

1 DENOMINATION DU MEDICAMENT :

Renagel® 800 mg, comprimés pelliculés.

2 COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :

Chaque comprimé contient 800 mg de chlorhydrate de sevelamer.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1

3 FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé). Les comprimés blanchâtres et ovales portent l’empreinte « Renagel 800 » sur une face.

4 DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Renagel est indiqué pour le contrôle de l’hyperphosphorémie chez l’adulte en hémodialyse ou dialyse péritonéale. Renagel doit être utilisé dans le cadre d’une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25 – dihydroxy D3 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 Renagel est de 2,4 g ou de 4,8 g par jour en fonction des besoins cliniques et du taux de phosphates sériques. Renagel doit être pris trois fois par jour au cours des repas.

Taux de phosphate sérique chez les patients non traités par chélateurs de phosphate	Posologie initiale de Renagel 800 mg comprimés
1,76 - 2,42 mmol/l (5,5-7,5 mg /dl)	1 comprimé 3 fois par jour
> 2,42 mmol/l (>7,5 mg /dl)	2 comprimés 3 fois par jour

Chez les patients précédemment sous chélateurs de phosphate, la posologie initiale de Renagel doit correspondre gramme par gramme à la dose du chélateur avec surveillance ultérieure des taux de phosphates sériques jusqu’à obtention de la dose quotidienne optimale.

Augmentation des doses et posologie d’entretien :

La concentration sérique de phosphate doit être régulièrement contrôlée et la dose de Renagel ajustée en conséquence, en vue de réduire ce taux à 1,76 mmol/l (5,5 mg/dl) ou moins. Le phosphate sérique doit être mesuré toutes les deux à trois semaines jusqu’à stabilisation du taux sérique de phosphate, puis régulièrement par la suite. La plage posologique peut varier entre 1 et 5 comprimés de 800 mg par repas. La dose quotidienne moyenne réelle utilisée au cours de la phase chronique d’une étude clinique d’une durée d’un an était de 7 grammes de sevelamer.

Enfants :

La tolérance et l’efficacité de ce produit n’ont pas été établies chez les patients de moins de 18 ans. L’utilisation de Renagel n’est donc pas recommandée chez l’enfant de moins de 18 ans.

Insuffisance rénale :

La tolérance et l’efficacité de ce produit n’ont pas été établies chez les patients en pré-dialyse. Renagel n’est pas recommandé chez ces patients.

Mode d'administration :

Voie orale.

Les patients doivent prendre Renagel au cours des repas et se conformer au régime alimentaire prescrit. Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne pas croquer.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au sevelamer ou à l'un des excipients
- Hypophosphorémie,
- Occlusion intestinale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

L'efficacité et la tolérance de Renagel n'ont pas été étudiées chez les patients souffrant de :

- troubles de la déglutition,
- maladie intestinale inflammatoire non contrôlée,
- troubles du transit gastro-intestinal, y compris gastroparésie non traitée ou sévère, diverticulose, rétention du contenu gastrique et transit anormal ou irrégulier,
- patients ayant des antécédents de chirurgie gastro-intestinale majeure.

Par conséquent, Renagel doit être administré avec précaution chez les patients présentant ces pathologies.

Occlusion intestinale et iléus / subiléus :

Dans de très rares cas, une occlusion intestinale et un iléus/subiléus ont été observés chez des patients pendant le traitement par Renagel. La constipation peut être un symptôme précurseur. Les patients constipés doivent être attentivement suivis pendant le traitement par Renagel. Ce traitement doit être réévalué chez le patient en cas d'apparition d'une constipation sévère ou de symptômes gastro-intestinaux sévères.

Vitamines liposolubles :

En fonction de l'apport alimentaire et de la nature de l'insuffisance rénale en phase terminale, les patients dialysés sont susceptibles de développer une hypovitaminose A, D, E et K. On ne peut exclure que Renagel fixe les vitamines liposolubles présentes dans l'alimentation. Par conséquent, chez les patients ne recevant pas de compléments vitaminiques, la surveillance des concentrations de vitamines A, D et E, et l'évaluation de la concentration en vitamines K par la mesure du temps de prothrombine doivent être envisagées et un complément en vitamines doit être administré si nécessaire. Une surveillance particulière des concentrations en vitamines et de l'acide folique est recommandée chez les patients sous dialyse péritonéale, les concentrations des vitamines A, D, E, et K n'ayant pas été mesurées chez ces patients dans l'étude clinique.

Carences en folates :

Les données actuellement disponibles ne permettent pas d'exclure la possibilité d'une carence en folates au cours d'un traitement prolongé par Renagel.

Hypocalcémie / Hypercalcémie :

Les patients présentant une insuffisance rénale peuvent développer une hypocalcémie ou une hypercalcémie. Renagel ne contient pas de calcium. La calcémie doit être surveillée dans le cadre de la prise en charge normale d'un patient dialysé. Une supplémentation calcique doit être administrée en cas d'hypocalcémie.

Acidose métabolique :

L'insuffisance rénale chronique est un facteur de prédisposition de l'acidose métabolique. Une aggravation de l'acidose a été rapportée lorsque le sevelamer a été substitué à d'autres chélateurs de phosphore dans plusieurs études, avec des taux de bicarbonate observés chez les patients sous sevelamer inférieurs à ceux observés chez les patients sous chélateurs à base de calcium. Une surveillance accrue des taux sériques de bicarbonate est donc recommandée.

Péritonite :

Les patients sous dialyse sont à risque d'infections inhérent à la méthode de dialyse utilisée. La péritonite est une complication connue chez les patients sous dialyse péritonéale (DP). Dans une étude clinique avec Renagel, plusieurs cas de péritonite ont été rapportés. Par conséquent, les patients sous DP doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de vérifier le respect des conditions d'asepsie et d'identifier précocement les symptômes et signes de péritonite afin d'assurer une prise en charge rapide.

Difficultés de déglutition et risque d'étouffement :

Des cas peu fréquents de difficultés pour avaler les comprimés de Renagel 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. Une attention particulière devrait être apportée lorsque Renagel est prescrit à des patients présentant des difficultés de déglutition.

Antiarythmiques et anticonvulsivants :

Renagel ne sera prescrit qu'avec prudence chez les patients qui prennent également des antiarythmiques et des anticonvulsivants (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Hypothyroïdie :

Une surveillance plus étroite des patients atteints d'hypothyroïdie traitée par levothyroxine et recevant du chlorhydrate de sevelamer est recommandée (voir rubrique 4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction).

Traitement chronique au long cours :

En l'absence de données sur l'utilisation chronique du sevelamer au-delà de 1 an, l'absorption et l'accumulation potentielles du sevelamer au cours d'un traitement chronique prolongé ne peuvent être totalement exclues (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques).

Hyperparathyroïdie :

Renagel seul n'est pas indiqué pour le contrôle de l'hyperparathyroïdie. Chez des patients souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire, Renagel doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25 – dihydroxy D₃ ou un analogue, pour réduire les concentrations d'hormone parathyroïdienne intacte (PTHi).

Chlorémie :

La chlorémie peut augmenter pendant le traitement avec Renagel puisque le chlore peut être échangé avec le phosphore dans la lumière intestinale. Bien qu'aucune augmentation cliniquement significative de la chlorémie n'ait été observée pendant les études cliniques, la chlorémie doit être surveillée comme c'est le cas lors du suivi normal d'un patient dialysé. Un gramme de Renagel® contient environ 180mg (5.1mEq) de chlore.

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

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

Dans les études d'interaction portant sur des volontaires sains, Renagel a diminué la biodisponibilité de la ciprofloxacine approximativement de 50% lorsqu'elle était administrée avec Renagel. Par conséquent, Renagel ne doit pas être administré en même temps que la ciprofloxacine.

Les patients qui recevaient des antiarythmiques pour traiter une arythmie ou des anticonvulsivants pour traiter des troubles épileptiques ont été exclus des essais cliniques. Renagel ne sera prescrit qu'avec prudence chez les patients qui prennent également ces classes de médicament.

Depuis la commercialisation, de très rares cas d'élévation des concentrations de TSH ont été rapportés chez des patients traités conjointement par levothyroxine et Renagel. Par conséquent, une surveillance plus étroite des concentrations de TSH est recommandée chez les patients recevant ces deux médicaments.

En coadministration avec Renagel, des taux réduits de ciclosporine, de mycophénolate mofétil et de tacrolimus ont été signalés, sans conséquence clinique (par ex. rejet de greffe), chez des patients transplantés. L'éventualité d'une interaction médicamenteuse ne peut donc pas être exclue et une surveillance étroite des concentrations sanguines de mycophénolate mofétil, de ciclosporine et de tacrolimus doit être envisagée durant et après arrêt de la coadministration.

Renagel n'a montré aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine, de la warfarine, de l'énalapril ou du métoprolol lors d'études d'interaction chez le volontaire sain.

Renagel n'est pas absorbé et peut influencer sur la biodisponibilité d'autres médicaments. Lorsqu'un médicament est administré et qu'une baisse de sa biodisponibilité pourrait avoir un impact clinique non négligeable sur sa tolérance ou son efficacité, ce médicament doit être administré au moins une heure avant ou trois heures après Renagel, ou le médecin doit envisager une surveillance des taux sanguins.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse :

L'innocuité de Renagel n'a pas été établie chez les femmes enceintes. Dans les études chez l'animal, aucun élément n'a montré que Renagel pouvait être à l'origine d'une toxicité embryofœtale. Renagel ne doit être administré en cas de grossesse qu'en cas de nécessité et après une évaluation attentive des risques/bénéfices tant pour la mère que le fœtus (voir 5.3 Données de sécurité précliniques).

Allaitement :

L'innocuité de Renagel n'a pas été établie chez les femmes qui allaitent. Renagel ne doit être administré en cas d'allaitement qu'en cas de nécessité et après une évaluation attentive des risques/bénéfices tant pour la mère que le nourrisson (voir 5.3 Données de sécurité précliniques).

Fécondité:

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, exposées à des doses équivalentes chez l'homme.

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

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Dans des études en groupes parallèles portant sur 244 patients hémodialysés traités sur une période de traitement allant jusqu'à 54 semaines et sur 97 patients en dialyse péritonéale traités sur une période de traitement de 12 semaines, les effets indésirables les plus fréquemment observés ($\geq 5\%$ des patients) possiblement ou probablement imputables à Renagel ont tous été des troubles gastro-intestinaux. Les effets indésirables issus de ces études (299 patients) et d'essais cliniques non contrôlés (384 patients) sont classés dans le tableau ci-dessous en fonction de leur fréquence. La classification par fréquence d'événements indésirables est la suivante : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), très rare ($< 1/10.000$), non connu (estimation impossible à partir des données disponibles).

Affections gastro-intestinales
<i>Très fréquent</i> ($\geq 1/10$): Nausées, vomissements,
<i>Fréquent</i> ($\geq 1/100$, $< 1/10$): Diarrhée, dyspepsie, flatulence, douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, constipation

Expérience après commercialisation : Depuis la mise sur le marché de Renagel, des cas de prurit, d'éruption cutanée, de douleur abdominale, d'occlusion intestinale, d'iléus/subiléus, de diverticulite et de perforation intestinale ont été rapportés.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté.

Renagel a été administré à des volontaires sains à des doses allant jusqu'à 14 grammes, équivalant à dix-sept comprimés de 800 mg par jour pendant huit jours sans effet indésirable

5 PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Traitement de l'hyperphosphorémie. Code ATC : V03AE02.

Renagel contient du sevelamer, un chélateur du phosphate, polymère du chlorhydrate de poly (allylamine) non absorbé, dépourvu de métal et de calcium. Il contient plusieurs amines séparées par un ion carbone de la structure polymérique. Ces amines sont partiellement ionisées dans l'intestin et interagissent avec les molécules de phosphate à travers des liaisons ioniques et hydrogène. Grâce à la chélation du phosphate dans le tractus gastro-intestinal, le sevelamer réduit la concentration de phosphate dans le sérum. Dans des essais cliniques, sevelamer s'est montré efficace dans la réduction du phosphore sérique chez des patients en hémodialyse ou dialyse péritonéale.

Le sevelamer diminue l'incidence des épisodes hypercalcémiques en comparaison à des patients utilisant uniquement des chélateurs de phosphate à base de calcium, probablement car le produit lui-même ne contient pas de calcium. Il a été prouvé que les effets sur le phosphate et le calcium avaient été maintenus tout au long d'une étude avec un an de suivi.

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. Dans des essais cliniques, le taux moyen de cholestérol total et de LDL cholestérol a diminué de 15 à 31%. Cet effet est observé après 2 semaines et se maintient avec un traitement à long terme. Les triglycérides, le HDL cholestérol et l'albumine n'ont pas varié.

Dans les études cliniques réalisées chez des patients hémodialysés, le sevelamer seul n'a pas eu d'effet constant et cliniquement significatif sur la concentration sérique d'hormone parathyroïdienne intacte (PTHi). Toutefois, dans l'étude sur 12 semaines incluant des patients en dialyse péritonéale, des réductions similaires de la PTHi comparables à celles des patients recevant de l'acétate de calcium ont été observées. Chez des patients souffrant d'une hyperparathyroïdie secondaire, Renagel doit être utilisé dans le cadre d'une approche thérapeutique multiple, pouvant inclure des suppléments calciques, de la vitamine 1,25 – dihydroxy D3 ou un analogue, pour réduire les concentrations d'hormone parathyroïdienne intacte (PTHi).

Lors d'un essai clinique d'une durée d'un an, Renagel n'a eu aucun effet indésirable sur le remodelage osseux ou sur la minéralisation osseuse par rapport au carbonate de calcium.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Renagel n'est pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal, d'après les résultats d'une étude pharmacocinétique de dose unique chez les volontaires sains. Il n'y a pas eu d'étude pharmacocinétique chez des insuffisants rénaux (voir 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans des études précliniques chez des rats et des chiens, Renagel à une dose représentant 10 fois les doses maximales humaines a réduit l'absorption des vitamines liposolubles D, E et K, et d'acide folique.

Dans une étude chez le rat, suite à l'administration d'une dose de sevelamer 15 à 30 fois supérieure à la dose prescrite chez l'homme, une augmentation du cuivre sérique a été détectée. Celle-ci n'a pas été confirmée dans une étude chez le chien, ni lors des essais cliniques.

Actuellement, aucune donnée formelle d'action cancérigène n'est disponible. Cependant, des études *in vitro* et *in vivo* ont indiqué que Renagel ne présente pas de potentiel génotoxique. En outre, le médicament n'est pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal.

Les études sur la reproduction n'ont montré aucun signe indiquant que le sevelamer induisait des effets embryolétaux, fœtotoxiques ou tératogènes aux doses étudiées (jusqu'à 1 g/kg/jour chez les lapins et jusqu'à 4,5 g/kg/jour chez les rats). Des déficits d'ossification squelettique ont été observés en plusieurs sites chez des fœtus de rats femelles recevant du sevelamer 8 à 20 fois la

dose maximale humaine de 200 mg/kg. À ces doses élevées, les effets peuvent résulter d'une déplétion en vitamine D et/ou vitamine K.

6 DONNES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé : Silice colloïdale anhydre, Acide stéarique.

Pelliculage : Hypromellose, Monoglycérides diacétylés.

Encre d'impression : Noir d'oxyde de fer (E172), Propylène glycol, Hypromellose.

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas +25°C.

Conserver le flacon soigneusement fermé pour le protéger de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons PEHD, avec un bouchon en polypropylène de sécurité pour les enfants et un scellé par induction en aluminium.

Boîte de 1 flacon de 180 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7 TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Genzyme Europe B.V.

Gooimeer 10

1411 DD Naarden

Pays-Bas

8 NUMERO(S) D'AUTORISATION

EU/1/99/123/012 – CIP : 34009357 265-99

9 DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 28/01/2000

Renouvellement de l'autorisation : 02/02/2010

10 CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

11 CONDITIONS DE PRISE EN CHARGE

Agréé aux collectivités et remboursé Sécurité Sociale 65 %, Prix : 191,63 € - CTJ de 3.20€ à 9.58€

12 DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

12/ 2011 (V1)

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence Européenne du médicament <http://www.ema.europa.eu>

GENZYME S.A.S.

33-35 boulevard de la Paix 78105 Saint-Germain-en-Laye Cedex

N°indigo : 0 825 825 863 5 (0.15 € TTC/min)

Pharmacovigilance : N°indigo : 0 825 801 051 (0.15 € TTC/min)

Information médicale et pharmaceutique : N°indigo : 0 825 801 403 (0.15 € TTC/min)