1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Renvela 800 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 800 mg de carbonate de sevelamer.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).
Comprimés ovales blancs à blanc cassé, gravés avec la mention « RV800 » sur une face.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

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

Renvela doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure un supplément calcique, de la vitamine 1,25-dihydroxy D_3 ou un analogue, pour prévenir le développement d'une ostéodystrophie rénale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie :

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

Taux de phosphates sériques du patient	Dose quotidienne totale de carbonate de sevelamer à prendre trois fois par jour au cours des repas
1,78 – 2,42 mmol/l (5,5 – 7,5 mg/dl)	2,4 g*
> 2,42 mmol/l (> 7,5 mg/dl)	4,8 g*

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

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

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

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

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

Populations particulières

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

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

Population pédiatrique
La sécurité et l'efficacité de Renvela chez les enfants âgés de moins de 6 ans ou dont la SC est inférieure à 0,75 m^2 n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible.

La sécurité et l'efficacité de Renvela chez les enfants âgés de plus de 6 ans et dont la SC > 0,75 m^2 ont été évaluées. Les données actuellement disponibles sont décrites dans la rubrique 5.1.

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

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

4.3 Contre-indications

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Hyperparathyroïdie
Le carbonate de sevelamer n'est pas indiqué pour le contrôle de l'hyperparathyroïdie. Chez les patients souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire, le carbonate de sevelamer doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D_3 ou un analogue, pour réduire les taux d'Hormone ParaThyroïdienne intacte (PTHi).

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

Excipients

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

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

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

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

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

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

4.8 Effets indésirables

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

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

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

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

*****après commercialisation*
[1] Voir la mise en garde sur les troubles inflammatoires gastro-intestinaux en rubrique 4.4

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

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via
Belgique : Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé : www.afmps.be – Division Vigilance : Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be – E-mail : adr@fagg-afmps.be
Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance.

4.9 Surdosage

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

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

Un traitement symptomatique approprié doit être mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Mécanisme d'action

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

Effet pharmacodynamique

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

Efficacité clinique et sécurité

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

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

Dans les essais cliniques réalisés chez des patients hémodialysés, le sevelamer seul n'a pas eu d'effet constant et cliniquement significatif sur la PTHi. Néanmoins, au cours d'une étude de 12 semaines réalisée chez des patients en dialyse péritonéale, des réductions de PTHi comparables à celles des patients sous acétate de calcium ont été observées. Chez les patients atteints d'hyperparathyroïdie secondaire, le carbonate de sevelamer doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25-dihydroxy D_3 ou un analogue, pour réduire les taux de PTHi.

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

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

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

Population pédiatrique

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

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

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

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

5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

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

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :
Cellulose microcristalline
Chlorure de sodium
Stéarate de zinc

Pelliculage :
Hypromellose (E464)
Monoglycérides diacétylés

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

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

Pas de précaution particulière de conservation en matière de température.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en PEHD avec bouchon en polypropylène et opercule en aluminium soudé par induction.
Chaque flacon contient 30 ou 180 comprimés.
Flacons de 30 ou 180 comprimés (sans emballage extérieur) et emballage groupé contenant 180 (6 flacons de 30) comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

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

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

Sanofi Winthrop Industrie
82 Avenue Raspail
94250 Gentilly
France

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

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

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

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

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

19/12/2024

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