

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Renvela 800 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 800 mg di sevelamer carbonato.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Comprese ovali di colore da bianco a biancastro, con inciso "RV800" su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

Renvela è inoltre indicato nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con malattia renale cronica (CKD) non sottoposti a dialisi, con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/L.

Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale

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

Livello di fosforo sierico nei pazienti	Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato, da assumere con 3 pasti al giorno
1,78 – 2,42 mmol/L (5,5 – 7,5 mg/dL)	2,4 g*
> 2,42 mmol/L (> 7,5 mg/dL)	4,8 g*

*Più successiva titolazione, vedere paragrafo "Titolazione e mantenimento"

Per pazienti che hanno precedentemente assunto chelanti del fosfato (sevelamer cloridrato o a base di calcio), la somministrazione di Renvela deve avvenire grammo per grammo, con monitoraggio dei livelli sierici di fosfatemia, al fine di assicurare dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

Si devono monitorare i livelli sierici di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi di 0,8 g tre volte al giorno (2,4 g/giorno), ogni 2-4 settimane, fino a raggiungere un livello accettabile di fosforo sierico, con successivo regolare monitoraggio.

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

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

Popolazioni particolari

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento di dosaggio negli anziani.

Insufficienza epatica

Non sono stati effettuati studi in pazienti con insufficienza epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state stabilite nei bambini di età inferiore a 6 anni o nei bambini con BSA inferiore a 0,75 m². Non ci sono dati disponibili.

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

Per i pazienti pediatrici è necessario somministrare la sospensione orale, poiché le formulazioni in compresse non sono adatte a questa popolazione.

Modo di somministrazione

Uso orale.

Le compresse devono essere ingerite intere e non devono essere schiacciate, masticate o spezzettate prima della somministrazione. Renvela deve essere assunto con il cibo e non a stomaco vuoto.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Iposfatemia
- Occlusione intestinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

Occlusione intestinale e ileo/subileo

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

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

Vitamine liposolubili e carenza di folati

I pazienti affetti da CKD, possono manifestare bassi livelli di vitamine liposolubili A, D, E e K, a seconda della dieta e della gravità della patologia. Non è possibile escludere che sevelamer carbonato possa legarsi alle vitamine liposolubili contenute negli alimenti ingeriti. Nei pazienti che assumono sevelamer ma nessun integratore vitaminico, si devono valutare, a intervalli regolari, i livelli sierici di vitamina A, D, E e K. In caso di necessità, si raccomanda di somministrare integratori vitaminici. Per i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi, sono raccomandati integratori di vitamina D (circa 400 UI di vitamina D nativa al giorno), che può essere parte di un preparato multivitaminico da assumere lontano dalla dose di sevelamer carbonato. Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, è raccomandato un monitoraggio supplementare di vitamine liposolubili e di acido folico, poiché in uno studio clinico su questi pazienti i livelli di vitamina A, D, E e K non sono stati misurati.

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

Ipocalcemia/ipercalcemia

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

Acidosi metabolica

I pazienti con CKD sono predisposti all'acidosi metabolica. Nell'ambito della buona pratica clinica, si raccomanda, pertanto, il monitoraggio dei livelli di bicarbonato sierico.

Peritonite

I pazienti dializzati sono soggetti a taluni rischi di infezione, insiti nella specifica modalità di dialisi. La peritonite è una complicanza nota nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale e in uno studio clinico con sevelamer cloridrato è stato osservato un maggior numero di casi di peritonite nel gruppo di sevelamer, rispetto al gruppo di controllo. I pazienti che ricevono dialisi peritoneale devono essere strettamente monitorati, a garanzia dell'uso di una corretta tecnica asettica e della tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

Difficoltà di deglutizione e soffocamento

Sono state riportate, raramente, difficoltà di deglutizione delle compresse di Renvela. Molti di questi casi riguardavano pazienti con condizioni di comorbidità, tra cui disturbi della deglutizione o anomalie esofagee. La corretta capacità di deglutizione deve essere attentamente monitorata in pazienti con condizioni di comorbidità. Per i pazienti con anamnesi di difficoltà di deglutizione, si deve utilizzare sevelamer carbonato in polvere.

Ipotiroidismo

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

Iperparatiroidismo

Sevelamer carbonato non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, sevelamer carbonato deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli di ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Patologie infiammatorie gastrointestinali

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

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Nei pazienti dializzati non sono stati effettuati studi di interazione.

Ciprofloxacina

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

Ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus, in pazienti trapiantati

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

Levotiroxina

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

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

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

Inibitori di pompa protonica

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

Biodisponibilità

Sevelamer carbonato non è una sostanza che viene assorbita e può modificare la biodisponibilità di altri medicinali. Al momento di somministrare qualunque medicinale, laddove un'eventuale riduzione della biodisponibilità possa avere un effetto clinicamente significativo sulla sicurezza o sull'efficacia, il medicinale deve essere somministrato almeno un'ora prima o almeno tre ore dopo l'assunzione di sevelamer carbonato. In alternativa, il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

Negli studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non ha avuto effetti sulla biodisponibilità di digossina, warfarin, enalapril o metoprololo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sevelamer in donne in gravidanza non ci sono o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva con la somministrazione di sevelamer a dosi elevate nei ratti (vedere paragrafo 5.3). È stato inoltre dimostrato che sevelamer riduce l'assorbimento di numerose vitamine, compreso l'acido folico (vedere paragrafi 4.4 e 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Sevelamer carbonato deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta analisi del rapporto beneficio/rischio, sia per la madre che per il feto.

Allattamento

Non è noto se sevelamer/metaboliti siano escreti nel latte materno umano. Il fatto che sevelamer non venga assorbito rende improbabile la sua escrezione nel latte materno. La decisione di proseguire/interrompere l'allattamento o proseguire/interrompere la terapia con sevelamer carbonato, deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con sevelamer carbonato per la donna.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 5\%$ dei pazienti), secondo la classificazione per sistemi e organi, rientrano tutte nella classe delle patologie gastrointestinali. Gran parte di tali reazioni avverse è stata di intensità da lieve a moderata.

Tabella contenente la lista delle reazioni avverse

La sicurezza di sevelamer (sia come sali di carbonato, che come cloridrato), è stata esaminata in numerosi studi clinici, su un totale di 969 pazienti sottoposti ad emodialisi, con trattamenti della durata di 4 – 50 settimane (724 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 245 con sevelamer carbonato), 97 pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, con trattamento della durata di 12 settimane (tutti trattati con sevelamer cloridrato) e 128 pazienti con CKD, non dializzati, in trattamento per 8 – 12 settimane (79 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 49 con sevelamer carbonato).

Le reazioni avverse, che si sono manifestate durante gli studi clinici o che sono state spontaneamente segnalate successivamente alla immissione in commercio, sono elencate, per frequenza, nella tabella che segue. La frequenza delle segnalazioni è classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comuni	Comuni	Molto rari	Non noti
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore addominale alto, stipsi	Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore addominale		Ostruzione intestinale, ileo/subileo, perforazione intestinale ¹ , emorragia gastrointestinale ^{*1} , ulcera intestinale ^{*1} , necrosi gastrointestinale ^{*1} , colite ^{*1} , massa intestinale ^{*1}
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Prurito, eruzione cutanea
Esami diagnostici				Deposito intestinale di cristalli ^{*1}

*esperienza successiva alla immissione in commercio

¹ Vedi Avvertenze nel paragrafo 4.4 – Patologie infiammatorie gastrointestinali

Popolazione pediatrica

In generale, per bambini e adolescenti (6-18 anni), il profilo di sicurezza è simile a quello degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, è stato somministrato a volontari sani, a dosi fino a 14 grammi/giorno per otto giorni, senza la manifestazione di reazioni avverse. Nei pazienti con CKD, la dose media giornaliera massima studiata, era di 14,4 grammi di sevelamer carbonato, in una singola dose giornaliera.

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

Un appropriato trattamento sintomatico deve essere fornito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Legando il fosfato nel tratto intestinale e riducendone l'assorbimento, sevelamer riduce la concentrazione sierica di fosforo. Durante la somministrazione di chelanti del fosfato, è sempre necessario un regolare monitoraggio dei livelli di fosfatemia.

Efficacia e sicurezza clinica

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

Il primo studio, su 79 pazienti emodializzati, trattati nell'arco di due periodi di terapia randomizzata di 8 settimane (con medie tempo-ponderate di valori medi di fosfato sierico pari a $1,5 \pm 0,3$ mmol/L, sia per sevelamer carbonato che per sevelamer cloridrato), ha dimostrato che l'assunzione di sevelamer carbonato tre volte/die, era equivalente a sevelamer cloridrato compresse tre volte/die. Il secondo studio condotto su 31 pazienti emodializzati, affetti da iperfosfatemia (definita come livelli sierici di fosfato $\geq 1,78$ mmol/L), nell'arco di due periodi di trattamenti randomizzati di 4 settimane (con medie tempo-ponderate di valori medi fosfato sierico pari a $1,6 \pm 0,5$ mmol/L per sevelamer carbonato polvere e $1,7 \pm 0,4$ mmol/L per sevelamer cloridrato compresse), ha dimostrato equivalenza fra sevelamer carbonato polvere, somministrato tre volte al giorno, e sevelamer cloridrato compresse somministrato tre volte al giorno.

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

In modelli animali, *in vitro* e *in vivo*, è stato dimostrato il legame di sevelamer agli acidi biliari. Per ridurre il colesterolo ematico, il legame degli acidi biliari mediante resine a scambio ionico è un metodo comprovato. In studi clinici su sevelamer, sia il colesterolo medio totale che il colesterolo-LDL, sono calati del 15-39%. La riduzione del colesterolo è stata osservata dopo 2 settimane di trattamento ed è stata mantenuta con il trattamento a lungo termine. In seguito al trattamento con sevelamer, trigliceridi, colesterolo HDL e albumina non hanno subito variazioni.

Poiché sevelamer lega gli acidi biliari, potrebbe interferire con l'assorbimento di vitamine liposolubili come la vitamine A, D, E e K.

Sevelamer non contiene calcio e riduce l'incidenza degli episodi di ipercalcemia, rispetto ai pazienti che assumono solo chelanti del fosfato a base di calcio. Per tutta la durata di uno studio, con follow-up di un

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

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici iperfosfatemici, con CKD, la sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato è stata valutata in uno studio multicentrico, con un periodo di 2 settimane, a dose fissa (FDP), randomizzato, controllato con placebo, seguito da un periodo di 6 mesi a braccio singolo, in aperto, a dose titolata (DTP). Sono stati randomizzati per lo studio, un totale di 101 pazienti (di età compresa, tra 6 e 18 anni, con un intervallo di BSA da 0,8 m² a 2,4 m²). Durante il periodo FDP di 2 settimane, 49 pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato e 51 hanno ricevuto placebo. Successivamente, tutti i pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato per il periodo DTP di 26 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario (*endpoint primario*), cioè sevelamer carbonato ha ridotto il fosforo sierico con una differenza media LS di -0,90 mg/dL, rispetto al placebo, ed obiettivi secondari (*endpoint secondari*) di efficacia. Nei pazienti pediatrici con iperfosfemia secondaria da CKD, durante un FDP di 2 settimane, sevelamer carbonato ha significativamente ridotto i livelli di fosforo sierico, rispetto al placebo. La risposta al trattamento è stata mantenuta nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto sevelamer carbonato, durante il periodo DTP di 6 mesi, in aperto. Alla fine del trattamento, il 27% dei pazienti pediatrici ha raggiunto il livello di fosforo sierico appropriato per la loro età. Questi valori sono stati del 23% e del 15%, rispettivamente, nel sottogruppo di pazienti in emodialisi e in dialisi peritoneale. Durante il periodo FDP di 2 settimane, la risposta al trattamento non è stata influenzata dalla BSA, mentre, al contrario, nessuna risposta al trattamento è stata osservata nei pazienti pediatrici con livelli di fosforo definiti < 7,0 mg/dL. La maggior parte degli eventi avversi, riportati come correlati o possibilmente correlati a sevelamer carbonato, erano di natura gastrointestinale. Con l'uso del sevelamer carbonato durante lo studio, non sono stati identificati nuovi rischi o segnali di sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su sevelamer carbonato. Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non è assorbito dal tratto gastrointestinale, come confermato da uno studio di assorbimento condotto su volontari sani.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

In un test citogenetico *in vitro*, con attivazione metabolica, su mammiferi, sevelamer cloridrato ha causato un aumento statisticamente significativo del numero di aberrazioni cromosomiche strutturali. Sevelamer cloridrato non si è rivelato mutageno nel saggio di mutazione batterica di Ames.

Nei ratti e nei cani, sevelamer ha ridotto l'assorbimento delle vitamine liposolubili D, E e K (fattori di coagulazione) e dell'acido folico.

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

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

Nei ratti, sevelamer cloridrato non ha compromesso la fertilità maschile o femminile, all'interno di uno studio di somministrazione con la dieta, nel quale le femmine sono state trattate da 14 giorni prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, e i maschi per 28 giorni prima dell'accoppiamento. La dose massima in questo particolare studio era 4,5 g/kg/die (dose equivalente a quella doppia umana massima di 13 g/die, utilizzata negli studi clinici, sulla base del confronto dell'area di BSA relativa).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Compresa:

Cellulosa microcristallina
Sodio cloruro
Zinco stearato

Rivestimento con film:

Ipromellosa (E464)
Monogliceridi diacetilati

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di HDPE dotati di tappo in polipropilene e di una chiusura a induzione.

Ogni flacone contiene 30 compresse o 180 compresse.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

EU/1/09/521/001
EU/1/09/521/002
EU/1/09/521/003

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 2009
Data del rinnovo più recente: 20 febbraio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Renvela 0,8 g polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 0,8 g di sevelamer carbonato.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 8,42 mg di propilene glicole alginato (E405) per bustina di 0.8g

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere di colore giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

Renvela è inoltre indicato nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con malattia renale cronica (CDK), non sottoposti a dialisi, con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/L.

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti pediatrici (> 6 anni di età e superficie corporea (BSA) $> 0,75$ m²) con malattia renale cronica.

Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi Vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale

Adulti

La dose iniziale di sevelamer carbonato raccomandata negli adulti è 2,4 g o 4,8 g al giorno, sulla base delle esigenze cliniche e dei livelli di fosforo sierico. Renvela deve essere assunto tre volte al giorno, con i pasti.

Livello di fosforo sierico nei pazienti	Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato, da assumere con 3 pasti al giorno
1,78 – 2,42 mmol/L (5,5 – 7,5 mg/dL)	2.4 g*
$> 2,42$ mmol/L ($> 7,5$ mg/dL)	4.8 g*

*Più successiva titolazione, vedere paragrafo "Titolazione e mantenimento"

Bambini/adolescenti (> 6 anni di età e BSA $> 0,75$ m²)

La dose iniziale di sevelamer carbonato raccomandata per i bambini è compresa tra 2,4 g e 4,8 g al giorno sulla base del tipo di BSA del paziente. Renvela deve essere assunto tre volte al giorno con pasti o spuntini.

BSA (m ²)	Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato da assumere con 3 pasti al giorno
>0,75 a <1,2	2,4 g**
≥1,2	4,8 g**

**Più successiva titolazione, vedere paragrafo "Titolazione e mantenimento"

Per pazienti che hanno precedentemente assunto chelanti del fosfato (sevelamer cloridrato o a base di calcio), la somministrazione di Renvela deve avvenire grammo per grammo, con monitoraggio dei livelli sierici di fosfatemia, al fine di assicurare dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

**Adulti*

Per i pazienti adulti si devono monitorare i livelli sierici di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi di 0,8 g tre volte al giorno (2,4 g/giorno), ogni 2-4 settimane, fino a raggiungere un livello accettabile di fosforo sierico, con successivo regolare monitoraggio.

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

*** Bambini e adolescenti (> 6 anni di età e BSA > 0,75 m²)*

Per i pazienti pediatrici, si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi sulla base della BSA del paziente, tre volte al giorno ogni 2-4 settimane fino a raggiungere un livello di fosfatemia accettabile, con successivo monitoraggio regolare.

Dose pediatrica in base alla BSA (m²)

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

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

Popolazioni particolari

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento di dosaggio negli anziani.

Insufficienza epatica

Non sono stati effettuati studi in pazienti con insufficienza epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state stabilite in bambini di età inferiore a 6 anni o nei bambini con una BSA inferiore a 0,75 m². Non ci sono dati disponibili.

Per i pazienti pediatrici con una BSA <1,2 m², è necessario somministrare la sospensione orale, poiché le formulazioni in compresse non sono state testate in questa popolazione e pertanto non sono adatte per questa popolazione.

Modo di somministrazione:

Uso orale.

Ogni bustina di 0,8 g di polvere deve essere dispersa in 30 mL di acqua prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6). La sospensione deve essere ingerita entro 30 minuti dalla preparazione. Renvela deve essere assunto con il cibo e non a stomaco vuoto.

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

(Istruzioni per la confezione CON cucchiaino dosatore)

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

(Istruzioni per la confezione SENZA cucchiaino dosatore)

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipofosfatemia
- Occlusione intestinale

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

Occlusione intestinale e ileo/subileo

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

Vitamine liposolubili e carenza di folati

I pazienti affetti da CKD possono manifestare bassi livelli di vitamine liposolubili A, D, E e K, a seconda della dieta e della gravità della patologia. Non è possibile escludere che sevelamer carbonato possa legarsi alle vitamine liposolubili contenute negli alimenti ingeriti. Nei pazienti che assumono sevelamer ma nessun integratore vitaminico, si devono valutare, a intervalli regolari, i livelli sierici di vitamina A, D, E e K. In caso di necessità, somministrare integratori vitaminici. Per i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi, sono

raccomandati integratori di vitamina D (circa 400 UI di vitamina D nativa al giorno), che può far parte di un preparato multivitaminico da assumere lontano dalla dose di sevelamer carbonato. Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, è raccomandato un monitoraggio supplementare di vitamine liposolubili e di acido folico, poiché in uno studio clinico su questi pazienti i livelli di vitamina A, D, E e K non sono stati misurati.

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

Ipocalcemia/ipercalcemia

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

Acidosi metabolica

I pazienti con CKD sono predisposti all'acidosi metabolica. Nell'ambito della buona pratica clinica, si raccomanda, pertanto, il monitoraggio dei livelli di bicarbonato sierico.

Peritonite

I pazienti dializzati sono soggetti a taluni rischi di infezione insiti nella specifica modalità di dialisi. La peritonite è una complicanza nota nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, e in uno studio clinico con sevelamer cloridrato è stato osservato un maggior numero di casi di peritonite nel gruppo di sevelamer rispetto al gruppo di controllo. I pazienti che ricevono dialisi peritoneale devono essere strettamente monitorati, a garanzia dell'uso di una corretta tecnica asettica e della tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

Ipotiroidismo

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

Iperparatiroidismo

Sevelamer carbonato non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, sevelamer carbonato deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi Vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Patologie infiammatorie gastrointestinali

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

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Nei pazienti dializzati non sono stati effettuati studi di interazione.

Ciprofloxacina

Negli studi di interazione condotti su volontari sani, nell'ambito di uno studio monodose, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, ha ridotto la biodisponibilità di

ciprofloxacina di circa 50% quando somministrata contemporaneamente con sevelamer cloridrato. Di conseguenza, sevelamer carbonato non deve essere assunto contemporaneamente con ciprofloxacina.

Ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus, in pazienti trapiantati

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

Levotiroxina

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

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

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

Inibitori di pompa protonica

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

Biodisponibilità

Sevelamer carbonato non è una sostanza che viene assorbita e può modificare la biodisponibilità di altri medicinali. Al momento di somministrare qualunque medicinale, laddove un'eventuale riduzione della biodisponibilità possa avere un effetto clinicamente significativo sulla sicurezza o sull'efficacia, il medicinale deve essere somministrato almeno un'ora prima o almeno tre ore dopo l'assunzione di sevelamer carbonato. In alternativa, il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

Negli studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non ha avuto effetti sulla biodisponibilità di digossina, warfarin, enalapril o metoprololo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sevelamer in donne in gravidanza, non ci sono o sono in numero limitati. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva con la somministrazione di sevelamer a dosi elevate nei ratti (vedere paragrafo 5.3). È stato inoltre dimostrato che sevelamer riduce l'assorbimento di numerose vitamine, compreso l'acido folico (vedere paragrafo 4.4 e 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Sevelamer carbonato deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta analisi del rapporto beneficio/ rischio, sia per la madre che per il feto.

Allattamento

Non è noto se sevelamer/metaboliti siano escreti nel latte materno umano. Il fatto che sevelamer non venga assorbito rende improbabile la sua escrezione nel latte materno. La decisione di proseguire/interrompere

l'allattamento o proseguire/interrompere la terapia con sevelamer carbonato deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con sevelamer carbonato per la donna.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 5\%$ dei pazienti), secondo la classificazione per sistema e per organi rientrano tutte nella classe delle patologie gastrointestinali. Gran parte di tali reazioni avverse è stata di intensità da lieve a moderata.

Tabella contenente la lista delle reazioni avverse

La sicurezza di sevelamer (sia come sali di carbonato, che come cloridrato), è stata esaminata in numerosi studi clinici, su un totale di 969 pazienti sottoposti ad emodialisi, con trattamenti della durata di 4 – 50 settimane (724 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 245 con sevelamer carbonato), 97 pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, con trattamento della durata di 12 settimane (tutti trattati con sevelamer cloridrato) e 128 pazienti con CKD, non dializzati, in trattamento per 8 – 12 settimane (79 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 49 con sevelamer carbonato).

Le reazioni avverse, che si sono manifestate durante gli studi clinici o che sono state spontaneamente segnalate successivamente all'immissione in commercio, sono elencate, per frequenza, nella tabella che segue. La frequenza delle segnalazioni è classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comuni	Comuni	Molto rari	Non noti
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore addominale alto, stipsi	Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore addominale		Ostruzione intestinale, ileo/subileo, perforazione intestinale ¹ , emorragia gastrointestinale ^{*1} , ulcerazione intestinale ^{*1} , necrosi gastrointestinale ^{*1} , colite ^{*1} , massa

				intestinale* ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Prurito, eruzione cutanea
Esami diagnostici				Deposito intestinale di cristalli* ¹

*esperienza successiva all'immissione in commercio

¹ Vedi Avvertenze nel paragrafo 4.4 – Patologie infiammatorie gastrointestinali

Popolazione pediatrica

In generale, per i bambini e adolescenti (6-18 anni) il profilo di sicurezza è simile a quello degli adulti .

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, è stato somministrato a volontari sani, a dosi fino a 14 grammi/giorno per otto giorni, senza manifestazione di reazioni avverse. Nei pazienti con CKD, la dose media giornaliera massima studiata, era di 14,4 grammi di sevelamer carbonato, in una singola dose giornaliera.

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

Un appropriato trattamento sintomatico deve essere fornito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Legando il fosfato nel tratto intestinale e riducendone l'assorbimento, sevelamer riduce la concentrazione sierica di fosforo. Durante la somministrazione di chelanti del fosfato, è sempre necessario un regolare monitoraggio dei livelli di fosfatemia.

Efficacia e sicurezza clinica

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

Il primo studio, su 79 pazienti emodializzati trattati nell'arco di due periodi di terapia randomizzata di 8 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,5 \pm 0,3$ mmol/L sia per sevelamer carbonato che per sevelamer cloridrato) ha dimostrato che l'assunzione di sevelamer carbonato tre volte/die era equivalente a sevelamer cloridrato compresse tre volte/die. Il secondo studio condotto su 31 pazienti emodializzati affetti da iperfosfatemia (definita come livelli sierici di fosfato $\geq 1,78$ mmol/L), nell'arco di due periodi di trattamenti randomizzati di 4 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,6 \pm 0,5$ mmol/L per sevelamer carbonato polvere, e $1,7 \pm 0,4$ mmol/L per sevelamer cloridrato compresse), ha dimostrato equivalenza fra sevelamer carbonato polvere, somministrato tre volte al giorno, e sevelamer cloridrato compresse somministrato tre volte al giorno.

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

In modelli animali *in vitro* e *in vivo* è stato dimostrato il legame di sevelamer agli acidi biliari. Per ridurre il colesterolo ematico il legame degli acidi biliari mediante resine a scambio ionico è un metodo comprovato. In studi clinici su sevelamer, sia il colesterolo medio totale che il colesterolo LDL, sono calati del 15-39%. La riduzione del colesterolo è stata osservata dopo 2 settimane di trattamento ed è stata mantenuta con il trattamento a lungo termine. In seguito al trattamento con sevelamer, trigliceridi, colesterolo HDL e albumina non hanno subito variazioni.

Poiché sevelamer lega gli acidi biliari, potrebbe interferire con l'assorbimento di vitamine liposolubili come le vitamine A, D, E e K.

Sevelamer non contiene calcio e riduce l'incidenza degli episodi di ipercalcemia, rispetto ai pazienti che assumono solo chelanti del fosfato a base di calcio. Per tutta la durata di uno studio, con follow-up di un anno, è stato dimostrato il mantenimento degli effetti di sevelamer su fosforo e calcio. Queste informazioni sono state ottenute da studi nei quali è stato usato sevelamer cloridrato.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici iperfosfatemici con CKD, la sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato è stata valutata in uno studio multicentrico, con un periodo di 2 settimane, a dose fissa (FDP), randomizzato, controllato con placebo seguito da un periodo di 6 mesi a braccio singolo, in aperto, a dose titolata (DTP). Sono stati randomizzati per lo studio un totale di 101 pazienti (di età compresa, tra 6 e 18 anni, con un intervallo di BSA da $0,8$ m² a $2,4$ m²). Durante il periodo FDP di 2 settimane, 49 pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato e 51 hanno ricevuto placebo. Successivamente, tutti i pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato per il periodo DTP di 26 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario (*endpoint primario*), cioè sevelamer carbonato ha ridotto il fosforo sierico con una differenza media LS di $-0,90$ mg/dL, rispetto al placebo, ed obiettivi secondari (*endpoint secondari*) di efficacia. Nei pazienti pediatrici con iperfosfatemia secondaria da CKD, durante un FDP di 2 settimane, sevelamer carbonato ha significativamente ridotto i livelli di fosforo sierico, rispetto al placebo. La risposta al trattamento è stata mantenuta nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto sevelamer carbonato, durante il periodo DTP di 6 mesi, in aperto. Alla fine del trattamento, il 27% dei pazienti pediatrici ha raggiunto il livello di fosforo sierico appropriato per la loro età. Questi valori sono stati del 23% e del 15%, rispettivamente, nel sottogruppo di pazienti in emodialisi e in dialisi peritoneale. Durante il periodo FDP di 2 settimane, la risposta al trattamento non è stata influenzata dalla BSA, mentre, al contrario, nessuna risposta al trattamento è stata osservata nei pazienti pediatrici con livelli di fosforo definiti $< 7,0$ mg/dL. La maggior parte degli eventi

avversi, riportati come correlati o possibilmente correlati a sevelamer carbonato, erano di natura gastrointestinale. Con l'uso del sevelamer carbonato durante lo studio non sono stati identificati nuovi rischi o segnali di sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su sevelamer carbonato. Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non è assorbito dal tratto gastrointestinale, come confermato da uno studio di assorbimento condotto su volontari sani.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

In un test citogenetico *in vitro*, con attivazione metabolica, su mammiferi, sevelamer cloridrato ha causato un aumento statisticamente significativo del numero di aberrazioni cromosomiche strutturali. Sevelamer cloridrato non si è rivelato mutageno nel saggio di mutazione batterica di Ames.

Nei ratti e nei cani, sevelamer ha ridotto l'assorbimento delle vitamine liposolubili D, E e K (fattori di coagulazione) e dell'acido folico.

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

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

Nei ratti, sevelamer cloridrato non ha compromesso la fertilità maschile o femminile, all'interno di uno studio di somministrazione con la dieta, nel quale le femmine sono state trattate da 14 giorni prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, e i maschi per 28 giorni prima dell'accoppiamento. La dose massima in questo particolare studio era 4,5 g/kg/die (dose equivalente a quella doppia umana massima di 13 g/die, utilizzata negli studi clinici, sulla base del confronto della BSA relativa).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo ricostituzione

La sospensione orale deve essere somministrata entro 30 minuti.

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

(Istruzioni per la confezione con cucchiaino dosatore)

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina in copolimero acido etilen-metacrilico, poliestere, LDPE e laminato di alluminio, con chiusura termica.

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

(Istruzioni per la confezione con cucchiaino dosatore)

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

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

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi B.V.
Paasheувelweg 25
1105 BP Amsterdam

Paesi Bassi

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

EU/1/09/521/008 90 bustine

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 2009

Data del rinnovo più recente: 20 febbraio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Renvela 1,6 g polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 1,6 g di sevelamer carbonato.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 16,85 mg di propilene glicole alginato (E405) per bustina di 1.6 g.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere di colore giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

Renvela è inoltre indicato nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con malattia renale cronica (CKD), non sottoposti a dialisi, con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/L.

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti pediatrici (> 6 anni di età e superficie corporea (BSA) $> 0,75$ m²) con malattia renale cronica.

Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Dose iniziale

Adulti

La dose iniziale di sevelamer carbonato raccomandata negli adulti è 2,4 g o 4,8 g al giorno, sulla base delle esigenze cliniche e dei livelli di fosforo sierico. Renvela deve essere assunto tre volte al giorno, con i pasti.

Livello di fosforo sierico nei pazienti	Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato, da assumere con 3 pasti al giorno
1,78 – 2,42 mmol/L (5,5 – 7,5 mg/dL)	2.4 g*
$> 2,42$ mmol/L ($> 7,5$ mg/dL)	4.8 g*

*Più successiva titolazione, vedere paragrafo "Titolazione e mantenimento"

Bambini/adolescenti (> 6 anni di età e BSA $> 0,75$ m²)

La dose iniziale di sevelamer carbonato raccomandata per i bambini è compresa tra 2,4 g e 4,8 g al giorno sulla base del tipo di BSA del paziente. Renvela deve essere assunto tre volte al giorno con pasti o spuntini.

BSA (m ²)	Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato da assumere con 3 pasti al giorno
>0,75 a <1,2	2,4 g**
≥1,2	4,8 g**

***Più successiva titolazione, vedere paragrafo "Titolazione e mantenimento"*

Per pazienti che hanno precedentemente assunto chelanti del fosfato (sevelamer cloridrato o a base di calcio), la somministrazione di Renvela deve avvenire grammo per grammo, con monitoraggio dei livelli sierici di fosfatemia, al fine di assicurare dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

**Adulti*

Per i pazienti adulti si devono monitorare i livelli sierici di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi di 0,8 g tre volte al giorno (2,4 g/giorno), ogni 2-4 settimane, fino a raggiungere un livello accettabile di fosforo sierico, con successivo regolare monitoraggio.

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

*** Bambini e adolescenti (> 6 anni di età e BSA > 0,75 m²)*

Per i pazienti pediatrici, si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi sulla base della BSA del paziente, tre volte al giorno ogni 2-4 settimane fino a raggiungere un livello di fosfatemia accettabile, con successivo monitoraggio regolare.

Dose pediatrica in base alla BSA (m²)

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

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

Popolazioni particolari

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio negli anziani.

Insufficienza epatica

Non sono stati effettuati studi in pazienti con insufficienza epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state stabilite in bambini di età inferiore a 6 anni o nei bambini con una BSA inferiore a 0,75 m². Non ci sono dati disponibili.

Per i pazienti pediatrici con una BSA <1,2 m², è necessario somministrare la sospensione orale, poiché le formulazioni in compresse non sono state testate in questa popolazione e pertanto non sono adatte per questa popolazione.

Modo di somministrazione:

Uso orale.

Ogni bustina di 1,6 g di polvere deve essere dispersa in 40 mL di acqua prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6). La sospensione deve essere ingerita entro 30 minuti dalla preparazione. Renvela deve essere assunto con il cibo e non a stomaco vuoto.

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

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipofosfatemia
- Occlusione intestinale

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

Occlusione intestinale e ileo/subileo

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

Vitamine liposolubili e carenza di folati

I pazienti affetti da CKD, possono manifestare bassi livelli di vitamine liposolubili A, D, E e K, a seconda della dieta e della gravità della patologia. Non è possibile escludere che sevelamer carbonato possa legarsi alle vitamine liposolubili contenute negli alimenti ingeriti. Nei pazienti che assumono sevelamer ma nessun integratore vitaminico, si devono valutare, a intervalli regolari, i livelli sierici di vitamina A, D, E e K. In caso di necessità, somministrare integratori vitaminici. Per i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi, sono raccomandati integratori di vitamina D (circa 400 UI di vitamina D nativa al giorno), che può far parte di un preparato multivitaminico da assumere lontano dalla dose di sevelamer carbonato. Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, è raccomandato un monitoraggio supplementare di vitamine liposolubili e di acido folico, poiché in uno studio clinico su questi pazienti i livelli di vitamina A, D, E e K non sono stati misurati.

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

Ipocalcemia/ipercalcemia

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

Acidosi metabolica

I pazienti con CKD sono predisposti all'acidosi metabolica. Nell'ambito della buona pratica clinica, si raccomanda, pertanto, il monitoraggio dei livelli di bicarbonato sierico.

Peritonite

I pazienti dializzati sono soggetti a taluni rischi di infezione insiti nella specifica modalità di dialisi. La peritonite è una complicanza nota nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, e in uno studio clinico con sevelamer cloridrato è stato osservato un maggior numero di casi di peritonite nel gruppo di sevelamer rispetto al gruppo di controllo. I pazienti che ricevono dialisi peritoneale devono essere strettamente monitorati, a garanzia dell'uso di una corretta tecnica asettica e della tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

Ipotiroidismo

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

Iperparatiroidismo

Sevelamer carbonato non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, sevelamer carbonato deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Patologie infiammatorie gastrointestinali

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

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Nei pazienti dializzati non sono stati effettuati studi di interazione.

Ciprofloxacina

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

Ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus, in pazienti trapiantati

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

Levotiroxina

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

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

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

Inibitori di pompa protonica

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

Biodisponibilità

Sevelamer carbonato non è una sostanza che viene assorbita e può modificare la biodisponibilità di altri medicinali. Al momento di somministrare qualunque medicinale, laddove un'eventuale riduzione della biodisponibilità possa avere un effetto clinicamente significativo sulla sicurezza o sull'efficacia, il medicinale deve essere somministrato almeno un'ora prima, o almeno tre ore dopo l'assunzione di sevelamer carbonato. In alternativa, il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

Negli studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non ha avuto effetti sulla biodisponibilità di digossina, warfarin, enalapril o metoprololo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sevelamer in donne in gravidanza, non ci sono o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva con la somministrazione di sevelamer a dosi elevate nei ratti (vedere paragrafo 5.3). È stato inoltre dimostrato che sevelamer riduce l'assorbimento di numerose vitamine, compreso l'acido folico (vedere paragrafo 4.4 e 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Sevelamer carbonato deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta analisi del rapporto beneficio/ rischio, sia per la madre che per il feto.

Allattamento

Non è noto se sevelamer/metaboliti siano escreti nel latte materno umano. Il fatto che sevelamer non venga assorbito rende improbabile la sua escrezione nel latte materno. La decisione di proseguire/interrompere l'allattamento, o proseguire/interrompere la terapia con sevelamer carbonato, deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con sevelamer carbonato per la donna.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 5\%$ dei pazienti), secondo la classificazione per sistema e per organi rientrano tutte nella classe delle patologie gastrointestinali. Gran parte di tali reazioni avverse è stata di intensità da lieve a moderata.

Tabella contenente la lista delle reazioni avverse

La sicurezza di sevelamer (sia come sali di carbonato, che come cloridrato), è stata esaminata in numerosi studi clinici, su un totale di 969 pazienti sottoposti ad emodialisi, con trattamenti della durata di 4 – 50 settimane (724 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 245 con sevelamer carbonato), 97 pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, con trattamento della durata di 12 settimane (tutti trattati con sevelamer cloridrato) e 128 pazienti con CKD, non dializzati, in trattamento per 8 – 12 settimane (79 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 49 con sevelamer carbonato).

Le reazioni avverse, che si sono manifestate durante gli studi clinici o che sono state spontaneamente segnalate successivamente all'immissione in commercio, sono elencate, per frequenza, nella tabella che segue. La frequenza delle segnalazioni è classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comuni	Comuni	Molto rari	Non noti
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore addominale alto, stipsi	Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore addominale		Ostruzione intestinale, ileo/subileo, perforazione intestinale ¹ , emorragia gastrointestinale ^{e*1} , ulcerazione intestinale ^{*1} , necrosi gastrointestinale ^{e*1} , colite ^{*1} , massa intestinale ^{*1}
Patologie della				Prurito,

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

*esperienza successiva all'immissione in commercio

¹ Vedi Avvertenze nel paragrafo 4.4 – Patologie infiammatorie gastrointestinali

Popolazione pediatrica

In generale, per i bambini e adolescenti (6-18 anni) il profilo di sicurezza è simile a quello degli adulti .

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, è stato somministrato a volontari sani, a dosi fino a 14 grammi/giorno per otto giorni, senza manifestazione di reazioni avverse. Nei pazienti con CKD, la dose media giornaliera massima studiata, era di 14,4 grammi di sevelamer carbonato, in una singola dose giornaliera.

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

Un appropriato trattamento sintomatico deve essere fornito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Legando il fosfato nel tratto intestinale e riducendone l'assorbimento, sevelamer riduce la concentrazione sierica di fosforo. Durante la somministrazione di chelanti del fosfato, è sempre necessario un regolare monitoraggio dei livelli di fosfatemia.

Efficacia e sicurezza clinica

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

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

Il primo studio, su 79 pazienti emodializzati trattati nell'arco di due periodi di terapia randomizzata di 8 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,5 \pm 0,3$ mmol/L sia per sevelamer carbonato che per sevelamer cloridrato) ha dimostrato che l'assunzione di sevelamer carbonato tre volte/die era equivalente a sevelamer cloridrato compresse tre volte/die. Il secondo studio condotto su 31 pazienti emodializzati affetti da iperfosfemia (definita come livelli sierici di fosfato $\geq 1,78$ mmol/L), nell'arco di due periodi di trattamenti randomizzati di 4 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,6 \pm 0,5$ mmol/L per sevelamer carbonato polvere, e $1,7 \pm 0,4$ mmol/L per sevelamer cloridrato compresse), ha dimostrato equivalenza fra sevelamer carbonato polvere, somministrato tre volte al giorno, e sevelamer cloridrato compresse somministrato tre volte al giorno a.

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

In modelli animali *in vitro* e *in vivo* è stato dimostrato il legame di sevelamer agli acidi biliari. Per ridurre il colesterolo ematico il legame degli acidi biliari mediante resine a scambio ionico è un metodo comprovato. In studi clinici su sevelamer, sia il colesterolo medio totale che il colesterolo LDL, sono calati del 15-39%. La riduzione del colesterolo è stata osservata dopo 2 settimane di trattamento ed è stata mantenuta con il trattamento a lungo termine. In seguito al trattamento con sevelamer, trigliceridi, colesterolo HDL e albumina non hanno subito variazioni.

Poiché sevelamer lega gli acidi biliari, potrebbe interferire con l'assorbimento di vitamine liposolubili come le vitamine A, D, E e K.

Sevelamer non contiene calcio e riduce l'incidenza degli episodi di ipercalcemia, rispetto ai pazienti che assumono solo chelanti del fosfato a base di calcio. Per tutta la durata di uno studio, con follow-up di un anno, è stato dimostrato il mantenimento degli effetti di sevelamer su fosforo e calcio. Queste informazioni sono state ottenute da studi nei quali è stato usato sevelamer cloridrato.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici iperfosfemici con CKD, la sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato è stata valutata in uno studio multicentrico, con un periodo di 2 settimane, a dose fissa (FDP), randomizzato, controllato con placebo seguito da un periodo di 6 mesi a braccio singolo, in aperto, a dose titolata (DTP). Sono stati randomizzati per lo studio un totale di 101 pazienti (di età compresa, tra 6 e 18 anni, con un intervallo di BSA da 0,8 m² a 2,4 m²). Durante il periodo FDP di 2 settimane, 49 pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato e 51 hanno ricevuto placebo. Successivamente, tutti i pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato per il periodo DTP di 26 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario (*endpoint primario*), cioè sevelamer carbonato ha ridotto il fosforo sierico con una differenza media LS di -0,90 mg/dL, rispetto al placebo, ed obiettivi secondari (*endpoint secondari*) di efficacia. Nei pazienti pediatrici con iperfosfemia secondaria da CKD, durante un FDP di 2 settimane, sevelamer carbonato ha significativamente ridotto i livelli di fosforo sierico, rispetto al placebo. La risposta al trattamento è stata mantenuta nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto sevelamer carbonato, durante il periodo DTP di 6 mesi, in aperto. Alla fine del trattamento, il 27% dei pazienti pediatrici ha raggiunto il livello di fosforo sierico appropriato per la loro età. Questi valori sono stati del 23% e del 15%, rispettivamente, nel sottogruppo di pazienti in emodialisi e in dialisi peritoneale. Durante il periodo FDP di 2 settimane, la risposta al trattamento non è stata influenzata dalla BSA, mentre, al contrario, nessuna risposta al trattamento è stata osservata nei pazienti pediatrici con livelli di fosforo definiti < 7,0 mg/dL. La maggior parte degli eventi avversi, riportati come correlati o possibilmente correlati a sevelamer carbonato, erano di natura

gastrointestinale. Con l'uso del sevelamer carbonato durante lo studio non sono stati identificati nuovi rischi o segnali di sicurezza.

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su sevelamer carbonato. Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non è assorbito dal tratto gastrointestinale, come confermato da uno studio di assorbimento condotto su volontari sani.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

In un test citogenetico *in vitro*, con attivazione metabolica, su mammiferi, sevelamer cloridrato ha causato un aumento statisticamente significativo del numero di aberrazioni cromosomiche strutturali. Sevelamer cloridrato non si è rivelato mutageno nel saggio di mutazione batterica di Ames.

Nei ratti e nei cani, sevelamer ha ridotto l'assorbimento delle vitamine liposolubili D, E e K (fattori di coagulazione) e dell'acido folico.

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

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

Nei ratti, sevelamer cloridrato non ha compromesso la fertilità maschile o femminile, all'interno di uno studio di somministrazione con la dieta, nel quale le femmine sono state trattate da 14 giorni prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, e i maschi per 28 giorni prima dell'accoppiamento. La dose massima in questo particolare studio era 4,5 g/kg/die (dose equivalente a quella doppia umana massima di 13 g/die, utilizzata negli studi clinici, sulla base del confronto della BSA relativa).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo ricostituzione

La sospensione orale deve essere somministrata entro 30 minuti.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina in copolimero acido etilen-metacrilico, poliestere, LDPE e laminato di alluminio, con chiusura termica.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere deve essere dispersa in 40 mL di acqua per ogni bustina, prima della somministrazione. La polvere per sospensione è di colore giallo pallido e ha un aroma agli agrumi.

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

EU/1/09/521/004

EU/1/09/521/005

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 2009

Data del rinnovo più recente: 20 febbraio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Renvela 2,4 g polvere per sospensione orale

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 2,4 g di sevelamer carbonato.

Eccipienti con effetti noti

Questo medicinale contiene 25,27 mg di propilene glicole alginato (E405) per bustina di 2,4 g.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per sospensione orale.

Polvere di colore giallo pallido.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti adulti sottoposti ad emodialisi o a dialisi peritoneale.

Renvela è inoltre indicato nel controllo dell'iperfosfatemia in pazienti con malattia renale cronica (CKD), non sottoposti a dialisi, con fosforo sierico $\geq 1,78$ mmol/L.

Renvela è indicato per il controllo dell'iperfosfatemia in pazienti pediatrici (> 6 anni di età e superficie corporea (BSA) $> 0,75$ m²) con malattia renale cronica.

Renvela deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per controllare lo sviluppo della malattia ossea renale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia:

Dose iniziale

Adulti

La dose iniziale di sevelamer carbonato raccomandata negli adulti è 2,4 g o 4,8 g al giorno, sulla base delle esigenze cliniche e dei livelli di fosforo sierico. Renvela deve essere assunto tre volte al giorno, con i pasti.

Livello di fosforo sierico nei pazienti	Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato, da assumere con 3 pasti al giorno
1,78 – 2,42 mmol/L (5,5 – 7,5 mg/dL)	2.4 g*
$> 2,42$ mmol/L ($> 7,5$ mg/dL)	4.8 g*

*Più successiva titolazione, vedere paragrafo "Titolazione e mantenimento"

Bambini/adolescenti (> 6 anni di età e BSA $> 0,75$ m²)

La dose iniziale di sevelamer carbonato raccomandata nei bambini è compresa tra 2,4 g e 4,8 g al giorno sulla base del tipo di BSA del paziente. Renvela deve essere assunto tre volte al giorno con pasti o spuntini.

BSA (m ²)	Dose giornaliera totale di sevelamer carbonato da assumere con 3 pasti al giorno
>0,75 a <1,2	2,4 g**
≥1,2	4,8 g**

**Più successiva titolazione, vedere paragrafo "Titolazione e mantenimento"

Per pazienti che hanno precedentemente assunto chelanti del fosfato (sevelamer cloridrato o a base di calcio), la somministrazione di Renvela deve avvenire grammo per grammo, con monitoraggio dei livelli sierici di fosfatemia, al fine di assicurare dosi giornaliere ottimali.

Titolazione e mantenimento

**Adulti*

Per i pazienti adulti, si devono monitorare i livelli sierici di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi di 0,8 g tre volte al giorno (2,4 g/giorno), ogni 2-4 settimane, fino a raggiungere un livello accettabile di fosforo sierico, con successivo regolare monitoraggio.

Nella pratica clinica, il trattamento sarà continuo, in base alle esigenze di controllare i livelli sierici di fosfatemia; la dose prevista negli adulti sarà in media circa 6 g al giorno.

*** Bambini e adolescenti (> 6 anni di età e BSA > 0,75 m²)*

Per i pazienti pediatrici, si devono monitorare i livelli di fosfatemia e si deve titolare la dose di sevelamer carbonato con incrementi sulla base della BSA del paziente, tre volte al giorno ogni 2-4 settimane fino a raggiungere un livello di fosfatemia accettabile, con successivo monitoraggio regolare.

Dose pediatrica in base alla BSA (m²)

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

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

Popolazioni particolari

Anziani

Non è necessario alcun aggiustamento del dosaggio negli anziani.

Insufficienza epatica

Non sono stati effettuati studi in pazienti con insufficienza epatica.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Renvela non sono state stabilite in bambini di età inferiore a 6 anni o nei bambini con una BSA inferiore a 0,75 m². Non ci sono dati disponibili.

Per i pazienti pediatrici con una BSA < 1,2 m², è necessario somministrare la sospensione orale, poiché le formulazioni in compresse non sono state testate in questa popolazione e pertanto non sono adatte per questa popolazione.

Modo di somministrazione

Uso orale

Ogni bustina di 2,4 g di polvere deve essere dispersa in 60 mL di acqua, prima della somministrazione (vedere paragrafo 6.6). La sospensione deve essere ingerita entro 30 minuti dalla preparazione. Renvela deve essere assunto con il cibo e non a stomaco vuoto.

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

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

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1
- Ipofosfatemia
- Occlusione intestinale

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

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

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

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

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

Occlusione intestinale e ileo/subileo

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

Vitamine liposolubili e carenza di folati

I pazienti affetti da CKD, possono manifestare bassi livelli di vitamine liposolubili A, D, E e K, a seconda della dieta e della gravità della patologia. Non è possibile escludere che sevelamer carbonato possa legarsi alle vitamine liposolubili contenute negli alimenti ingeriti. Nei pazienti che assumono sevelamer ma nessun integratore vitaminico, si devono valutare, a intervalli regolari, i livelli sierici di vitamina A, D, E e K. In caso di necessità, somministrare integratori vitaminici. Per i pazienti con CKD non sottoposti a dialisi, sono raccomandati integratori di vitamina D (circa 400 UI di vitamina D nativa al giorno), che può far parte di un preparato multivitaminico da assumere lontano dalla dose di sevelamer carbonato. Nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, è raccomandato un monitoraggio supplementare di vitamine liposolubili e di acido folico, poiché in uno studio clinico su questi pazienti i livelli di vitamina A, D, E e K non sono stati misurati.

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

Ipocalcemia/ipercalcemia

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

Acidosi metabolica

I pazienti con CKD sono predisposti all'acidosi metabolica. Nell'ambito della buona pratica clinica, si raccomanda, pertanto, il monitoraggio dei livelli di bicarbonato sierico.

Peritonite

I pazienti dializzati sono soggetti a taluni rischi di infezione, insiti nella specifica modalità di dialisi. La peritonite è una complicanza nota nei pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, e in uno studio clinico con sevelamer cloridrato è stato osservato un maggior numero di casi di peritonite nel gruppo di sevelamer rispetto al gruppo di controllo. I pazienti che ricevono dialisi peritoneale devono essere strettamente monitorati, a garanzia dell'uso di una corretta tecnica asettica e della tempestiva identificazione e gestione di qualsiasi segno e sintomo associato alla peritonite.

Ipotiroidismo

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

Iperparatiroidismo

Sevelamer carbonato non è indicato per controllare l'iperparatiroidismo. Nei pazienti affetti da iperparatiroidismo secondario, sevelamer carbonato deve essere usato nel contesto di un approccio politerapeutico, che potrebbe includere integratori di calcio, 1,25-diidrossi-vitamina D₃ o uno dei suoi analoghi, per ridurre i livelli dell'ormone paratiroideo intatto (iPTH).

Patologie infiammatorie gastrointestinali

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

Eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Dialisi

Nei pazienti dializzati non sono stati effettuati studi di interazione.

Ciprofloxacina

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

Ciclosporina, micofenolato mofetile e tacrolimus, in pazienti trapiantati

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

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

Levotiroxina

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

Medicinali antiaritmici e anticonvulsivanti

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

Inibitori di pompa protonica

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

Biodisponibilità

Sevelamer carbonato non è una sostanza che viene assorbita e può modificare la biodisponibilità di altri medicinali. Al momento di somministrare qualunque medicinale, laddove un eventuale riduzione della biodisponibilità possa avere un effetto clinicamente significativo sulla sicurezza o sull'efficacia, il medicinale deve essere somministrato almeno un'ora prima, o almeno tre ore dopo l'assunzione di sevelamer carbonato. In alternativa, il medico deve considerare il controllo dei livelli ematici.

Digossina, warfarin, enalapril o metoprololo

Negli studi di interazione su volontari sani, sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non ha avuto effetti sulla biodisponibilità di digossina, warfarin, enalapril o metoprololo.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di sevelamer in donne in gravidanza, non ci sono o sono limitati. Gli studi sugli animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva con la somministrazione di sevelamer a dosi elevate nei ratti (vedere paragrafo 5.3). È stato inoltre dimostrato che sevelamer riduce l'assorbimento di numerose vitamine, compreso l'acido folico (vedere paragrafo 4.4 e 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Sevelamer carbonato deve essere somministrato a donne in gravidanza solo se strettamente necessario e dopo un'attenta analisi del rapporto beneficio/rischio, sia per la madre che per il feto.

Allattamento

Non è noto se sevelamer/metaboliti siano escreti nel latte materno umano. Il fatto che sevelamer non venga assorbito rende improbabile la sua escrezione nel latte materno. La decisione di proseguire/interrompere l'allattamento, o proseguire/interrompere la terapia con sevelamer carbonato deve essere presa considerando il beneficio dell'allattamento per il bambino e quello della terapia con sevelamer carbonato per la donna.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 5\%$ dei pazienti), secondo la classificazione per sistemi e organi, rientrano tutte nella classe delle patologie gastrointestinali. Gran parte di tali reazioni avverse è stata di intensità da lieve a moderata.

Tabella contenente la lista delle reazioni avverse

La sicurezza di sevelamer (sia come sali di carbonato, che come cloridrato), è stata esaminata in numerosi studi clinici, su un totale di 969 pazienti sottoposti ad emodialisi, con trattamenti della durata di 4 – 50 settimane (724 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 245 con sevelamer carbonato), 97 pazienti sottoposti a dialisi peritoneale, con trattamento della durata di 12 settimane (tutti trattati con sevelamer cloridrato) e 128 pazienti con CKD, non dializzati, in trattamento per 8 – 12 settimane (79 pazienti trattati con sevelamer cloridrato e 49 con sevelamer carbonato).

Le reazioni avverse, che si sono manifestate durante gli studi clinici o che sono state spontaneamente segnalate successivamente alla immissione in commercio, sono elencate, per frequenza, nella tabella che segue. La frequenza delle segnalazioni è classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comuni	Comuni	Molto rari	Non noti
Disturbi del sistema immunitario			Ipersensibilità*	
Patologie gastrointestinali	Nausea, vomito, dolore addominale alto, stipsi	Diarrea, dispepsia, flatulenza, dolore addominale		Ostruzione intestinale, ileo/subileo, perforazione intestinale ¹ , emorragia gastrointestinale ¹ , ulcera intestinale ¹ , necrosi gastrointestinale ¹ , colite ¹ , massa intestinale ¹
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo				Prurito, eruzione cutanea
Esami diagnostici				Deposito intestinale di cristalli ¹

**esperienza successiva alla immissione in commercio*

¹ Vedi Avvertenze nel paragrafo 4.4 – Patologie infiammatorie gastrointestinali

Popolazione pediatrica

In generale, per i bambini e adolescenti (6-18 anni), il profilo di sicurezza è simile a quello degli adulti.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, è stato somministrato a volontari sani, a dosi fino a 14 grammi/giorno per otto giorni, senza manifestazione di reazioni avverse. Nei pazienti con CKD, la dose media giornaliera massima studiata, era di 14,4 grammi di sevelamer carbonato, in una singola dose giornaliera.

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

Un appropriato trattamento sintomatico deve essere fornito.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Effetti farmacodinamici

Legando il fosfato nel tratto intestinale e riducendone l'assorbimento, sevelamer riduce la concentrazione sierica di fosforo. Durante la somministrazione di chelanti del fosfato, è sempre necessario un regolare monitoraggio dei livelli di fosfatemia.

Efficacia e sicurezza clinica

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

Il primo studio, su 79 pazienti emodializzati trattati nell'arco di due periodi di terapia randomizzata di 8 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,5 \pm 0,3$ mmol/L sia per sevelamer carbonato che per sevelamer cloridrato) ha dimostrato che l'assunzione di sevelamer carbonato tre volte/die, era equivalente a sevelamer cloridrato compresse tre volte/die. Il secondo studio condotto su 31 pazienti

emodializzati affetti da iperfosfatemia (definita come livelli sierici di fosfato $\geq 1,78$ mmol/L), nell'arco di due periodi di trattamenti randomizzati di 4 settimane (con medie tempo-ponderate di fosfato sierico medio pari a $1,6 \pm 0,5$ mmol/L per sevelamer carbonato polvere, e $1,7 \pm 0,4$ mmol/L per sevelamer cloridrato compresse) ha dimostrato equivalenza fra sevelamer carbonato polvere, somministrato tre volte al giorno, e sevelamer cloridrato compresse somministrato tre volte al giorno.

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

In modelli animali, *in vitro* e *in vivo*, è stato dimostrato il legame di sevelamer agli acidi biliari. Per ridurre il colesterolo ematico, il legame degli acidi biliari mediante resine a scambio ionico è un metodo comprovato. In studi clinici su sevelamer, sia il colesterolo medio totale che il colesterolo LDL, sono calati del 15-39%. La riduzione del colesterolo è stata osservata dopo 2 settimane di trattamento ed è stata mantenuta con il trattamento a lungo termine. In seguito al trattamento con sevelamer, trigliceridi, colesterolo HDL e albumina non hanno subito variazioni.

Poiché sevelamer lega gli acidi biliari, potrebbe interferire con l'assorbimento di vitamine liposolubili come le vitamine A, D, E e K.

Sevelamer non contiene calcio e riduce l'incidenza degli episodi di ipercalcemia, rispetto ai pazienti che assumono solo chelanti del fosfato a base di calcio. Per tutta la durata di uno studio, con follow-up di un anno, è stato dimostrato il mantenimento degli effetti di sevelamer su fosforo e calcio. Queste informazioni sono state ottenute da studi nei quali è stato usato sevelamer cloridrato.

Popolazione pediatrica

Nei pazienti pediatrici iperfosfatemici con CKD, la sicurezza e l'efficacia di sevelamer carbonato è stata valutata in uno studio multicentrico, con un periodo di 2 settimane, a dose fissa (FDP), randomizzato, controllato con placebo seguito da un periodo di 6 mesi a braccio singolo, in aperto, a dose titolata (DTP). Sono stati randomizzati nello studio un totale di 101 pazienti (di età compresa, tra 6 e 18 anni, con un intervallo di BSA da $0,8$ m² a $2,4$ m²). Durante il periodo FDP di 2 settimane, 49 pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato e 51 hanno ricevuto placebo. Successivamente, tutti i pazienti hanno ricevuto sevelamer carbonato per il periodo DTP di 26 settimane. Lo studio ha raggiunto il suo obiettivo primario (*endpoint primario*), cioè sevelamer carbonato ha ridotto il fosforo sierico con una differenza media LS di $-0,90$ mg/dL, rispetto al placebo, ed obiettivi secondari (*endpoint secondari*) di efficacia. Nei pazienti pediatrici con iperfosfatemia secondaria da CKD, durante un FDP di 2 settimane, sevelamer carbonato ha significativamente ridotto i livelli di fosforo sierico, rispetto al placebo. La risposta al trattamento è stata mantenuta nei pazienti pediatrici che hanno ricevuto sevelamer carbonato, durante il periodo DTP di 6 mesi, in aperto. Alla fine del trattamento il 27% dei pazienti pediatrici ha raggiunto il livello di fosforo sierico appropriato per la loro età. Questi valori sono stati del 23% e del 15%, rispettivamente, nel sottogruppo di pazienti in emodialisi e in dialisi peritoneale. Durante il periodo FDP di 2 settimane, la risposta al trattamento non è stata influenzata dalla BSA, mentre, al contrario, nessuna risposta al trattamento è stata osservata nei pazienti pediatrici con livelli di fosforo definiti $< 7,0$ mg/dL. La maggior parte degli eventi avversi, riportati come correlati o possibilmente correlati a sevelamer carbonato, erano di natura gastrointestinale. Con l'uso del sevelamer carbonato durante lo studio non sono stati identificati nuovi rischi o segnali di sicurezza.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Non sono stati effettuati studi di farmacocinetica su sevelamer carbonato. Sevelamer cloridrato, che contiene la stessa frazione attiva di sevelamer carbonato, non è assorbito dal tratto gastrointestinale, come confermato da uno studio di assorbimento condotto su volontari sani.

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

In un test citogenetico *in vitro*, con attivazione metabolica, sumammiferi, sevelamer cloridrato ha causato un aumento statisticamente significativo del numero di aberrazioni cromosomiche strutturali. Sevelamer cloridrato non si è rivelato mutageno nel saggio di mutazione batterica di Ames.

Nei ratti e nei cani, sevelamer ha ridotto l'assorbimento delle vitamine liposolubili D, E e K (fattori di coagulazione) e dell'acido folico.

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

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

Nei ratti, sevelamer cloridrato non ha compromesso la fertilità maschile o femminile, all'interno di uno studio di somministrazione con la dieta, nel quale le femmine sono state trattate da 14 giorni prima dell'accoppiamento fino alla gestazione, e i maschi per 28 giorni prima dell'accoppiamento. La dose massima in questo particolare studio era 4,5 g/kg/die (dose equivalente a quella doppia umana massima di 13 g/die, utilizzata negli studi clinici, sulla base del confronto della BSA relativa).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

Dopo ricostituzione

La sospensione orale deve essere somministrata entro 30 minuti.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustina in copolimero acido etilen-metacrilico, poliestere, LDPE e laminato di alluminio, con chiusura termica.

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

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

La polvere deve essere dispersa in 60 mL di acqua per ogni bustina, prima della somministrazione. La sospensione è di colore giallo pallido, con un aroma agli agrumi.

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

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Sanofi B.V.
Paasheuwelweg 25
1105 BP Amsterdam
Paesi Bassi

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 giugno 2009
Data del rinnovo più recente: 20 febbraio 2019

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

Sanofi Winthrop Industrie
1 rue de la Vierge
Ambarès et Lagrave
33565 Carbon Blanc cedex
Francia

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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