

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrRENVELA®

comprimés de carbonate de sevelamer
800 mg

poudre de carbonate de sevelamer pour suspension orale

0,8 g et 2,4 g

Chélateur de phosphate

Code ATC : VO3A EO2

sanofi-aventis Canada Inc.
2905, place Louis-R.-Renaud
Laval, Québec H7V 0A3

Date de préparation :
12 mai 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 266682

Version s-a 8.0 datée du 12 mai 2023

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	10
SURDOSAGE.....	14
MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	16
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	18
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	18
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	24
TOXICOLOGIE	25
RÉFÉRENCES	28
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	29

PrRENVELA®

comprimés de carbonate de sevelamer et poudre de carbonate de sevelamer pour suspension orale

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux
Orale	Comprimés dosés à 800 mg	Monoglycérides diacétylés, hypromellose, cellulose microcristalline, chlorure de sodium, stéarate de zinc. <i>Pour une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i>
Orale	Poudre 0,8 g et 2,4 g	Alginate de propylène glycol, arôme naturel et artificiel de crème aux agrumes, chlorure de sodium, oxyde ferrique (jaune) et sucralose. <i>Pour une liste complète, veuillez consulter la section PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT</i>

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

- RENVELA (carbonate de sevelamer) est indiqué pour la maîtrise de l'hyperphosphatémie chez les adultes et les enfants (âgés de 6 ans ou plus ayant une surface corporelle minimale de 0,75 m²) dialysés souffrant d'insuffisance rénale terminale (IRT).

Pédiatrie (de 6 ans à moins de 18 ans) :

Au terme de son examen des données qui lui ont été soumises, Santé Canada autorise l'utilisation de RENVELA chez les enfants âgés de 6 ans ou plus dialysés souffrant d'IRT. Cet organisme juge en effet que l'efficacité et l'innocuité de cet agent ont été confirmées chez les enfants de cet âge dont la surface corporelle mesure au moins 0,75 m². Il est déconseillé d'utiliser RENVELA chez les enfants de moins de 6 ans, chez ceux ayant une surface corporelle inférieure à 0,75 m² ou chez ceux qui sont atteints d'hyperphosphatémie légère (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, et ESSAIS CLINIQUES).

Gériatrie (65 ans et plus) :

Les données probantes recueillies lors des études cliniques portent à croire que des doses faibles de poudre de carbonate de sevelamer peuvent suffire pour normaliser la phosphatémie chez les personnes âgées (65 ans et plus). Une surveillance étroite et une augmentation progressive de la dose sont toutefois recommandées (voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, et ESSAIS CLINIQUES).

CONTRE-INDICATIONS

L'administration de RENVELA (carbonate de sevelamer) est contre-indiquée dans les circonstances suivantes :

- chez les patients présentant une hypophosphatémie
- chez les patients présentant une occlusion intestinale, ou une lésion évolutive connue de la muqueuse telle qu'une nécrose, une perforation, une colite ulcéreuse ou une hémorragie digestive (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS);
- chez les patients présentant une hypersensibilité au sevelamer ou à l'un des autres ingrédients entrant dans la composition du produit.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**

Des cas graves de dysphagie, d'obstruction et de perforation intestinale ont été associés à l'utilisation de RENVELA, certaines ont nécessité l'hospitalisation et la chirurgie.

Généralités

Les insuffisants rénaux sont exposés au risque d'hypocalcémie. Comme RENVELA ne renferme pas de calcium, il convient de surveiller la calcémie et, au besoin, de donner des suppléments de calcium élémentaire. En présence d'une hypocalcémie, les patients doivent prendre un supplément calcique le soir.

On doit s'assurer que la phosphatémie ne chute pas sous le taux de 0,8 mmol/L (voir la rubrique POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

De rares cas de grave difficulté à avaler le comprimé de RENVELA ont été signalés. Plusieurs de ces cas touchaient des patients qui présentaient des comorbidités affectant la capacité d'avaler, y compris des troubles de la déglutition et des anomalies oro-œsophagiennes. La prudence s'impose lorsqu'on utilise des comprimés RENVELA chez ce type de patients. Envisager d'utiliser la poudre pour suspension orale chez les patients qui présentent des antécédents de difficulté à avaler et chez les enfants.

Le sevelamer se lie aux acides biliaries et, par conséquent, empêche l'absorption du cholestérol.

L'innocuité et l'efficacité de RENVELA chez les patients qui souffrent d'une insuffisance rénale n'ont été établies.

Gastro-intestinal

Des cas de dysphagie et de rétention œsophagienne des comprimés ont été signalés en lien avec l'utilisation de la préparation de RENVELA en comprimés; certains cas ont nécessité l'hospitalisation et une intervention.

Des cas d'obstruction intestinale (iléus, sous-iléus) et de perforation ont aussi été signalés avec l'utilisation de RENVELA. La constipation pourrait en être un symptôme avant-coureur.

Les patients qui souffrent de dysphagie, de troubles de la déglutition, de troubles graves de la motilité gastro-intestinale (GI), y compris de constipation opiniâtre, ou qui ont subi une intervention majeure au niveau des voies digestives n'ont pas été inclus dans les études cliniques sur RENVELA.

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de RENVELA chez les patients présentant une dysphagie, un trouble de la déglutition, des troubles graves de la motilité GI incluant une constipation sévère, ou chez un patient ayant subi une intervention chirurgicale majeure de l'appareil gastro-intestinal. On doit faire preuve de prudence en administrant du RENVELA à des patients présentant ces troubles gastro-intestinaux. Il faut surveiller étroitement ces patients pendant leur traitement par RENVELA. Le traitement par RENVELA doit être réévalué chez les patients qui développent une constipation sévère ou d'autres symptômes GI graves (voir la rubrique EFFETS INDÉSIRABLES).

Des cas de troubles inflammatoires graves de l'appareil gastro-intestinal associés à la présence de cristaux de sevelamer (accompagnés de complications telles que des hémorragies, des perforations, des ulcérations, de la nécrose, une colite et une masse dans le côlon ou le cæcum) ont été signalés (voir la section Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation). Il se peut que les troubles inflammatoires disparaissent à l'arrêt du traitement par RENVELA. L'arrêt du traitement doit être envisagé en cas d'apparition de symptômes gastro-intestinaux graves (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et EFFETS INDÉSIRABLES).

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de RENVELA n'a pas été établie chez les femmes enceintes. Lors des études précliniques, on n'a observé aucun signe d'effet embryocide, fœtotoxique ou tératogène imputable à RENVELA aux doses étudiées (jusqu'à 1 g/kg/jour chez le lapin; jusqu'à 4,5 g/kg/jour chez le rat). RENVELA ne doit être administré à une femme enceinte que si les bienfaits l'emportent sur les risques.

Femmes qui allaitent : Aucune étude comparative adéquate n'a été menée chez les femmes qui allaitent; en revanche, comme le sevelamer n'est pas absorbé, son excrétion dans le lait maternel

est peu probable.

Pédiatrie : L'efficacité et l'innocuité de RENVELA chez les enfants ont été évaluées dans le cadre d'essais cliniques menés chez des enfants atteints d'hyperphosphatémie qui étaient âgés de 6 ans au moins, qui avaient une surface corporelle minimale de 0,75 m² et qui étaient majoritairement traités par dialyse pour cause d'IRT. RENVELA a été, semble-t-il, moins efficace chez les enfants affichant une phosphatémie légèrement élevée compte tenu de leur âge (moins de 2,26 mmol/L), ce qui correspondait généralement à des adolescents qui n'étaient pas sous dialyse au moment de la sélection des sujets (voir la section ESSAIS CLINIQUES). Le profil d'innocuité établi chez les enfants ressemble à celui observé chez les adultes (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques). Il est déconseillé d'utiliser RENVELA chez les enfants âgés de moins de 6 ans, chez ceux dont la surface corporelle est inférieure à 0,75 m² ou chez ceux qui sont atteints d'hyperphosphatémie légère. Les mises en garde concernant l'emploi de cet agent chez les adultes s'appliquent également chez les enfants.

Gériatrie (65 ans et plus) : Lors d'un essai clinique réalisé chez des adultes hémodialysés, des patients âgés de 65 ans ou plus (n = 5) ont affiché une phosphatémie inférieure à celle enregistrée chez les patients de moins de 65 ans, et ce, même s'ils prenaient des doses plus faibles de poudre pour suspension orale RENVELA. Il est donc recommandé de surveiller étroitement les patients âgés et d'augmenter leur dose progressivement afin de réduire le risque d'hypophosphatémie (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

Surveillance et essais en laboratoire

Les taux de bicarbonate et de chlorure doivent être surveillés.

Il convient de surveiller une réduction des taux de vitamine D, E, K et d'acide folique. Au cours d'études précliniques menées chez le rat et le chien, le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment actif que le carbonate de sevelamer, réduisait les taux de vitamine D, E, K et d'acide folique à des doses 6 à 10 fois inférieures aux doses recommandées chez l'humain. Au cours d'essais cliniques à court terme, aucune réduction des taux sériques des vitamines n'a été observée. En revanche, au cours d'un essai clinique mené sur un an, la 25-hydroxyvitamine D (valeurs normales 10 à 55 ng/mL) chutait de 39 ± 22 à 34 ± 22 ng/mL (p<0,01) avec un traitement par le chlorhydrate de sevelamer. La plupart des patients (approximativement 75 %) recrutés dans les essais cliniques portant sur le chlorhydrate de sevelamer ont reçu des suppléments de vitamines, une pratique typique chez les patients dialysés.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables d'un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables

d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les données sur l'innocuité du RENVELA (carbonate de sevelamer) sont limitées. Cependant, comme il contient le même ingrédient actif que le sel de chlorhydrate, les profils des événements indésirables des deux sels devraient être similaires. Au cours d'une étude croisée chez des patients hémodialysés recevant un traitement pendant huit semaines, sans période de sevrage thérapeutique à la moitié de la période de traitement, les effets indésirables observés sous carbonate de sevelamer étaient similaires à ceux observés sous chlorhydrate de sevelamer.

Au cours d'études à long terme portant sur le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment actif que le carbonate de sevelamer, les effets indésirables rencontrés comprenaient notamment : des vomissements, des nausées, de la diarrhée, une dyspepsie, des douleurs abdominales, des flatulences et de la constipation (voir Tableau 1). Selon une étude de courte durée (avec permutation croisée de 4 semaines), les effets indésirables les plus fréquents liés au traitement par la poudre RENVELA étaient : nausées, constipation et vomissements. Dans le cadre de l'étude chez les enfants, la plupart des effets indésirables rapportés liés ou susceptibles d'être liés à l'administration du carbonate de sevelamer en comprimés ou en poudre pour suspension orale étaient d'ordre gastro-intestinal. En substance, le profil d'effets indésirables observés chez les enfants ayant participé à cette étude était similaire à celui établi chez les adultes (voir la section ESSAIS CLINIQUES).

D'après des études de 8 à 52 semaines, les raisons les plus courantes d'arrêt du traitement par le chlorhydrate de sevelamer étaient des effets indésirables de nature gastro-intestinale (3-16 %).

Le Tableau 1 ci-dessous reprend les effets indésirables dont l'incidence $\geq 10\%$ d'après une base de données d'innocuité combinée et comprenant 483 patients hémodialysés souffrant d'insuffisance rénale terminale. D'après cette même base de données, les effets indésirables rencontrés au cours d'une étude clinique randomisée, isolée et à long terme sur le chlorhydrate de sevelamer et le calcium sont également présentés de façon distincte. Les effets indésirables présentés dans le tableau qui suit ne sont pas nécessairement attribués au traitement par le chlorhydrate de sevelamer. L'incidence de ces effets n'était pas liée à la dose.

Tableau 1 : Effets indésirables chez des patients hémodialysés et souffrant d'insuffisance rénale terminale

Classe d'organe ou de système Effets indésirables	Intégralité des EI signalés	Étude d'une durée de 52 semaines portant sur le chlorhydrate de sevelamer et le calcium (sous forme d'acétate et de carbonate)	
	chlorhydrate de sevelamer N = 483 %	chlorhydrate de sevelamer N = 99 %	calcium N = 101 %
Troubles gastro-intestinaux	24,4	22,2	21,8
Vomissements			
Nausées	25,3	20,2	19,8
Diarrhée	21,1	19,2	22,8
Dyspepsie	15,7	16,2	6,9
Constipation	13,3	8,1	11,9
Infections et infestations	13,9	14,1	7,9
Rhinopharyngite			
Bronchite	5,4	11,1	12,9
Infection des voies respiratoires supérieures	7,0	5,1	10,9
Trouble de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	13,7	13,1	14,9
Douleur dans les membres			
Arthralgie	11,4	12,1	17,8
Lombalgie	6,0	4,0	17,8
Affections cutanées	10,4	13,1	9,9
Prurit			
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	15,7	10,1	16,8
Dyspnée			
Toux	11,6	7,1	12,9
Troubles cardiovasculaires			
Hypertension	9,3	10,1	5,9
Troubles neurologiques			
Céphalées	18,4	9,1	15,8
Troubles généraux et au site d'administration			
Complication mécanique de l'implant	4,3 8,7	6,1 5,1	10,9 10,9
Pyrexie			

Chez 143 patients souffrant d'insuffisance rénale terminale sous dialyse péritonéale et traités pendant 12 semaines (97 sous chlorhydrate de sevelamer et 46 sous un produit à base de calcium), le profil d'innocuité était similaire à celui rapporté chez les patients hémodialysés sauf pour la péritonite qui est une complication connue chez ces patients.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Depuis la commercialisation du chlorhydrate de sevelamer (qui comporte le même fragment actif que RENVELA), les effets indésirables suivants ont été signalés : réactions allergiques, y compris œdème de Quincke, anaphylaxie (parfois fatale) et érythème, vascularites

d'hypersensibilité, prurit, éruptions cutanées, douleur abdominale, impaction fécale et, dans des cas peu fréquents, occlusion intestinale, iléus, sous-iléus et perforation intestinale. Des cas de diverticulite ont aussi été signalés.

Des cas de troubles inflammatoires graves du tube digestif (accompagnés de complications telles que des hémorragies, des perforations, des ulcérations, de la nécrose, une colite et une masse dans les intestins) associés à la présence de cristaux de sevelamer ont été signalés (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Des cas de nécrose de la muqueuse gastro-intestinale, d'hémorragie digestive et de colite associés à la présence de cristaux de sevelamer ont été rapportés. Toutefois, aucun lien de causalité entre la présence des cristaux de sevelamer et l'apparition de tels troubles n'a été établi (voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment actif que le carbonate de sevelamer, a été étudié dans le cadre d'essais sur les interactions médicamenteuses chez l'humain. Lors d'essais d'interaction chez des volontaires en bonne santé, le chlorhydrate de sevelamer n'avait aucun effet sur la biodisponibilité d'une dose unique de digoxine, de warfarine, d'énalapril, de métoprolol ou de fer.

Par contre, la biodisponibilité de la ciprofloxacine était réduite d'environ 50 % lors d'une co-administration avec du chlorhydrate de sevelamer dans le cadre d'une étude à une dose unique. Par conséquent, le chlorhydrate de sevelamer (et donc le carbonate de sevelamer) ne doit pas être administré conjointement avec la ciprofloxacine.

Depuis le lancement du produit, des concentrations réduites de cyclosporine, de mycophénolate mofétil et de tacrolimus ont été signalées chez des patients greffés, en cas d'administration concomitante avec le chlorhydrate de sevelamer. La possibilité d'une interaction ne peut être exclue, et une surveillance étroite des concentrations sanguines de cyclosporine, de mycophénolate mofétil et de tacrolimus, ou l'administration de ces médicaments séparément de RENVELA afin d'empêcher la liaison gastro-intestinale (au moins une heure avant ou trois heures après RENVELA) doit être considéré lors de l'utilisation d'un de ces agents en association avec RENVELA et après son retrait.

Depuis le lancement du produit, de très rares cas d'élévation des taux de TSH (hormone thyroïdienne) ont été observés chez des patients qui prenaient du chlorhydrate de sevelamer et de la lévothyroxine de manière concomitante. Il est par conséquent recommandé de surveiller plus étroitement les taux de TSH chez les patients qui reçoivent ces deux médicaments.

Après sa commercialisation, on a signalé des concentrations accrues de phosphate, dans de très rares cas, chez des patients prenant des inhibiteurs de la pompe à protons administrés en concomitance avec du carbonate de sevelamer.

Par contre, lors de l'administration d'un médicament oral pour lequel une baisse de la biodisponibilité aurait des conséquences cliniquement significatives quant à l'innocuité ou à

l'efficacité, le médecin doit envisager la surveillance des taux sanguins pour ce médicament ou le médicament doit être administré au moins une heure avant ou trois heures après le carbonate de sevelamer. Les patients qui prenaient des antiarythmiques pour contrôler les arythmies et des antiépileptiques pour contrôler les crises ont été exclus des essais cliniques. On doit prendre des précautions particulières lorsque du carbonate de sevelamer est prescrit pour des patients qui prennent ces médicaments.

Interactions médicament-aliment

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée quant aux effets d'une diversité d'aliments sur la fixation intestinale du sevelamer au phosphore. Les patients devaient prendre le sevelamer pendant les repas dans tous les essais cliniques.

Interactions médicament-herbe médicinales

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée sur les interactions du médicament avec des herbes médicinales.

Effets au médicament sur les essais de laboratoire

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée sur les interactions du médicament avec les essais en laboratoire.

Effet du médicament sur le style de vie

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée sur les interactions du médicament avec le style de vie.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- RENVELA (carbonate de sevelamer) est offert sous forme de comprimés ou de poudre pour suspension orale. Le choix de la préparation administrée peut être basé sur la préférence du patient. Cela dit, il est déconseillé d'avoir recours à une combinaison de comprimés et de poudre pour suspension orale. Lors de l'étude menée chez des enfants, les sujets dont la surface corporelle était égale ou supérieure à 0,75 m², mais inférieure à 1,2 m² ont reçu uniquement la préparation en poudre (voir la section ESSAIS CLINIQUES). Comme les petits enfants risquent de s'étouffer en prenant des comprimés, il est recommandé d'administrer la poudre suspension orale à ceux dont la surface corporelle est inférieure à 1,2 m² (voir la section Posologie recommandée et modification posologique, Pédiatrie).
- On ne doit pas croquer, mâcher, ni rompre les comprimés RENVELA avant de les avaler.
- Prendre RENVELA pendant un repas, car il agit en liant les phosphates ingérés (voir la rubrique MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d'action).

- Lors de l'administration de tout autre médicament pour lequel une baisse de la biodisponibilité aurait des conséquences cliniquement significatives quant à l'innocuité ou à l'efficacité, le médecin doit envisager la surveillance des taux sanguins pour ce médicament ou éviter d'administrer ce médicament en même temps que RENVELA pour éviter la liaison GI (au moins une heure avant ou trois heures après RENVELA).
- Il faut surveiller la phosphatémie et ajuster la dose de RENVELA en fonction des valeurs limites recherchées (voir la section Posologie recommandée et modification posologique, Adultes et Pédiatrie).

Posologie recommandée et modification posologique

Comprimés

Les comprimés RENVELA à 800 mg doivent être pris trois fois par jour pendant les repas à une dose reposant sur les besoins individuels des patients pour contrôler leur phosphatémie (voir ci-dessous la posologie recommandée chez les adultes et les enfants).

Poudre pour suspension orale

Les sachets de poudre RENVELA de 0,8 g ou de 2,4 g doivent être pris trois fois par jour pendant les repas, individuellement ou en combinaison de manière à obtenir la dose nécessaire à chaque patient pour contrôler sa phosphatémie. Pour reconstituer la suspension, il faut respecter la quantité d'eau recommandée pour chaque sachet (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Reconstitution de la suspension orale de poudre de sevelamer).

Adultes (18 ans et plus) :

Le Tableau 2 ci-dessous présente les doses recommandées lors de l'établissement du traitement par RENVELA chez des adultes qui ne prennent aucun autre chélateur de phosphate. Les doses peuvent être administrées indifféremment sous forme de comprimés ou de poudre pour suspension orale selon la préférence du patient. Se reporter à la section **Reconstitution de la suspension orale de poudre de sevelamer** ci-après pour savoir comment reconstituer la suspension pour voie orale et notamment comment préparer la dose voulue à partir de plusieurs sachets.

Tableau 2 : Dose initiale pour les patients en dialyse ne prenant pas de chélateur de phosphate

phosphatémie initiale	REVELA comprimés de 800 mg	REVELA, poudre
> 1,8 et < 2,4 mmol/L	1 comprimé trois fois par jour pendant les repas (2,4 grammes/jour)	0,8 g trois fois par jour pendant les repas (2,4 grammes/jour)
≥ 2,4 mmol/L	2 comprimés trois fois par jour pendant les repas (4,8 grammes/jour)	1,6 g trois fois par jour pendant les repas (4,8 grammes/jour)

Chez les patients ayant déjà reçu du chlorhydrate de sevelamer, RENVELA doit être administré au gramme par gramme en surveillant les taux de phosphore sériques afin de garantir des doses quotidiennes optimales.

Au cours d'une étude portant sur 84 patients hémodialysés souffrant d'IRC, une réduction similaire du phosphore sérique a été observée avec des doses équivalentes (approximativement mg pour mg) de chlorhydrate de sevelamer et d'acétate de calcium. Le Tableau 3 présente les doses initiales recommandées de RENVELA à partir d'une dose d'acétate de calcium réelle d'un patient.

Tableau 3. Dose initiale chez des patients dialysés en cas de changement de traitement - acétate de calcium à RENVELA

Acétate de calcium 667 mg (comprimés par repas)	REVELA Comprimé de 800 mg (comprimés par repas)	REVELA poudre (grammes par repas)
1 comprimé	1 comprimé	0,8 g
2 comprimés	2 comprimés	1,6 g
3 comprimés	3 comprimés	2,4 g

Si des ajustements posologiques s'imposent, il est recommandé d'augmenter la dose à des intervalles de 1 à 3 semaines en ajoutant 1 comprimé par repas (3/jour) ou 0,8 g de poudre par repas (2,4 g par jour) jusqu'à l'atteinte de la phosphatémie cible.

La dose totale quotidienne doit être divisée entre les repas de la journée.

Enfants (âgés de 6 ans à moins de 18 ans) :

La dose initiale recommandée chez les enfants est déterminée en fonction de la catégorie de surface corporelle à laquelle ils appartiennent (**Tableau 4**). Il est possible de calculer la surface corporelle au moyen de l'équation de Gehan et de George correspondante :

$$\text{Surface corporelle} = 0,0235 \times T^{0,42246} \times P^{0,51456},$$

où la surface corporelle est exprimée en m², où P correspond au poids de l'enfant exprimé en kg et où T correspond à la taille de ce dernier exprimée en cm.

La préparation en poudre est recommandée chez les enfants dont la surface corporelle est égale ou supérieure à 0,75 m², mais inférieure à 1,2 m². Les enfants ayant une surface corporelle supérieure à 1,2 m² peuvent prendre les comprimés ou la poudre selon ce qu'ils préfèrent. Se reporter à la section **Reconstitution de la suspension orale de poudre de sevelamer** ci-après pour savoir comment reconstituer la suspension pour voie orale et notamment comment en augmenter progressivement la dose et comment préparer la dose voulue à partir de plusieurs sachets.

REVELA doit être pris trois fois par jour pendant un repas ou avec une collation. Si l'enfant mange moins de 3 repas et collations par jour, RENVELA doit lui être administré seulement

pendant ces repas ou avec ces collations, jamais à jeun. Par exemple, si le patient a une surface corporelle égale ou supérieure à 0,75 m², mais inférieure à 1,2 m² au départ et qu'il mange 2 repas ou collations par jour, il doit alors prendre des doses de 0,8 g deux fois par jour pendant un repas.

Tableau 4. Dose initiale recommandée et ajustement progressif de la dose en fonction de la surface corporelle (SC) (m²)

Surface corporelle (m ²)	Dose par repas ou collation	Augmentation ou réduction de la dose
De $\geq 0,75$ à $< 1,2$	Poudre : 0,8 g trois fois par jour	Augmentation ou réduction de 0,4 g trois fois par jour
$\geq 1,2$	Poudre ou comprimés : 1,6 g trois fois par jour	Augmentation ou réduction de 0,8 g trois fois par jour

Au besoin, il faut ajuster la posologie à la hausse ou à la baisse en fonction de la catégorie de surface corporelle à laquelle appartient le patient en suivant les directives formulées dans le **Tableau 4**. La posologie peut être ajustée toutes les 2 semaines pendant les 6 premières semaines, puis toutes les 4 semaines si nécessaire jusqu'à obtention de la phosphatémie visée.

Reconstitution de la suspension orale à base de poudre de sevelamer

La poudre RENVELA est offerte en sachets de 0,8 et de 2,4 g. La totalité du contenu de chaque sachet de 0,8 ou 2,4 g doit être placée dans une tasse et bien mélangée avec la quantité d'eau indiquée dans le **Tableau 5**, jusqu'à ce que la poudre soit complètement dispersée. Le patient doit être informé que la poudre ne se dissout pas. Plusieurs sachets peuvent être mélangés à la fois, aussi longtemps que la quantité totale d'eau recommandée est respectée (voir le **Tableau 5**). Pour obtenir une quantité de poudre correspondant à 0,4 g, il suffit d'utiliser la moitié d'un sachet de 0,8 g (voir les instructions ci-après).

Tableau 5. Instructions pour la préparation de la poudre RENVELA

Dose de RENVELA en poudre	Quantité minimale d'eau pour la préparation de la dose (mL ou cuillère à soupe)	
0,4 g	30 mL	2 cuillères à soupe
0,8 g	30 mL	2 cuillères à soupe
2,4 g	60 mL	4 cuillères à soupe

Pour obtenir une quantité de poudre correspondant à 0,4 g et préparer la bonne dose, il suffit d'entamer un sachet de 0,8 g. La poudre RENVELA peut être mesurée au volume (mL) à l'aide d'une main ou d'une cuillère à mesurer (**Tableau 6**). La brochure destinée aux patients fournit une marche à suivre plus détaillée.

Tableau 6. Marche à suivre pour préparer la suspension orale à base de poudre RENVELA par tranches de 0,4 g

Dose de carbonate de sevelamer (g)	Volume de poudre (cuillère de 1 mL ou cuillère à thé)
------------------------------------	---

0,4 g (400 mg)	1 cuillère de 1 mL ou ¼ de cuillère à thé
0,8 g (800 mg)	1 cuillère de 2 mL ou ½ cuillère à thé

Plutôt que d'utiliser de l'eau, la poudre peut être mélangée au préalable dans une petite quantité de boisson ou de nourriture froides (120 mL de boisson ou d'aliments par sachet de 0,8 g ou 2,4 g de poudre) ou ajoutée à des aliments cuits, mais tièdes (50 °C au maximum). Les aliments et les boissons qui ont été évalués à cette fin sont le soda au gingembre, le gruau, la compote de pommes, la poudre de protéine de petit-lait, les œufs brouillés et les poitrines de poulet désossées et cuites au four sans la peau.

Ne pas chauffer la poudre RENVELA (par exemple, dans un four à micro-ondes ou à l'aide d'une autre source de chaleur) ni l'ajouter à des aliments ou liquides chauds (plus de 50 °C).

Administration

Les préparations à base de poudre RENVELA faites avec de l'eau ou des aliments doivent être consommées dans les 30 minutes qui suivent leur préparation (il faut d'abord agiter les préparations liquides afin de recréer la suspension). Les comprimés doivent être avalés entiers et ne doivent pas être écrasés, croqués ni brisés en morceaux avant leur administration.

Dose d'entretien

La phosphatémie doit être surveillée régulièrement en ayant pour objectif de maintenir les taux de phosphore sériques selon les normes médicales (voir la rubrique **Considérations posologiques**).

Au cours d'essais cliniques, la dose quotidienne réelle moyenne de carbonate de sevelamer était d'approximativement 6 g par jour chez les adultes. La dose quotidienne étudiée de carbonate de sevelamer la plus élevée était de 14,4 g par jour chez des adultes souffrant d'IRC. Dans le cadre des essais cliniques, des doses supérieures à 6 g/jour ont peu été utilisées chez les enfants ayant une surface corporelle de moins de 1,2 m² tout comme les doses excédant 10 g/jour chez les enfants dont la surface corporelle était égale ou supérieure à 1,2 m².

Dose oubliée

- Toute dose oubliée doit être omise. Il n'est pas conseillé de doubler la dose.

SURDOSAGE

Chez des adultes patients dialysés souffrant d'IRC, la dose maximale étudiée était de 14,4 grammes de carbonate de sevelamer et de 13 grammes de chlorhydrate de sevelamer. Le chlorhydrate de sevelamer, qui contient le même fragment actif que le carbonate de sevelamer, a été administré à des volontaires adultes en bonne santé à des doses pouvant atteindre 4,4 grammes par jour pendant huit jours sans effet indésirable. Aucun surdosage de carbonate de

sevelamer ou de chlorhydrate de sevelamer n'a été rapporté. Compte tenu du fait que le sevelamer ne subit aucune absorption, le risque de toxicité systémique est minime.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) n'éliminent pas le phosphore et peuvent, de ce fait, développer une hyperphosphatémie. Cette dernière peut précipiter le calcium sérique et entraîner une calcification ectopique. Le risque de calcification ectopique augmente lorsque le produit phosphocalcique (Ca x P) dépasse 4,4 mmol/L. L'hyperphosphatémie contribue à l'apparition de l'hyperparathyroïdie secondaire chez l'insuffisant rénal. Une augmentation du taux de parathormone (PTH) caractérise d'ailleurs les patients souffrant d'insuffisance rénale chronique. Or, un taux élevé de PTH peut provoquer une affection osseuse connue sous le nom d'ostéite fibreuse. Une diminution de la phosphatémie peut entraîner une baisse du taux sérique de PTH.

Mode d'action

Le carbonate de sevelamer, un chélateur de phosphate (polymère réticulé) qui ne subit aucune absorption, ne contient pas de métaux et de calcium. Il contient des amines multiples séparées par un carbone dans le squelette du polymère. Ces amines existent sous une forme protonée dans l'intestin et interagissent avec les molécules phosphate par des liaisons ioniques et hydrogènes. En liant le phosphate dans le tractus alimentaire et en réduisant l'absorption, le carbonate de sevelamer diminue la concentration en phosphate dans le sérum.

En outre ses effets sur les taux de phosphate sérique, le chlorhydrate de sevelamer se lie aux acides biliaires *in vitro* et *in vivo* chez des modèles animaux expérimentaux. Compte tenu du fait que le sevelamer se lie aux acides biliaires, il peut interférer avec l'absorption normale des graisses et, par conséquent, réduire l'absorption des vitamines liposolubles comme la vitamine A, D et K ainsi que d'autres substances comme le cholestérol.

Des études d'équilibre *in vitro* ont démontré que les comprimés de chlorhydrate de sevelamer et les comprimés de carbonate de sevelamer et la poudre de carbonate de sevelamer étaient équivalents en termes de liaison au phosphate, avec et sans prétraitement acide. Des expériences de cinétique ont démontré que les comprimés de carbonate de sevelamer et de chlorhydrate de sevelamer se lient tout aussi rapidement au phosphate. Par conséquent, ces études *in vitro* ont montré que le carbonate de sevelamer et le de chlorhydrate de sevelamer possèdent des propriétés de liaison au phosphate équivalentes.

Le sevelamer ne contient pas de calcium et réduit l'incidence des épisodes hypercalcémiques par comparaison à des patients utilisant uniquement des chélateurs de phosphate basés sur du calcium. Les effets du sevelamer sur le phosphore et le calcium ont été maintenus pendant toute la durée d'une étude après un an de suivi.

Pharmacocinétique

Aucune étude pharmacocinétique n'a été réalisée avec le carbonate de sevelamer ou le chlorhydrate de sevelamer, étant donné que le sevelamer n'est pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal (confirmé par une étude d'absorption chez des volontaires en bonne santé). Dans cette étude, un bilan massique réalisé avec du chlorhydrate de sevelamer-¹⁴C chez 16 volontaires hommes et femmes a montré que le chlorhydrate de sevelamer n'est pas absorbé au niveau systémique. Aucune étude d'absorption n'a été réalisée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température allant de 15 à 30 °C. Craint l'humidité et la chaleur.

INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés RENVELA

Les comprimés RENVELA de 800 mg sont de couleur blanche à blanc cassé, de forme ovale, et portent l'inscription « RV800 » gravée sur une face; ils renferment 800 mg de carbonate de sevelamer sur une base anhydre, de la cellulose microcristalline, du chlorure de sodium, du stéarate de zinc et les composants d'enrobage hypromellose et monoglycérides diacétylés.

Les comprimés RENVELA dosés à 800 mg sont présentés dans des flacons de 180 comprimés.

Les comprimés RENVELA sont présentés dans des flacons blancs en polyéthylène haute densité (HDPE), dotés de bouchons en polypropylène inviolables et d'un joint d'étanchéité.

Poudre RENVELA

Les sachets RENVELA sont fournis sous forme de poudre pour suspension orale contenant 0,8 g ou 2,4 g de carbonate de sevelamer sur une base anhydre, de l'alginate de propylène glycol, un arôme naturel et artificiel de crème aux agrumes, du chlorure de sodium, de l'oxyde ferrique (jaune) et du sucralose. Chaque sachet est opaque, doublé d'une feuille d'aluminium et scellé à chaud.

Les sachets RENVELA de 0,8 g sont emballés dans des boîtes de 90 sachets.

Les sachets RENVELA de 2,4 g sont emballés dans des boîtes de 90 sachets.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre : carbonate de sevelamer (USAN)

Nom chimique :

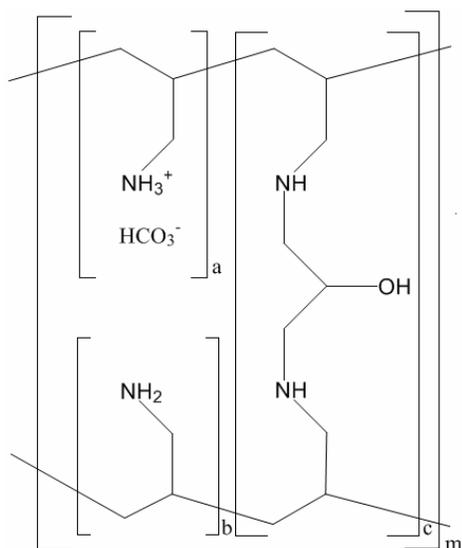
1. carbonate de poly(allylamine-*co*-*N,N'*-diallyl-1,3-diamino-2-hydroxypropane) (CAS)
2. carbonate du polymère (chlorométhyl)oxirane et de 2-propén-1-amine (CAS)
3. carbonate du polymère de 2-propén-1-amine et de (chlorométhyl)oxirane (CAS)
4. carbonate du polymère d'allylamine et de 1-chloro-2,3-époxypropane (UICPA)

Formule moléculaire et masse moléculaire :

$(C_3H_7N \cdot nH_2CO_3)_{810z}(C_9H_{18}N_2O \cdot nH_2CO_3)_{95z}$ dans laquelle z est un grand nombre.

Le carbonate de sevelamer est un polymère fortement réticulé de taille variable, et chaque particule peut être considérée comme une molécule. Étant donné que le poids moléculaire est équivalent au poids de la particule elle-même, la distribution du poids moléculaire d'un polymère réticulé varie en fonction de la distribution des tailles particulières.

Formule développée :



a, b = nombre de groupes d'amines primaires $a + b = 9$

c = nombre de liens de pontage $c = 1$

m = est un grand nombre indiquant un réseau polymère étendu

Propriétés physicochimiques :

Description : Le carbonate de sevelamer est un polymère réticulé de poly(carbonate d'allylamine). L'agent de pontage est l'épichlorohydrine (1-chloro-2,3-époxypropane). Les groupes de pontage consistent en deux groupes d'amines secondaires dérivés du matériau de départ, le chlorhydrate de poly(allylamine) et une molécule d'épichlorohydrine donnant 2 lieurs hydroxypropyle. L'amine est présente en partie sous forme de carbonate, à 14-21 % en poids ; ceci est similaire au chlorhydrate de sevelamer où le chlorhydrate est présent à 15-20 % en poids.

Apparence : Poudre blanche à blanchâtre.

Solubilité : Insoluble dans tous les solvants mis à l'épreuve.

Cristallinité : Amorphe, granulaire.

pH : 8-10,5 (pâte aqueuse à 1 %).

Hygroscopicité : Le carbonate de sevelamer est hygroscopique.

ESSAIS CLINIQUES

Un essai clinique en double aveugle mené chez des patients dialysés souffrant d'IRC et plusieurs essais cliniques en ouvert menés chez des patients hémodialysés et sous dialyse péritonéale ont principalement permis de déterminer l'innocuité et l'efficacité du sevelamer par rapport à du phosphore sérique de contrôle par l'aptitude du chlorhydrate de sevelamer à se lier au phosphore des aliments. Il a été démontré que les comprimés et la poudre de carbonate de sevelamer administrés trois fois par jour avec un repas pouvaient tous deux maîtriser efficacement le taux de phosphate sérique.

Deux essais cliniques croisés randomisés, en double aveugle, de 8 semaines, mené chez des patients hémodialysés ont démontré que le carbonate de sevelamer était thérapeutiquement équivalent au chlorhydrate de sevelamer.

Dans le premier essai, 79 patients souffrant d'IRC de stade 5 ont reçu de manière aléatoire des comprimés de carbonate de sevelamer 800 mg et des comprimés de chlorhydrate de sevelamer 800 mg pendant chaque période de 8 semaines sans phase de sevrage thérapeutique intermédiaire. La dose étudiée pendant la période croisée était basée sur le chlorhydrate de sevelamer administré pendant la période de traitement actif. La dose réelle moyenne, divisée entre les repas pendant les périodes de traitement randomisées, était de $6,0 \pm 2,8$ g/jour pour les deux régimes thérapeutiques. Le phosphore sérique moyen entre les deux groupes pendant les périodes de traitements n'a démontré aucune différence significative ($1,5 \pm 0,3$ mmol/l pendant le traitement par le carbonate de sevelamer et $1,5 \pm 0,3$ mmol/l pendant le traitement par le chlorhydrate de sevelamer). Après une période de sevrage thérapeutique de deux semaines suivant la fin de la dernière période de l'essai croisé, le phosphore a significativement augmenté à $2,1 \pm 0,6$ mmol/l.

Dans le deuxième essai, 21 patients atteints d'IRC et d'hyperphosphatémie traités par hémodialyse 3 fois par semaine ont reçu, dans un ordre aléatoire, pendant 4 semaines chacun et sans période de sevrage entre les deux traitements, des comprimés dosés à 800 mg de chlorhydrate de sevelamer et de la poudre dosée à 800 mg de carbonate de sevelamer. La dose à l'étude pendant la période de permutation était déterminée d'après la dose de chlorhydrate de sevelamer administrée pendant la période de sélection. La dose quotidienne moyenne réelle (divisée entre les repas) administrée pendant la période de répartition aléatoire des traitements s'élevait à $5,9 \pm 2,7$ g pour la poudre de carbonate de sevelamer et à $6,5 \pm 3,3$ g pour les comprimés de chlorhydrate de sevelamer. Cet essai a démontré que la poudre de carbonate de sevelamer administrée trois fois par jour avec un repas était équivalente aux comprimés de chlorhydrate de sevelamer donnés trois fois par jour avec un repas pour maîtriser la phosphatémie chez des adultes atteints d'hyperphosphatémie (les moyennes pondérées dans le temps de phosphore sérique étaient de $1,6 \pm 0,5$ mmol/L pour la poudre de carbonate de sevelamer, et de $1,7 \pm 0,4$ mmol/L pour les comprimés de chlorhydrate de sevelamer).

L'aptitude du chlorhydrate de sevelamer à réduire le phosphore sérique chez les patients dialysés souffrant d'IRC a été démontrée dans six essais cliniques : une étude de 2 semaines en double aveugle contrôlée par placebo (chlorhydrate de sevelamer N=24); deux études de 8 semaines en ouvert non contrôlées (chlorhydrate de sevelamer N=220) et trois études en ouvert à contrôle actif avec des durées de traitement de 8 à 52 semaines (chlorhydrate de sevelamer N=256). Trois des études à contrôle actif sont décrites ici. L'une d'entre elles est une étude croisée avec deux périodes de 8 semaines comparant le chlorhydrate de sevelamer à un contrôle actif. La deuxième est une étude parallèle de 52 semaines comparant le chlorhydrate de sevelamer à un contrôle actif. La troisième est une étude parallèle de 12 semaines comparant le chlorhydrate de sevelamer et un contrôle actif chez des patients sous dialyse péritonéale.

Patients hémodialysés

Étude croisée à contrôle actif chez des patients hémodialysés

84 patients hémodialysés souffrant d'IRC qui présentaient une hyperphosphatémie (phosphatémie > 1,9 mmol/L) après une période sans traitement par chélateur de phosphate de deux semaines ont reçu du sevelamer et un contrôle actif pendant huit semaines de manière aléatoire. Les périodes de traitement étaient séparées par une période sans traitement par chélateur de phosphate de deux semaines. Les patients ont débuté le traitement à raison de trois fois par jours pendant les repas. Sur chaque période de traitement de huit semaines, à trois moments distincts, la dose de sevelamer pouvait être titrée jusqu'à 1 capsule ou comprimé par repas (3 par jour) en fonction de la phosphatémie de contrôle, la dose du contrôle actif pouvait également être altérée pour atteindre le phosphate de contrôle. Les deux traitements réduisaient significativement la phosphatémie moyenne d'environ 0,6 mmol/l (**Tableau 7**).

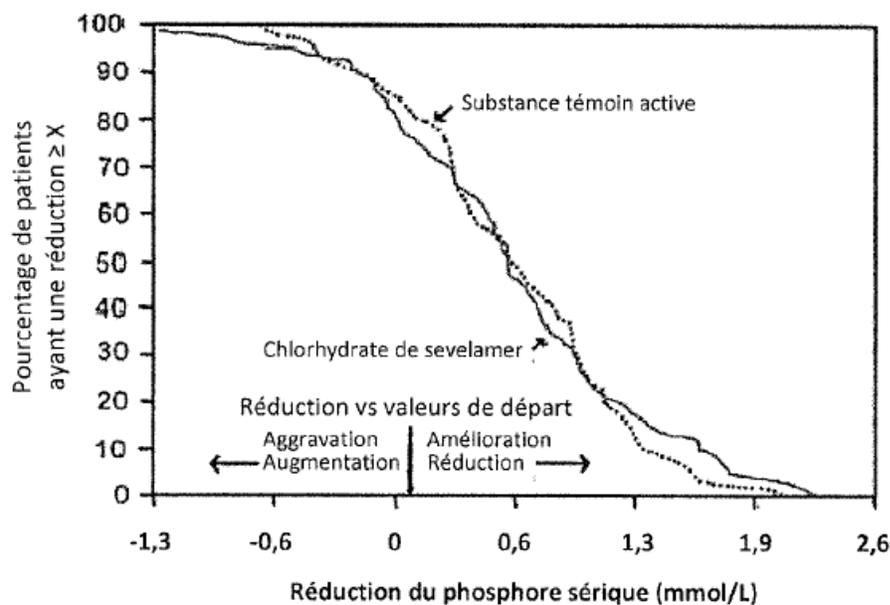
Tableau 7. Phosphatémie moyenne (mmol/L) en base de référence et au moment de l'évaluation

	Chlorhydrate de sevelamer (N=81)	Contrôle actif (N=83)
Base de référence à la fin de la période sans traitement	2,7	2,6
Étape	2,1	1,9
Modification entre la base de référence et le moment de l'évaluation	-0,6* (-0,8, -0,5)	-0,7* (-0,8, -0,5)

*p<0,0001, comparaison entre les groupes de traitement

La distribution des réponses est illustrée à la Figure 1. Les distributions sont semblables pour le chlorhydrate de sevelamer et la substance témoin active. La réponse médiane est une réduction d'environ 0,6 mmol/L dans les deux groupes. Environ 50 % des sujets présentent des réductions allant de 0,3 à 1,0 mmol/L.

Figure 1. Pourcentage des patients (axe Y) obtenant une réduction du phosphore par rapport aux valeurs de départ (mmol/L) au moins aussi marquée que la valeur de l'axe X.



La dose de chlorhydrate de sevelamer quotidienne moyenne à la fin du traitement était de 4,9 g (intervalle de 0,0 à 12,6 g).

Étude parallèle à contrôle actif chez des patients hémodialysés

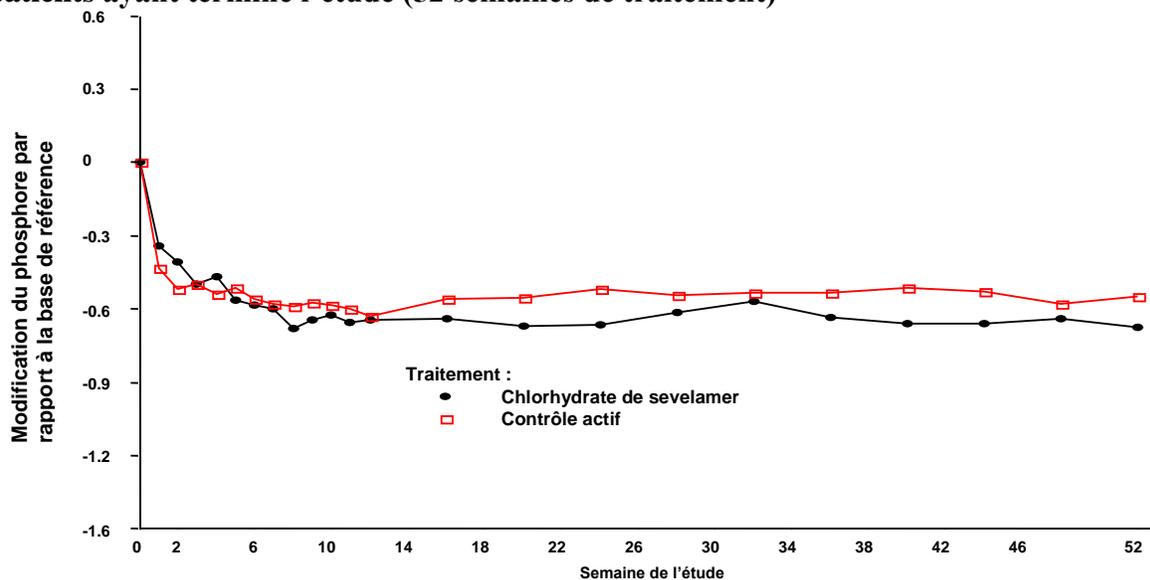
Deux cents patients hémodialysés souffrant d'IRC qui présentaient une hyperphosphatémie (phosphatémie >1,8 mmol/L) après une période sans traitement par chélateur de phosphate de deux semaines ont été randomisés pour recevoir des comprimés de chlorhydrate de sevelamer 800 mg (N=99) ou un contrôle actif (N=101). Les deux traitements entraînaient des réductions similaires de la phosphatémie. À la semaine 52, à l'aide de la dernière observation reportée, le chlorhydrate de sevelamer et le contrôle actif réduisaient tous deux significativement la phosphatémie moyenne (**Tableau 8**).

Tableau 8. phosphatémie moyenne (mmol/L) à la base de référence et modification observée entre la base de référence et la fin du traitement

	HCl de sevelamer (N=94)	Contrôle actif (N=98)
Phosphore à la base de référence	2,4	2,4
Modification entre la base de référence et le moment de l'évaluation	-0,7	-0,6
Produit des ions Ca x phosphore au départ	5,7	5,5
Changement à l'étape vs valeurs de départ	-1,6	-1,1

61 % des patients sous chlorhydrate de sevelamer et 73 % des patients de contrôle ont mené l'étude jusqu'à son terme (52 semaines de traitement). **La Figure 2**, représentant un graphique de la modification du phosphore par rapport à la base de référence pour les patients ayant terminé l'étude, illustre la durabilité de la réponse chez les patients qui étaient capables de maintenir le traitement.

Figure 2. Modification moyenne du phosphore par rapport à la base de référence chez les patients ayant terminé l'étude (52 semaines de traitement)



La dose de chlorhydrate de sevelamer quotidienne moyenne à la fin du traitement était de 6,5 g (intervalle de 0,8 à 13 g).

Étude parallèle à contrôle actif chez des patients sous dialyse péritonéale

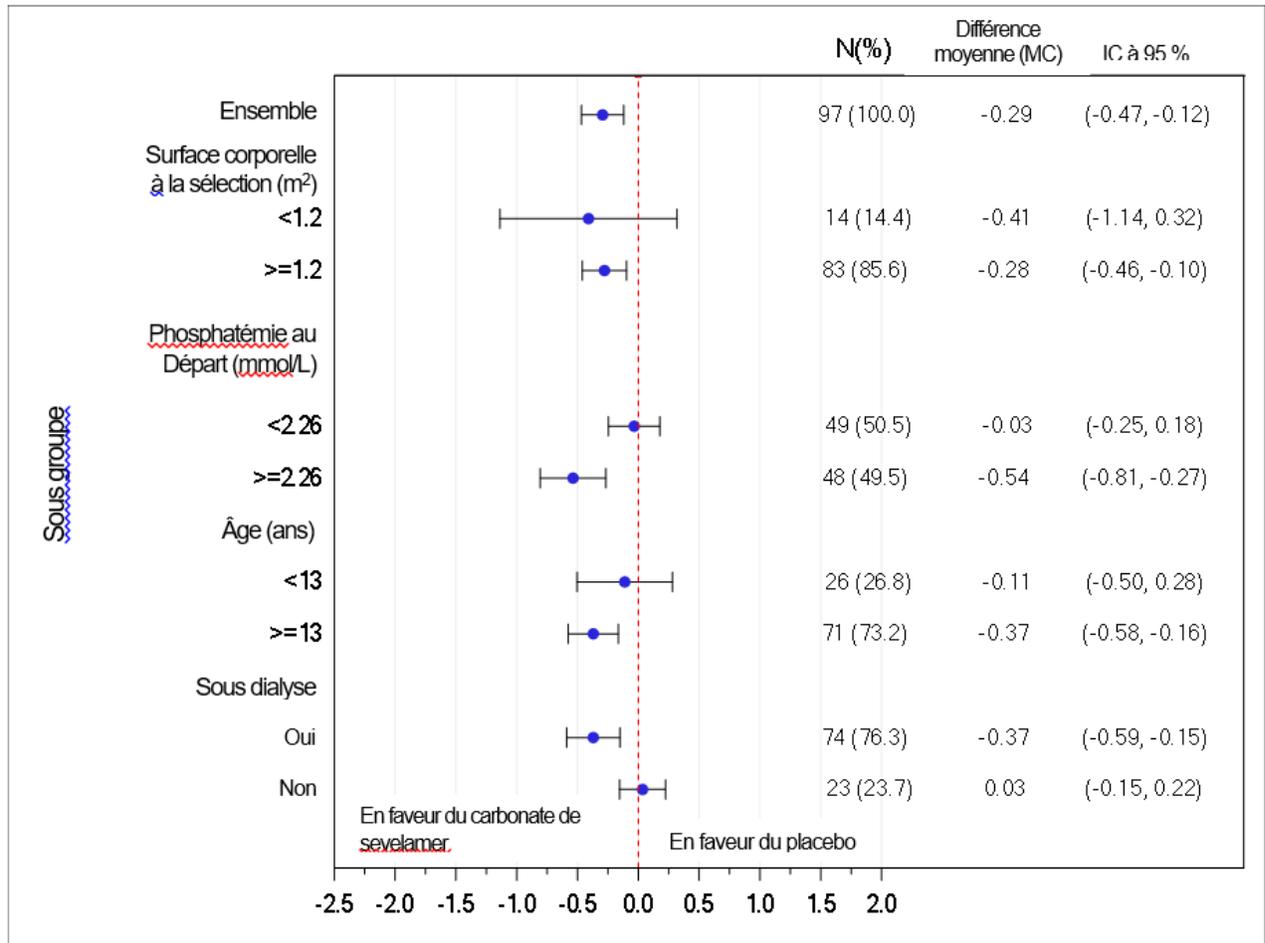
143 patients sous dialyse péritonéale qui présentaient une hyperphosphatémie (phosphatémie > 1,8 mmol/L) après une période sans traitement par chélateur de phosphate de deux semaines ont été randomisés pour recevoir du chlorhydrate de sevelamer (N=97) ou un contrôle actif (N=46) en ouvert pendant 12 semaines. La dose de chlorhydrate de sevelamer quotidienne moyenne à la fin du traitement était de 5,9 g (intervalle de 0,8 à 14,3 g). On observait des modifications statistiquement significatives de la phosphatémie ($p < 0,001$) pour le chlorhydrate de sevelamer (-0,5 mmol/L par rapport à la base de référence de 2,4 mmol/L), ce qui est similaire au contrôle actif.

Étude clinique sur le carbonate de sevelamer en comprimés et en poudre chez des enfants

L'innocuité et l'efficacité du carbonate de sevelamer chez les enfants atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) et présentant une hyperphosphatémie ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique comprenant une période à dose fixe de 2 semaines, à sélection aléatoire et contrôlée par placebo, suivie d'une période d'ajustement posologique de 6 mois, à un seul groupe et en mode ouvert. En tout, 101 patients (âgés de 6 à 18 ans) ayant une surface corporelle (SC) allant de 0,8 m² à 2,4 m² et présentant une hyperphosphatémie secondaire à une IRC ont été admis aléatoirement dans l'étude. La plupart de ces patients étaient âgés de 13 à 18 ans (73 %), avaient une SC de 1,2 m² ou plus (84 %), étaient affligés d'une IRT (78 %) et étaient traités par dialyse (77 %). De ces patients, 49 ont reçu du carbonate de sevelamer et 51 ont reçu un placebo durant la période à dose fixe de 2 semaines; par la suite, tous les patients ont reçu du carbonate de sevelamer pendant la période d'ajustement posologique de 26 semaines.

Les critères d'efficacité principaux et secondaires de l'étude ont été atteints. Chez les patients pédiatriques présentant une hyperphosphatémie découlant d'une IRC, le carbonate de sevelamer a réduit de manière significative le taux de phosphore dans le sang à la fin de la deuxième semaine de la période à dose fixe (critère d'évaluation principal), la variation moyenne selon la méthode des moindres carrés s'établissant à -0,29 (erreur-type : 0,087) mmol/L par rapport au placebo ($p = 0,001$). Les chercheurs ont constaté que la surface corporelle n'avait pas eu d'incidence sur la réponse au traitement pendant la période à dose fixe. En revanche, ils ont remarqué que les patients dont la phosphatémie était au départ inférieure à 2,26 mmol/L et ceux qui n'étaient pas sous dialyse n'avaient pas manifesté de réponse au traitement (**Figure 3**). Une réponse similaire a été observée chez les patients qui ont reçu du carbonate de sevelamer durant la période d'ajustement posologique en mode ouvert de 6 mois. À la fin de cette dernière (28^e semaine), 27 % des patients traités par le carbonate de sevelamer affichaient un taux de phosphore sérique normal compte tenu de leur âge à la suite de quoi les chercheurs ont prescrit aux enfants ayant une SC inférieure à 1,2 m² et à ceux dont la SC était égale ou supérieure à 1,2 m² des doses quotidiennes moyennes de 4 et de 7 g, respectivement. Les effets indésirables survenus pendant le traitement et considérés comme liés ou possiblement liés à l'emploi du carbonate de sevelamer étaient majoritairement des troubles digestifs tels que des nausées, de la constipation, des vomissements et des douleurs abdominales. Aucun indice alarmant évoquant un problème d'innocuité jusqu'alors inconnu n'a été décelé pendant cette étude.

Figure 3. Variation de la phosphatémie (mmol/L) observée dans chacun des sous-groupes du début à la 2^e semaine de la période à dose fixe



Remarque : Différence calculée par la méthode des moindres carrés entre le carbonate de sevelamer et le placebo selon une analyse de covariance réalisée au sein des sous-groupes et où le traitement faisait office d'effet fixe et où la SC mesurée au moment de la sélection des sujets et la phosphatémie mesurée au départ ont servi de covariables.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Plusieurs analyses *in vitro* et modèles animaux ont permis d'évaluer l'activité et l'efficacité du sevelamer. Des études d'équilibre *in vitro* et de liaison cinétique comparant les comprimés de chlorhydrate de sevelamer (800 mg), les comprimés de carbonate de sevelamer (800 mg) et la poudre de carbonate de sevelamer (sachets de 0,8 g, 1,6 g et 2,4 g) ont été effectuées pour comparer les principaux paramètres de liaison du phosphate dans différentes conditions physiologiquement pertinentes qui pourraient être rencontrées dans le tractus gastro-intestinal. Cela comprenait des concentrations variables de phosphate avec et sans prétraitement acide.

L'administration de sevelamer à des rats sains dans le cadre de deux expériences s'est traduite par une augmentation de 90 % et 77 % respectivement de l'excrétion fécale du phosphore. Alors que le carbonate de calcium a entraîné une hausse de 23 % à ce chapitre, cette haute a atteint 77 % avec le sevelamer. L'administration de sevelamer a donné lieu à une diminution proportionnelle à la dose de l'excrétion urinaire de phosphore, signe d'une absorption réduite de ce dernier. Les animaux ayant reçu un mélange alimentaire concentré à 0,5 % ont connu une diminution de 57 % de l'excrétion urinaire totale du phosphore, diminution qui a atteint 66, 88 et 96 % chez les animaux dont l'alimentation était concentrée à 1,3 et 9 % respectivement. Les résultats de ces études d'efficacité montrent que le sevelamer peut se lier au phosphore alimentaire chez les animaux sains, en empêchant ainsi l'absorption GI.

TOXICOLOGIE

REVELA contient du sevelamer, un chélateur de phosphate (polymère réticulé) qui ne subit aucune absorption, et ne contient pas de métaux et de calcium. REVELA (carbonate de sevelamer) a été développé en tant que solution pharmaceutique alternative au chlorhydrate de sevelamer (RENAGEL®).

Les formes des sels de chlorhydrate de sevelamer et de carbonate de sevelamer sont toutes deux des résines polymériques échangeuses d'ions ayant la même structure polymérique. Les amines dans le polymère existent sous une forme protonée et se lient à des phosphates négativement chargés. Bien que les contre-ions soient différents pour les deux sels, le polymère lui-même, le fragment actif responsable de la liaison au phosphate, reste identique. Étant donné que le fragment actif responsable de la liaison du phosphate est le même polymère dans les deux résines (sevelamer) et que les deux sels s'avèrent équivalents à la fois *in vitro* et *in vivo*, les données non cliniques obtenues avec le chlorhydrate de sevelamer s'appliquent également au carbonate de sevelamer.

Carcinogénèse

Des essais biologiques de cancérogénicité à vie standard ont été menés chez la souris et le rat. Les rats ont reçu du chlorhydrate de sevelamer dans leur régime alimentaire à 0,3, 1, ou 3 g/kg/jour. Chez le rat, l'incidence de papillome à cellules transitionnelles de la vessie urinaire était augmentée chez le rat mâle (3g/kg/jour) à une dose humaine équivalente qui était 2 fois la dose d'essai clinique maximale de 14,4 g/jour. Les souris ont reçu des doses alimentaires moyennes de 0,8, 3, ou 9 g/kg/jour. Aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée chez les souris à une dose humaine équivalente qui était 3 fois la dose d'essai clinique maximale de 14,4 g/jour.

Mutagénèse

Une série d'études de toxicité génétique a été effectuée pour évaluer le pouvoir mutagène du sevelamer. Lors du test de mutation inverse sur *Salmonella typhimurium*, le sevelamer a entraîné le même nombre moyen de mutants inverses que le témoin négatif chez toutes les souches, avec ou sans activation métabolique. Le sevelamer a été jugé non mutagène. Lors du test de mutation génétique *in vitro* sur des cellules de mammifères, le sevelamer, administré à raison de 5 mg/mL,

s'est révélé faiblement positif pour ce qui est de l'induction d'aberrations chromosomiques structurelles et négatif pour ce qui est de l'induction d'aberrations chromosomiques numériques. Les faibles effets positifs du sevelamer seraient attribuables à la capacité qu'a ce dernier d'absorber le milieu de culture, et non à l'action directe du produit étudié. Le sevelamer a été soumis au test du micronoyau chez les souris pour confirmer ces résultats. Comme le sevelamer ne subit aucune absorption, on l'a injecté par voie intrapéritonéale pour en maximiser les effets éventuels. Administré à des doses pouvant atteindre 5 g/kg/jour pendant 2 jours consécutifs, le sevelamer a été jugé non clastogène en vertu des conditions de l'étude.

Atteinte à la fertilité

On a soumis le sevelamer à des études de toxicité sur la reproduction et le développement pour en évaluer le potentiel tératogène et les effets sur la fertilité. Dans l'étude de segment I, le sevelamer n'a eu aucun effet néfaste sur la fertilité des mâles et des femelles ni sur les premiers stades du développement embryonnaire à la dose la plus élevée étudiée (4,5 g/kg/jour). Dans l'étude de segment III (développement prénatal et postnatal), on n'a observé aucun signe de toxicité maternelle, peu importe la dose. Aux doses étudiées ($\leq 1,0$ g/kg/jour), le sevelamer n'a pas eu d'effet sur la performance de reproduction durant la gestation, la parturition et la lactation, ni sur la survie, le développement physique, le comportement et la performance de reproduction de la première génération filiale, non plus que sur la survie et le développement des nouveau-nés de la deuxième génération. En conclusion, aucun effet toxique sur la reproduction n'a été observé avec le sevelamer.

Toxicologie

Pour évaluer la toxicité non clinique du sevelamer, on l'a administré par voie orale à des rats Sprague-Dawley ainsi qu'à des beagles, et ce, 1 fois puis à plusieurs reprises pendant 1, 3 et 6 mois dans le cas des rats et 1, 3 et 12 mois dans le cas des chiens à des doses pouvant atteindre 10 g/kg/jour et 2 g/kg/jour, respectivement. En général, le sevelamer a eu peu d'effets toxiques. Chez le rat, il a entraîné une diminution des taux sériques de vitamine D et E liposolubles ainsi que du taux de vitamine K (d'après le temps de coagulation) à des doses élevées seulement. Cette diminution, qui était proportionnelle à la dose en ce qui concerne le taux de vitamine E, a donné lieu à des observations possiblement pertinentes sur le plan clinique (anémie, foyers hémorragiques et croissance anormale des os) qui n'intéressaient cependant que les rats mâles ayant reçu une dose élevée (de 4,5 à 10 g/kg/jour).

Dans les études de segment II menées chez le rat et le lapin, on n'a constaté aucun signe d'effet embryocide, fœtotoxique ou tératogène direct par suite de l'administration du sevelamer aux doses les plus élevées étudiées (1,0 g/kg/jour chez le lapin et 4,5 g/kg/jour chez le rat). Chez les rats traités aux doses de 1,5 et de 4,5 g/kg/jour (environ 8 et 20 fois la dose recommandée maximale chez l'humain de 200 mg/kg/jour), le sevelamer a ralenti ou perturbé l'ossification du fœtus, en raison vraisemblablement d'une déplétion de la vitamine D et/ou vitamine K liposoluble à ces doses élevées.

Le sevelamer n'a pas été étudié chez des animaux n'ayant pas atteint l'âge adulte. Ses effets sur le développement des enfants sont tirés d'études cliniques de courte durée réalisées en pédiatrie (voir la section ESSAIS CLINIQUES, Étude clinique sur le carbonate de sevelamer en comprimés et en poudre chez des enfants).

Aucun cas de surdosage de sevelamer n'a été signalé parmi les patients. Compte tenu du fait que le sevelamer ne subit aucune absorption, le risque de toxicité systémique est minime.

Des études sur le carbonate de sevelamer ont été menées afin d'établir un lien entre la toxicologie existante pour le sel chlorhydrate de sevelamer et le sel carbonate.

Pour évaluer la toxicité non clinique, le chlorhydrate de sevelamer et le carbonate de sevelamer ont été administrés à des rats Sprague Dawley et à des chiens Beagle pendant quatre semaines. Chez le rat, deux groupes ont reçu un régime alimentaire mélangé à du carbonate de sevelamer à la dose de 1,0 ou 4,5 g/kg/jour et les deux autres groupes ont reçu un régime alimentaire mélangé avec du chlorhydrate de sevelamer à la dose de 1,0 ou 4,5 g/kg/jour. Chez le chien, les animaux traités ont reçu du carbonate de sevelamer ou du chlorhydrate de sevelamer une fois par jour par gavage oral à la dose de 0,2 ou 1,0 g/kg/jour. Hormis les taux sériques réduits des vitamines liposolubles chez le rat, aucune toxicité systémique associée à l'administration de carbonate de sevelamer ou de chlorhydrate de sevelamer n'a été observée. De plus, ces résultats étaient comparables à ceux observés avec des études similaires réalisées avec le chlorhydrate de sevelamer.

RÉFÉRENCES

1. Bleyer AJ, Burke SK, Dillon M, Garrett B, Kant KS, Lynch D, *et al.* A Comparison of the Calcium-Free Phosphate Binder Sevelamer Hydrochloride With Calcium Acetate in the Treatment of Hyperphosphatemia in Hemodialysis Patients. *Am J Kidney Dis* 1999;33:694-701.
2. Burke SK, Amin NS, Incerti C, Plone MA, Lee JW. Sevelamer hydrochloride (Renagel), a phosphate-binding polymer, does not alter the pharmacokinetics of two commonly used antihypertensives in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 2001;41:199-205.
3. Burke SK, Slatopolsky EA, Goldberg DI. Renagel[®], a novel calcium- and aluminum-free phosphate binder, inhibits phosphate absorption in normal volunteers. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:1640-4.
4. Chertow GM, Burke SK, Dillon MA, Slatopolsky E. Long-term effects of sevelamer hydrochloride on the calcium x phosphate product and lipid profile of haemodialysis patients. *Nephrol Dial Transplant* 1999;14:2907-2914.
5. Chertow GM, Dillon M, Burke SK, *et al.* A randomized trial of sevelamer hydrochloride (RenaGel) with and without supplemental calcium. Strategies for the control of hyperphosphatemia and hyperparathyroidism in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999;51:18-26.
6. Goldberg DI, Dillon MA, Slatopolsky EA, *et al.* Effect of RenaGel, a non-absorbed, calcium-and-aluminum-free phosphate binder, on serum phosphorus, calcium, and intact parathyroid hormone in end-stage renal disease patients. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13:2303-10.
7. Kays MB, Overholser BR, Mueller BA, Moe SM, Sowinski KM. Effects of sevelamer hydrochloride and calcium acetate on the oral bioavailability of ciprofloxacin. *Am J Kidney Diseases* 2003;42:1253-1259.
8. Plone M, Peterson J, Rosenbaum D, Burke S. Sevelamer, a phosphate-binding polymer, is a non-absorbed compound. *Clin Pharmacokinetic* 2002;41:517-23.
9. Pruchnicki Maria C, Coyle James D, Hoshaw-Woodard S, Bay William H. Effect of phosphate binders on supplemental iron absorption in healthy subjects. *J Clin Pharmacol* 2002;42:1171-6.
10. Rosenbaum DP, Holmes-Farley SR, Mandeville WH, Pitruzzello M, Goldberg DI. Effect of Renagel[®], a non-absorbable, cross-linked, polymeric phosphate binder, on urinary phosphorus excretion in rats. *Nephrol Dial Transplant* 1997;12:961-4
11. Slatopolsky E, Burke S, Dillon M. RenaGel[®], a nonabsorbed calcium-and-aluminum-free phosphate binder, lowers serum phosphorus and parathyroid hormone. *Kidney Int* 1999;55:299-307.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

PrREVELA®

Comprimés de carbonate de sevelamer et poudre de sevelamer pour suspension orale

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée suite à l'homologation de RENVELA pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents à propos de RENVELA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

REVELA est utilisé pour traiter des taux élevés de phosphore dans le sang chez les patients suivants atteints d'insuffisance rénale terminale et traités par dialyse :

- adultes et
- enfants (âgés de 6 ans ou plus) dont la surface corporelle (SC) est égale ou supérieure à 0,75 m².

Les effets de ce médicament :

REVELA est un chélateur de phosphate qui n'est pas absorbé par l'organisme. Lorsqu'il est pris avec les repas, RENVELA inhibe l'absorption intestinale des phosphates ingérés d'origine alimentaire.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

- chez les patients présentant un faible taux de phosphore dans le sang
- chez les patients présentant une occlusion intestinale (blocage de l'intestin), ou une lésion évolutive connue de la muqueuse du tube digestif telle qu'une nécrose (mort des tissus), une perforation (un trou), des ulcères ou des saignements;
- chez les patients allergiques au carbonate de sevelamer ou à l'un des autres ingrédients entrant dans la composition du produit (voir la rubrique Les ingrédients non médicinaux);
- chez les enfants âgés de moins de 6 ans, chez ceux dont la SC est inférieure à 0,75 m² et chez ceux atteints d'hyperphosphatémie légère.

L'ingrédient médicinal :

Carbonate de sevelamer

Les ingrédients non médicinaux :

Comprimés : monoglycérides diacétylés, hypromellose, cellulose microcristalline, chlorure de sodium, stéarate de zinc.

Poudre : Arôme naturel et artificiel de crème aux agrumes, alginat de propylène glycol, chlorure de sodium, sucralose et oxyde ferrique (jaune).

La présentation :

Comprimés : 800 mg

Poudre : 0,8 g et 2,4 g

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en Garde et Précautions Importantes

REVELA peut provoquer des effets secondaires graves qui peuvent nécessiter l'hospitalisation et la chirurgie. Informez votre médecin ou rendez-vous immédiatement à l'hôpital si vous avez de la difficulté à avaler, si vous présentez une obstruction intestinale ou une perforation intestinale.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser RENVELA si vous :

- avez de la difficulté à avaler (troubles de la déglutition ou problèmes d'œsophage)
- présentez un trouble intestinal, comme des affections qui ralentissent le passage des aliments dans vos intestins et conduisent à un blocage;
- avez subi une intervention chirurgicale sur vos intestins;
- souffrez de constipation sévère ou qui s'aggrave;
- présentez un faible taux de phosphore dans le sang;
- présentez un faible taux de calcium dans le sang;
- êtes enceinte, avez l'intention de le devenir ou vous allaitez;
- êtes allergique à ce médicament ou à l'un des ingrédients entrant dans sa composition ou dans celle du contenant.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

REVELA peut affecter l'effet d'autres médicaments. Informez votre médecin ou votre pharmacien sur les médicaments que vous avez pris récemment, prenez actuellement ou pensez prendre, y compris les médicaments délivrés sans ordonnance et les herbes médicinales. Il peut être nécessaire de prendre ces médicaments une heure avant ou trois heures après RENVELA. N'oubliez pas que RENVELA doit toujours être pris avec de la nourriture.

Si vous consultez un autre médecin ou un dentiste, informez-le que vous prenez RENVELA.

Médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec RENVELA : ciprofloxacine et lévothyroxine. Votre médecin pourra être amené à vous prescrire des prises de sang afin de surveiller étroitement les hormones thyroïdiennes qui se trouvent dans votre sang dans le cas où vous prendriez de la lévothyroxine et RENVELA.

REVELA peut également interagir avec les médicaments qui sont utilisés pour prévenir le rejet d'un organe transplanté, comme la cyclosporine, le mycophénolate et le tacrolimus.

REVELA peut interagir avec des médicaments utilisés pour traiter les ulcères gastriques connus sous le nom d'inhibiteurs de la pompe à protons (p. ex. pantoprazole, oméprazole).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle :

Comprimés et poudre

REVELA est offert en comprimés et en poudre pour suspension orale. Vous devriez utiliser la poudre si vous :

- avez du mal à avaler des comprimés. Consultez votre médecin pour lui faire part de votre préférence. Pendant votre traitement, vous pouvez passer des comprimés à la poudre et vice versa. En revanche, vous NE DEVEZ PAS utiliser un comprimé et de la poudre en même temps pour obtenir la dose dont vous avez besoin;
- devez donner REVELA à un enfant.
- REVELA doit être pris 3 fois par jour avec un repas ou une collation.
- Vous ou votre enfant devez **TOUJOURS** le prendre avec un repas ou une collation et **JAMAIS** à jeun.
- La dose totale prescrite par votre médecin doit être divisée entre les repas ou les collations que vous ou votre enfant prenez dans la journée.

Comprimés : Les comprimés REVELA doivent être avalés entiers et NE DOIVENT PAS être écrasés, croqués ou brisés en morceaux.

Poudre : Pour prendre la poudre, il faut d'abord :

- la mélanger avec de l'eau (voir la section A);
- la mélanger avec une boisson autre que de l'eau comme du soda au gingembre; ou
- la saupoudrer sur de la nourriture comme de la compote de pommes, de la poudre de protéine de petit-lait ou encore l'ajouter à des aliments cuits, mais tièdes (50 °C au maximum), tels que du gruau, des œufs brouillés et une poitrine de poulet désossée et cuite sans la peau (voir la section B).

Plusieurs sachets peuvent être mélangés à la fois, aussi longtemps que la quantité d'eau ou de nourriture recommandée est utilisée pour chacun d'eux.

Comme la poudre reste en suspension dans le liquide et NE SE DISSOUT PAS, il faut agiter le tout vigoureusement juste avant que vous ou votre enfant le buviez.

Une fois que la poudre est mélangée à de l'eau, à une autre boisson ou à des aliments, il faut la prendre dans les 30 minutes qui suivent. Il est important de boire tout le liquide ou de manger toute

la quantité de nourriture pour s'assurer que la dose est ingérée au complet.

IL NE FAUT PAS :

- prendre la poudre REVELA à sec; ni
- la chauffer (par exemple, dans un four à micro-ondes ou à l'aide d'une autre source de chaleur);
- ni l'ajouter à des aliments ou à des liquides chauds.

Posologie initiale habituelle :

Votre médecin :

- déterminera la dose qui vous convient d'après votre taux de phosphore;
- déterminera la dose qui convient à votre enfant d'après sa surface corporelle;
- surveillera votre taux de phosphore ou celui de votre enfant et modifiera la dose de REVELA au besoin.

Prenez REVELA exactement comme votre médecin vous l'a prescrit.

Mode d'emploi de la poudre pour suspension :

La poudre REVELA est offerte seulement en sachets de 0,8 et de 2,4 g.

Pour ouvrir un sachet :

- agitez-le en le tenant par un des coins supérieurs afin que la poudre s'accumule au fond;
- puis déchirez-le en suivant la ligne pointillée.

A) Comment préparer une dose en mélangeant la poudre à de l'eau ou à un autre liquide

Teneur	Volume minimal de liquide à utiliser pour mélanger chaque sachet	
	mL	Cuillères à soupe
0,8 g (utiliser un sachet au complet)	30	2
2,4 g (utiliser un sachet au complet)	60	4

B) Comment préparer une dose en mélangeant la poudre à de la nourriture

Teneur	Volume minimal de nourriture à utiliser pour mélanger chaque sachet	
	mL	Cuillères à soupe
0,8 g (utiliser un sachet au complet)	120	8
2,4 g (utiliser un sachet au complet)	120	8

Il se peut que votre médecin vous recommande d'ajuster la dose de votre enfant de 0,4 g à la fois pour qu'il obtienne celle qui lui convient. Comme RENVELA n'est pas offert en sachets de 0,4 g, vous devrez prélever la quantité de poudre équivalant à 0,4 g dans un sachet de 0,8 g (voir les sections C et D).

C) Comment prélever une dose de 0,4 g dans un sachet de 0,8 g

Servez-vous d'une cuillère à mesurer pour prélever la bonne quantité de poudre, soit 0,4 g. NE TAPOTEZ PAS la cuillère à mesurer pour compacter la poudre.

Teneur	Quantité de poudre à prélever dans un sachet de 0,8 g
0,4 g	1 mL ou ¼ de cuillère à thé

- Refermez le sachet de 0,8 g en repliant le rebord deux fois.
- La poudre qui reste pourra être utilisée dans les 24 prochaines heures pour la dose suivante.
- Si la poudre n'a pas été employée dans les 24 heures, jetez le sachet et utilisez-en un neuf.

D) Comment préparer une dose de 0,4 g dans de l'eau ou un autre liquide comme du soda au gingembre, ou dans de la nourriture

Teneur	Volume minimal de liquide à mélanger		Volume minimal de nourriture à utiliser	
	mL	Cuillères à soupe	mL	Cuillères à soupe
0,4 g	30	2	120	8

Surdose :

En cas de surdosage, communiquez sans tarder avec votre médecin ou un centre antipoison.

Dose oubliée :

Toute dose oubliée doit être omise. Il n'est pas conseillé de doubler la dose.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Bien que RENVELA soit généralement bien toléré, certains patients peuvent rencontrer des effets indésirables tels que nausées, vomissements, diarrhée, indigestion, constipation, douleur abdominale, éruptions cutanées, démangeaisons et flatulences (gaz). Informez votre médecin de tout nouvel épisode de constipation ou en cas de constipation qui s'aggrave.

Consultez votre médecin si vous éprouvez une douleur intense à l'abdomen ou des problèmes gastriques ou intestinaux, ou s'il y a du sang dans vos selles. Ces symptômes peuvent être causés par une grave maladie inflammatoire de l'intestin provoquée par des dépôts de cristaux dans vos intestins. Votre médecin décidera si vous devriez poursuivre votre traitement par RENVELA ou non.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien		Arrêtez de prendre le médicament et appelez votre médecin ou votre pharmacien
	Grave uniquement	Dans tous les cas	
Fréquent	Douleurs abdominales		✓
Peu Fréquent	Dysphagie : Difficulté à avaler Problèmes d'œsophage	✓	
	Obstruction intestinale (iléus), blocage, occlusion ou perforation de l'intestin: Douleurs abdominales soudaines, inflammation et ulcères, gêne abdominale, douleurs liées aux crampes et aux flatulences, diarrhée ou difficulté à aller à la selle, sang dans les selles, nausées/vomissements surtout après les repas, éructations excessives, perte d'appétit ; ces symptômes peuvent être suivis d'une fièvre et de frissons		
Fréquence Inconnu	Diverticulite : douleur au quadrant inférieur gauche, fièvre, nausées, diarrhée ou constipation		✓
	Réactions allergiques : éruptions cutanées, enflure du visage ou de la bouche, difficulté à respirer		✓
	Inflammation des intestins : Douleur abdominale intense, problèmes gastriques ou intestinaux, présence de sang dans les selles		✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet

inattendu ressenti lors de la prise de RENVELA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver les comprimés et la poudre à une température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C) à l'abri de l'humidité et de la chaleur.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour en savoir davantage au sujet de RENVELA :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant www.sanofi.ca, ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-265-7927.

Le présent dépliant a été rédigé par sanofi-aventis Canada Inc.

Dernière révision : 12 mai 2023