragia gastrointestinale ¹ , ulcera intestinale ¹ , necrosi gastrointestinale ¹ , colite ¹ , massa intestinale ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo					Prurito, rash
Esami diagnostici					Deposito di cristalli nell'intestino ¹

*esperienza post-marketing

¹ Vedi Avvertenze nel paragrafo 4.4 – Patologie infiammatorie gastrointestinali

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sono stati somministrati a volontari sani fino a 14 grammi di Renagel, equivalenti a diciassette compresse da 800 mg al giorno per otto giorni, senza l'insorgenza di alcun effetto indesiderato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Trattamento dell'iperfosfatemia. Codice ATC: V03AE02.

Renagel contiene sevelamer, poli(allilamina idrocloruro), un polimero non assorbibile, chelante del fosfato, privo di metallo o calcio. Esso contiene ammine multiple separate attraverso un carbonio dalla struttura centrale del polimero. Le ammine in questione diventano parzialmente protonate nell'intestino ed interagiscono con le molecole di fosfato tramite legame ionico ed ad idrogeno. Grazie alla sua azione chelante del fosfato nel tratto gastrointestinale, il sevelamer riduce la concentrazione di fosfato nel siero.

Negli studi clinici il sevelamer si è dimostrato efficace nel ridurre il fosfato nel siero in pazienti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

Il sevelamer riduce l'incidenza di episodi di ipercalcemia, rispetto ai pazienti cui sono somministrati chelanti del fosfato a base di calcio, probabilmente perché il prodotto stesso non contiene calcio. Si è dimostrato il mantenimento degli effetti su fosfato e calcio per tutta la durata di uno studio con follow-up di un anno.

Studi condotti su modelli sperimentali animali hanno rilevato che il sevelamer lega gli acidi biliari *in vitro* ed *in vivo*. Il legame degli acidi biliari da parte di resine a scambio ionico è un metodo che si è dimostrato efficace nel ridurre il livello di colesterolo nel sangue. In studi clinici il colesterolo totale e il colesterolo LDL medi sono scesi del 15-31%. Questo effetto è stato osservato dopo due settimane e viene mantenuto con il trattamento a lungo termine. I trigliceridi, il colesterolo HDL e l'albumina non hanno subito variazioni.

In studi clinici su pazienti emodializzati, il sevelamer da solo non ha avuto un effetto costante e clinicamente significativo sui livelli sierici di ormone paratiroideo intatto (iPTH). Tuttavia, nello studio di 12 settimane su pazienti sottoposti a dialisi peritoneale sono state riscontrate riduzioni di iPTH simili a quelle per i pazienti che ricevevano calcio acetato. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, somministrare Renagel come terapia combinata associando integratori del calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, al fine di abbassare i livelli di iPTH.

In uno studio clinico della durata di un anno, Renagel non ha dimostrato effetti avversi sul turnover osseo o sulla mineralizzazione rispetto al calcio carbonato. .

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Secondo uno studio farmacocinetico monodose, condotto su volontari sani, Renagel non è assorbito dal tratto gastrointestinale. Non sono stati condotti studi di farmacocinetica in pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafo 4.4).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

In studi pre-clinici su ratti e cani, Renagel, ad una dose 10 volte superiore rispetto alla dose massima umana, ha ridotto l'assorbimento delle vitamine liposolubili D, E e K e dell'acido folico.

In uno studio sui ratti è stato rilevato un aumento del rame sierico con la somministrazione di sevelamer a dosi 15-30 volte superiori alla dose usata nell'uomo. Ciò non è stato tuttavia confermato in uno studio sui cani e negli studi clinici.

Attualmente non sono disponibili dati formali sulla carcinogenicità. Tuttavia, studi *in vitro* e *in vivo* hanno indicato che Renagel non ha potenziale genotossico. Inoltre, il prodotto medicinale non viene assorbito nel tratto gastrointestinale.

Gli studi sulla riproduzione non hanno evidenziato alcun legame tra sevelamer ed embrioletalità, fetotossicità o teratogenesi ai dosaggi testati (fino a 1 g/kg/giorno nei conigli e fino a 4,5 g/kg/giorno nei ratti).

Sono stati osservati deficit dell'ossificazione scheletrica in varie localizzazioni nei feti di ratti femmina cui è stata somministrata una dose pari ad 8-20 volte la dose massima umana di 200 mg/kg. Gli effetti potrebbero essere legati alla deplezione della vitamina D e/o della vitamina K a queste alte dosi.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa:

Silice anidra colloidale
Acido stearico

Rivestimento del film:

Ipromellosa (E464)
Monogliceridi diacetilati

Inchiostro di stampa:

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Non conservare a temperatura superiore ai 25°C.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di HDPE, dotati di una chiusura di sicurezza per bambini in polipropilene e di un sigillo di protezione in alluminio.

Sono disponibili le seguenti confezioni:

1 flacone di 100 compresse rivestite con film

1 flacone di 180 compresse rivestite con film

multiconfezione contenente 180 compresse rivestite con film (6 flaconi da 30 compresse)

multiconfezione contenente 360 compresse rivestite con film (2 flaconi da 180 compresse)

multiconfezione contenente 540 compresse rivestite con film (3 flaconi da 180 compresse)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/99/123/008 1 flacone di 180 compresse rivestite con film

EU/1/99/123/009 multiconfezione contenente 360 compresse rivestite con film (2 flaconi da 180 compresse)

EU/1/99/123/010 multiconfezione contenente 540 compresse rivestite con film (3 flaconi da 180 compresse)

EU/1/99/123/011 1 flacone di 100 compresse rivestite con film

EU/1/99/123/012 1 flacone di 180 compresse rivestite con film senza imballaggio esterno

EU/1/99/123/013 multiconfezione contenente 180 compresse rivestite con film (6 flaconi da 30 compresse)

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/ RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 28 gennaio 2000

Data del rinnovo più recente: 28 gennaio 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Genzyme Ireland Limited, IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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

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