

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

PrACCEL-SEVELAMER
comprimés de carbonate de sevelamer
comprimé oral, 800 mg
Chélateur de phosphate

Accel Pharma Inc.
119 Labrosse Ave
Point-Claire, QC
H9R 1A3
Canada

Date d'approbation initiale :
07 févr. 2017

Date de révision :
21 septembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 249772

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1.INDICATIONS, [1.2 Personnes âgées]	2020-12
4. POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, [4.1 Considérations posologiques]	2020-12
7. MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, [7.1.4 Personnes âgées]	2020-12

TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE	2
TABLEAU DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	5
4.4 Administration.....	6
4.5 Dose oubliée.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	9
7.1.1 Femmes enceintes.....	9
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées.....	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9

8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques	10
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	11
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.3	Interactions médicament-comportement	12
9.4	Interactions médicament-médicament	12
9.5	Interactions médicament-aliment	13
9.6	Interactions médicament- plante médicinale.....	13
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	13
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	13
10.1	Mode d'action.....	13
10.2	Pharmacodynamie.....	14
10.3	Pharmacocinétique.....	14
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION.....	15
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	15
PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES		16
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	16
14	ESSAIS CLINIQUES	17
14.1	Conception de l'essai et données démographiques de l'étude	17
14.2	Résultats de l'étude	18
15	MICROBIOLOGIE	21
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	21
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	24
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT		25

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ACCEL-SEVELAMER (comprimés de carbonate de sevelamer) est indiqué pour :

- le contrôle de l'hyperphosphatémie chez les adultes sous dialyse avec une insuffisance rénale terminale (IRT).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité de ACCEL-SEVELAMER dans la population pédiatrique ont été démontrées. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé une indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité. Une surveillance attentive et des pratiques de titration graduelle sont recommandées pour les patients gériatriques afin de réduire le risque d'hyperphosphatémie (voir 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION)

2 CONTRE-INDICATIONS

L'administration d'carbonate de sevelamer est contre-indiquée dans les circonstances suivantes :

- chez les patients présentant une hypophosphorémie
- 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 [7 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. Voir la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#)

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

- Des cas graves de dysphagie, d'obstruction et de perforation intestinale ont été associés à l'utilisation de carbonate de sevelamer, certaines ont nécessité l'hospitalisation et la chirurgie. (Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#))

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- 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 qu' ACCEL-SEVELAMER pour éviter la liaison GI (au moins une heure avant ou trois heures après ACCEL-SEVELAMER).
- Surveiller le phosphore sérique et ajuster la dose d'ACCEL-SEVELAMER en fonction de la plage cible souhaitée (voir [4.2 POSOLOGIE RECOMMANDÉE ET MODIFICATION POSOLOGIQUE; Adultes](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- Les comprimés ACCEL-SEVELAMER 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).
- Adultes (≥ 18 ans)

Tableau 1 Le ci-dessous présente les doses recommandées lors de l'établissement du traitement par ACCEL-SEVELAMER chez des patients adultes qui ne prennent aucun autre chélateur de phosphate :

Tableau 1 : Dose initiale pour les patients en dialyse ne prenant pas de chélateur de phosphate

Phosphorémie initiale	ACCEL-SEVELAMER comprimés de 800 mg
$> 1,8$ et $< 2,4$ mmol/L	1 comprimé trois fois par jour pendant les repas (2,4 grammes/jour)
$\geq 2,4$ mmol/L	2 comprimés trois fois par jour pendant les repas (4,8 grammes/jour)

Chez les patients ayant déjà reçu du chlorhydrate de sevelamer, ACCEL-SEVELAMER 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 2](#) présente les doses initiales recommandées d'ACCEL-SEVELAMER à partir d'une dose d'acétate de calcium réelle d'un patient.

Tableau 2 : Dose initiale chez des patients dialysés en cas de changement de traitement acétate de calcium à ACCEL-SEVELAMER

Acétate de calcium 667 mg (comprimés par repas)	ACCEL-SEVELAMER Comprimé de 800 mg (comprimés par repas)
1 comprimé	1 comprimé
2 comprimés	2 comprimés
3 comprimés	3 comprimés

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) jusqu'à ce que les taux sériques souhaités soient atteints.

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

Dose d'entretien

La phosphorémie doit être surveillée régulièrement en ayant pour objectif de maintenir les taux de phosphore sériques selon les normes médicales (voir la rubrique [4.1 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.

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

4.4 Administration

- On ne doit pas croquer, mâcher ni rompre les comprimés d'ACCEL-SEVELAMER (carbonate de sevelamer) avant de les avaler.
- ACCEL-SEVELAMER doit être pris au cours des repas et/ou des collations et non à jeun, car son action est de lier le phosphate ingéré (voir la rubrique [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Mode d' action](#))

4.5 Dose oubliée

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

5 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.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 3 : Formes Posologiques, Concentrations, Composition et Emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration/composition	Ingrédients non médicinaux
oral	comprimé 800 mg	Hypromellose, Lactose monohydraté, monoglycérides diacétylés, silice colloïdale anhydre, stéarate de zinc.

Les comprimés ACCEL-SEVELAMER 800 mg sont des comprimés blancs pelliculés, de forme ovale, gravé SVL d'un côté, et renferment 800 mg de carbonate de sevelamer sur une base anhydre, hypromellose, Lactose monohydraté, monoglycérides diacétylés, silice colloïdale anhydre, stéarate de zinc.

Les comprimés d'ACCEL-SEVELAMER dosés à 800 mg sont présentés dans des flacons de 180 comprimés.

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

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'encadré [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#)

Généralités

Les insuffisants rénaux sont exposés au risque d'hypocalcémie. Comme ACCEL-SEVELAMER 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 phosphorémie ne chute pas sous le taux de 0,8 mmol/L (voir la rubrique 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

De rares cas de grave difficulté à avaler le comprimé de carbonate de sevelamer 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-oesophagienne. La prudence s'impose lorsqu'on utilise des comprimés d'ACCEL-SEVELAMER chez ce type de patients.

Le sevelamer se lie aux acides biliaires et, par conséquent, empêche l'absorption du cholestérol. L'innocuité et l'efficacité de carbonate de sevelamer chez les patients qui souffrent d'une insuffisance rénale n'ont été établies.

Cancérogenèse et mutagenèse

Voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#).

Gastro-intestinal

Des cas de dysphagie et de rétention oesophagienne des comprimés ont été signalés en lien avec l'utilisation de la préparation de carbonate de sevelamer 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 carbonate de sevelamer. 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 carbonate de sevelamer.

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de carbonate de sevelamer 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 de l'ACCEL-SEVELAMER à des patients présentant ces troubles gastro-intestinaux. Il faut surveiller étroitement ces patients pendant leur traitement par ACCEL-SEVELAMER. Le traitement par ACCEL-SEVELAMER doit être réévalué chez les patients qui développent une constipation sévère ou d'autres symptômes GI graves (voir la rubrique [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Des cas de troubles inflammatoires graves du tractus gastro-intestinal associés à la présence de cristaux de sevelamer (accompagnés de complications telles que des hémorragies, des piqûres, des ulcères, des nécroses, des colites et une masse dans le côlon ou le caecum) ont été rapportés (voir [8.5 EFFETS INDÉSIRABLES OBSERVÉES APRÈS LA MISE EN MARCHÉ](#)). Les troubles inflammatoires peuvent disparaître à l'arrêt du ACCEL-SEVELAMER. L'arrêt du traitement doit être envisagé chez les patients qui développent des symptômes gastro-intestinaux sévères. (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)).

Surveillance et tests de 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.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

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

7.1.2 Allaitement

On ignore si ce ACCEL-SEVELAMER est excrété dans le lait maternel chez l'humain; en revanche, comme le sevelamer n'est pas absorbé, son excrétion dans le lait maternel est peu probable. Il convient de prendre des précautions, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité d'ACCEL-SEVELAMER dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées; par conséquent, l'indication d'utilisation chez ces patients n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Personnes âgées

Une surveillance attentive et des pratiques de titration graduelle sont recommandées pour les patients gériatriques afin de réduire le risque d'hypophosphatémie (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#))

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les données sur l'innocuité de 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 4](#)).

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 %).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques. Les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques; par conséquent, peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables issues des essais cliniques peuvent être utiles pour identifier et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments dans le monde réel.

Le [Tableau 4](#) 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 4 : Effets indésirables avec des patients hémodialysés et souffrant d'insuffisance rénale terminale

	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)	
Classe d'organe ou de système Effets indésirables	chlorhydrate de sevelamer N = 483 %	chlorhydrate de sevelamer N = 99 %	calcium N = 101 %
Troubles gastro-intestinaux			
Vomissements	24,4	22,2	21,8
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
Troubles généraux et au site d'administration			
Complication mécanique de l'implant	4,3	6,1	10,9
Pyrexie	8,7	5,1	10,9
Infections et infestations			
Rhinopharyngite			

	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)	
Classe d'organe ou de système	chlorhydrate de sevelamer N = 483 %	chlorhydrate de sevelamer N = 99 %	calcium N = 101 %
Effets indésirables			
Bronchite	13,9	14,1	7,9
Infection des voies respiratoires supérieures	5,4	11,1	12,9
	7,0	5,1	10,9
Trouble de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif			
Douleur dans les membres	13,7	13,1	14,9
Arthralgie	11,4	12,1	17,8
Lombalgie	6,0	4,0	17,8
Troubles neurologiques			
Céphalées	18,4	9,1	15,8
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux			
Dyspnée	15,7	10,1	16,8
Toux	11,6	7,1	12,9
Affections cutanées			
Prurit	10,4	13,1	9,9
Troubles cardiovasculaires			
Hypertension	9,3	10,1	5,9

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.

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Depuis la commercialisation du chlorhydrate de sevelamer (qui comporte le même fragment actif que carbonate de sevelamer), les effets indésirables suivants ont été signalés, : réactions allergiques, y compris oedème 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 tractus gastro-intestinal (avec des complications telles qu'une hémorragie, une perforation, une ulcération, une nécrose, une colite et une masse

intestinale) associés à la présence de cristaux de sevelamer ont été rapportés (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Des cas de nécrose de la muqueuse gastro-intestinale, d'hémorragie digestive et de colite associés à la présence des cristaux de sevelamer et l'apparition de tels troubles n'a été établi (voir les sections [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.3 Interactions médicament-comportement

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

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments énumérés dans ce tableau sont basés soit sur des rapports de cas ou des études d'interactions médicamenteuses, soit sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur et de la gravité attendues de l'interaction (c.-à-d. Celles identifiées comme contre-indiquées).

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 carbonate de sevelamer afin d'empêcher la liaison gastro-intestinale (au moins une heure avant ou trois heures après ACCEL-SEVELAMER) doit être considéré lors de l'utilisation d'un de ces agents en association avec ACCEL-SEVELAMER et après son retrait.

Depuis le lancement du produit, de très rares cas d'élévation des taux de TSH (hormone thyroïdienne stimulant) 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

rare 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.

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie. 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.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) n'éliminent pas le phosphore et peuvent, de ce fait, développer une hyperphosphorémie. 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'hyperphosphorémie 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 phosphorémie peut entraîner une baisse du taux sérique de PTH.

10.1 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 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 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.

10.2 Pharmacodynamie

Une étude a été menée visant à évaluer l'innocuité et la tolérabilité d'ACCEL-SEVELAMER comparativement aux comprimés de Renvela® (Genzyme) chez des patients hémodialysés atteints de maladie rénale chronique (MRC), basé sur l'évaluation de l'incidence d'événements indésirables et d'événements indésirables graves, ainsi que sur l'observance. L'objectif secondaire de l'étude était de prouver l'équivalence d'une préparation à l'essai par voie orale contenant 800 mg de carbonate de sevelamer comparativement au Renvela® pour le contrôle du phosphore sérique chez des patients hémodialysés atteints de maladie rénale chronique. L'objectif exploratoire de l'étude était de procurer de plus amples renseignements sur la tolérabilité d'ACCEL-SEVELAMER basé sur l'évaluation des signes vitaux et des paramètres de laboratoire (hématologie et biochimie).

Les résultats du paramètre d'évaluation principal en matière d'innocuité et tolérabilité d'ACCEL-SEVELAMER comparativement aux comprimés de Renvela® (Genzyme) chez des patients hémodialysés atteints de MRC n'ont démontré aucune différence en ce qui concerne l'incidence d'événements indésirables consécutifs au traitement et le pourcentage de sujets qui se sont retirés en raison d'événements indésirables. L'évaluation statistique de la concentration moyenne du phosphore sérique en fonction du temps (déterminée à partir de 4 mesures prises pendant les 2 dernières semaines de chaque période de traitement à l'insu de 8 semaines) après traitement par le produit test et par le produit de référence a démontré que les deux produits sont équivalents en ce qui concerne le contrôle de la concentration du phosphore sérique.

L'évaluation d'autres paramètres d'innocuité [changements pertinents sur le plan clinique des signes vitaux à partir de la référence jusqu'à la fin du traitement, ainsi que les examens de laboratoire (hématologie et biochimie) tout au long de l'essai] ne fournit aucune évidence mettant l'innocuité en question.

10.3 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.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET ÉLIMINATION

Conserver à une température allant de 15 à 30 °C dans le récipient d'origine. Craint l'humidité et la chaleur.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune.

PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

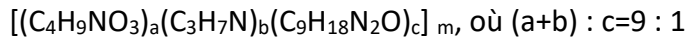
Substance pharmaceutique

Nom propre : carbonate de sevelamer (USAN)

Nom chimique :

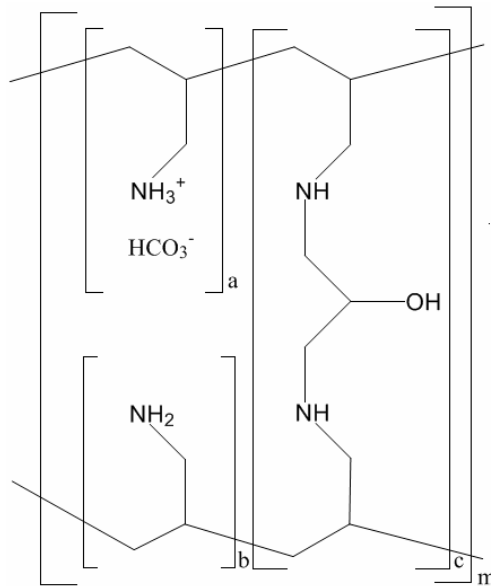
1. carbonate de poly(allylamine-co-N,N'-diallyl-1,3-diamino-2-hydroxypropane) (CAS)
2. carbonate du polymère (chlorométhyl)oxirane et de 2-propén-1-amine (CAS)
3. carbonate du polymère de 2-propén-1-amine et de (chlorométhyl)oxirane (CAS)
4. carbonate du polymère d'allylamine et de 1-chloro-2,3-époxypropane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

Formule moléculaire et masse moléculaire :



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 de structure :



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.

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et données démographiques de l'étude

Le tableau 5 résume les essais cliniques utilisant le sevelamer chez des patients IRC dialysés.

Tableau 5 : Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques chez les patients IRC dialysés

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)
Carbonate de sevelamer vs chlorhydrate de sevelamer	Double-aveugle randomisé, croisé,	Comprimé, oral, 2 périodes de 8 semaines	patients dialysés souffrant d'IRC : 79
Chlorhydrate de sevelamer	Contrôlé par placebo en double aveugle	Comprimé, oral, périodes de 2 semaines	24
Chlorhydrate de sevelamer	Contrôlé actif, étiquette ouverte, croisé	Comprimé, oral, périodes de sevrage de 2 semaines et périodes de 8 semaines pour Sevelamer et contrôle actif	Patients hémodialysés : 84
Chlorhydrate de sevelamer	Contrôlé actif, parallèle	Comprimé, oral, période de sevrage de 2 semaines et 52 semaines	Patients hémodialysés : 200
Chlorhydrate de sevelamer	Contrôle actif, parallèle chez les	Comprimé, oral, 12 semaines avec 2 semaines de sevrage	Patients en dialyse péritonéale : 143

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)
	patients en dialyse péritonéale		

14.2 Résultats de l'étude

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 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 a 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.

L'aptitude du chlorhydrate de sevelamer à réduire le phosphore sérique chez les patients dialysés souffrant d'IRC a été démontré 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 (phosphorémie > 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 phosphorémie de contrôle, la dose du contrôle actif pouvait également être altérée pour atteindre le phosphate de contrôle. Les deux traitements réduisaient significativement la phosphorémie moyenne d'environ 0,6 mmol/l ([Tableau 6](#)).

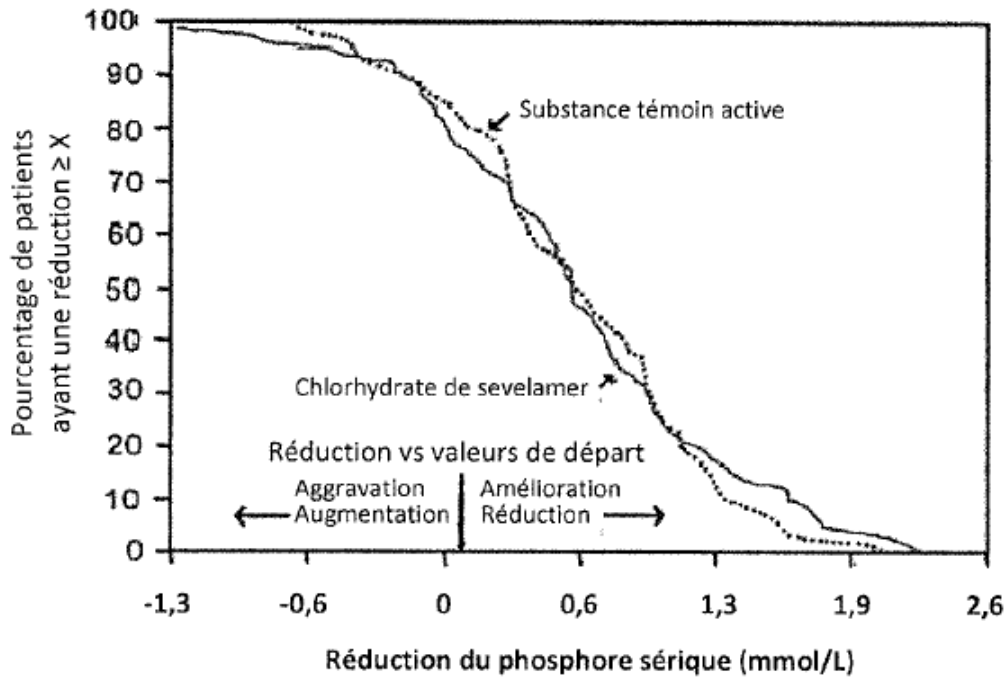
Tableau 6 : Phosphorémie moyenne (mmol/L) en base de référence et au moment de l'évaluation

	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

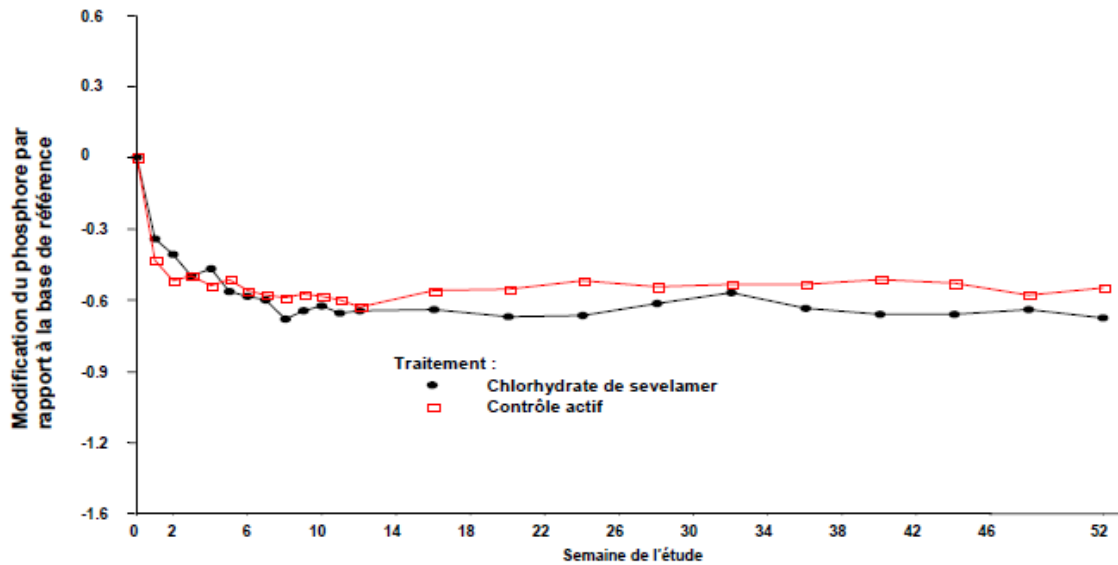
Deux cent patients hémodialysés souffrant d'IRC qui présentaient une hyperphosphatémie (phosphorémie $>1,8$ mmol/L) après une période sans traitement par chélateur de phosphate de deux semaines ont été randomisés pour recevoir des comprimés de chlorhydrate de sevelamer 800 mg (N=99) ou un contrôle actif (N=101). Les deux traitements entraînaient des réductions similaires de la phosphorémie. 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 phosphorémie moyenne ([Tableau 7](#)).

Tableau 7 : Phosphorémie 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 (phosphorémie > 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 phosphorémie ($p < 0,001$) 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.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

ACCEL-SEVELAMER contient du sevelamer, un chélateur de phosphate (polymère réticulé) qui

ne subit aucune absorption, et ne contient pas de métaux et de calcium. ACCEL-SEVELAMER (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.

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, le sevelamer a entraîné une diminution dose-dépendante de la vitamine E liposoluble et une diminution des taux de vitamine D liposoluble et de vitamine K (mesurée par le temps de coagulation) à des doses élevées uniquement. Des résultats potentiellement cliniquement pertinents (anémie, hémorragies focales) dus à cette diminution des taux sériques de vitamines liposolubles n'ont été observés que chez des rats mâles à fortes doses (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.

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.

Cancérogénicité :

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 (3 g/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.

Génotoxicité :

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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. Comprimés ^{Pr}Renvela® tablets, 800 mg, Numéro de contrôle de la présentation : 238461, Monographie de produit, Sanofi-Aventis Canada Inc. 2020 Octobre 29.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrACCEL-SEVELAMER

Comprimés de carbonate de sevelamer

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre ACCEL-SEVELAMER et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'ACCEL-SEVELAMER.

Mises en garde et précautions importantes

ACCEL-SEVELAMER peut provoquer des effets secondaires graves pouvant nécessiter une hospitalisation et une intervention chirurgicale. Ces effets secondaires graves comprennent :

- **Dysphagie** (difficulté à avaler, problèmes avec l'œsophage)
- **Obstruction intestinale (iléus), blocage intestinal ou trou dans l'intestin**

Voir le tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre, ci-dessous, pour plus d'informations sur ces effets secondaires et d'autres effets secondaires graves.

Pourquoi ACCEL-SEVELAMER est-il utilisé?

ACCEL-SEVELAMER est utilisé pour abaisser les taux sanguins élevés de phosphate chez les adultes qui :

- sont atteints d'une maladie rénale en phase terminale, et
- sont sous dialyse.

Comment ACCEL-SEVELAMER agit-il?

ACCEL-SEVELAMER est un chélateur de phosphate qui n'est pas absorbé par l'organisme. Lorsqu'il est pris pendant les repas, ACCEL-SEVELAMER se lie au phosphate contenu dans les aliments que vous avez ingérés et empêche son absorption dans votre sang. Cela contribue à réduire les niveaux de phosphate dans votre organisme..

Quels sont les ingrédients dans ACCEL-SEVELAMER?

Ingrédients médicinaux : Carbonate de Sevelamer

Ingrédients non médicinaux : Hypromellose, Lactose monohydraté, monoglycérides diacétylés, silice colloïdale anhydre, stéarate de zinc.

ACCEL-SEVELAMER est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 800 mg

Ne prenez pas ACCEL-SEVELAMER si :

- vous avez des niveaux anormalement bas de phosphate dans votre sang
- vous avez actuellement des problèmes gastro-intestinaux tels que :
 - occlusion intestinale
 - dommages à la muqueuse du tube digestif causés par la mort des tissus, des trous ou des ulcères (plaies)
 - saignements gastro-intestinaux
- vous êtes allergique au carbonate de sevelamer ou à tout autre ingrédient d'ACCEL-SEVELAMER. ACCEL-SEVELAMER contient du lactose.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ACCEL-SEVELAMER, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :

- avez de la difficulté à avaler. Ceci comprend 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.
- avez des niveaux anormalement bas de phosphore ou de calcium dans votre sang.
- êtes enceinte, pensez être enceinte ou envisagez de le devenir.
- allaient
- vous prenez des médicaments utilisés pour contrôler les crises ou l'épilepsie.
- vous prenez des médicaments utilisés pour traiter les problèmes de rythme cardiaque (arythmie)

Autres avertissements à connaître :

Inflammation intestinale : ACCEL-SEVELAMER peut causer une inflammation intestinale grave.

Cela peut entraîner d'autres complications graves telles que:

- saignement gastro-intestinal
- dommages à la muqueuse du tube digestif causés par la mort des tissus, des trous ou des ulcères (plaies)
- tumeurs dans les intestins
- inflammation chronique de la muqueuse du tube digestif

Voir le tableau Effets secondaires graves et mesures à prendre ci-dessous pour plus d'informations à ce sujet et sur d'autres effets secondaires graves.

Grossesse : ne prenez ACCEL-SEVELAMER pendant la grossesse que si vous et votre professionnel de la santé avez discuté des risques et avez décidé que vous devriez le faire.

Allaitement : Les effets d'ACCEL-SEVELAMER sur le lait maternel et le bébé allaité ne sont pas bien étudiés. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous prenez ACCEL-SEVELAMER.

Contrôles et tests : Votre professionnel de la santé peut effectuer des analyses de sang avant de commencer ACCEL-SEVELAMER et/ou pendant votre traitement. Ces tests vérifieront :

- la quantité de calcium, phosphate, bicarbonate et chlorure dans votre sang
- les niveaux de vitamine D, E, K et d'acide folique dans votre sang.

Selon les résultats de vos tests, votre professionnel de la santé peut vous dire de prendre des suppléments pendant votre traitement par ACCEL-SEVELAMER.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ACCEL-SEVELAMER :

- Ciprofloxacine - utilisée pour traiter les infections bactériennes.
- Ciclosporine, mycophénolate, tacrolimus - utilisés pour prévenir le rejet des greffes d'organes.
- Lévothyroxine - utilisé pour traiter une glande thyroïde sous-active.
- Inhibiteurs de la pompe à protons, tels que l'oméprazole, le lansoprazole, le pantoprazole - utilisés pour soulager les symptômes du reflux acide et traiter les ulcères d'estomac.

Certains médicaments peuvent devoir être pris une heure avant ou trois heures après la prise d'ACCEL-SEVELAMER. Votre professionnel de la santé vous donnera des instructions sur la façon de prendre vos autres médicaments pendant le traitement par ACCEL-SEVELAMER.

Comment prendre ACCEL-SEVELAMER :

- Les comprimés doivent être avalés **entiers** et **NE DOIVENT PAS** être écrasés, croqués ou brisés en morceaux.
- Les comprimés doivent être pris **UNIQUEMENT** avec des repas ou des collations. Vous **NE DEVRIEZ PAS** le prendre à jeun.
- ACCEL-SEVELAMER doit être pris 3 fois par jour avec des repas et / ou des collations.
- La dose quotidienne totale que votre professionnel de la santé vous dit de prendre doit être répartie entre les repas ou les collations que vous mangez pendant la journée.

Dose habituelle :

Votre professionnel de la Santé :

- déterminez votre dose en fonction du taux de phosphate dans votre sang.
- surveillez vos niveaux de phosphate et modifiez la dose au besoin.

Prenez ACCEL-SEVELAMER exactement comme votre professionnel de la Santé vous l'a prescrit.

Surdosage :

Si vous pensez que vous, ou une personne dont vous vous occupez, avez pris trop d'ACCEL-SEVELAMER, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou un centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, sautez-la et prenez la dose suivante comme prévu. Ne doublez pas la dose.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ACCEL-SEVELAMER?

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez avoir lors de la prise de ACCEL-SEVELAMER. Si vous ressentez des effets indésirables non mentionnés ici, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Douleurs abdominales		✓	
RARE			
Réactions allergiques : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante; baisse de la pression artérielle; avoir mal au ventre et vomir; urticaire ou éruption cutanée; gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge.			✓
Obstruction intestinale (iléus), blocage, occlusion ou perforation de l'intestin : Douleurs abdominales			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
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			
Diverticulite : douleur et sensibilité dans la partie inférieure gauche de l'abdomen, fièvre, nausée, diarrhée ou constipation		✓	
Dysphagie : Difficulté à avaler, Problèmes d'oesophage	✓		
Inflammation des intestins : Douleur abdominale intense, problèmes gastriques ou intestinaux, présence de sang dans les selles		✓	

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné associé à l'utilisation de produits de santé 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.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, 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.

Entreposage :

- Conserver à une température allant de 15 à 30 °C dans le récipient d'origine.
- Craint l'humidité et la chaleur.
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de ACCEL-SEVELAMER :

- 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 <http://www.accelpharma.com>, ou peut être obtenu en téléphonant au : 1- 877-822-2235.

Le présent dépliant a été rédigé par Accel Pharma Inc.

Dernière révision : 21 septembre 2021