



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

DISPOSICIÓN N° 2730

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

BUENOS AIRES, 27 MAY 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-005695-10-6 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RENVELA / CARBONATO DE SEVELAMER, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 800mg, aprobada por Certificado N° 54.806.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 76 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada RENVELA / CARBONATO DE SEVELAMER, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 800mg, aprobada por Certificado N° 54.806 y Disposición N° 6636/08, propiedad de la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 42 a 52, 53 a 63 y 64 a 74.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 6636/08 los prospectos autorizados por las fojas 42 a 52, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.806 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-005695-10-6

DISPOSICION N°

2730

js


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **2730** los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.806 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GENZYME DE ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RENVELA / CARBONATO DE SEVELAMER, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 800mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 6636/08.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007501-08-1.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|------------------|-----------------------------------|--|
| Prospectos. | Anexo de Disposición N° 6636/08.- | Prospectos de fs. 42 a 52, 53 a 63 y 64 a 74, corresponde desglosar de fs. 42 a 52.- |

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma
GENZYME DE ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 54.806 en la
Ciudad de Buenos Aires, a los días **27 MAY 2010**, del mes de.....de 2010

Expediente N° 1-0047-0000-005695-10-6

DISPOSICIÓN N° **2730**

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

2730

genzyme

RENVELA® 800 mg comprimidos recubiertos
CARBONATO DE SEVELAMER

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria irlandesa

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto de Renvela contiene: 800 mg de carbonato de sevelamer anhidro. Los ingredientes inactivos son: celulosa microcristalina 157,8 mg; agua purificada 88,9 mg; cloruro de sodio 3,2 mg; estearato de zinc 2,1 mg; recubrimiento: hipromelosa, monoglicéridos diacetilados 36,8 mg. La leyenda del comprimido también contiene hipromelosa y tinta negra de óxido de hierro, propilenglicol y alcohol isopropílico.

Los comprimidos de color blanco a blanquecino llevan impreso "RENVELA 800" en una de sus caras.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Reductor del fósforo sérico. El ingrediente activo de Renvela es el carbonato de sevelamer, una amina polimérica de administración oral quelante del fosfato. Código ATC: V03AE02.

INDICACIONES

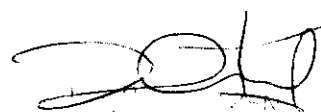
Renvela® (carbonato de sevelamer) está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos que reciben hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Renvela también está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos con nefropatía crónica que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico $\geq 1,78$ mmol/L.

Renvela debe utilizarse en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio, 1,25 di-hidroxi vitamina D₃ o uno de sus análogos para controlar el desarrollo de la enfermedad ósea renal.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS


genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE



FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Mecanismo de acción

Renvela contiene sevelamer, un polímero cruzado quelante no absorbible, libre de metal y de calcio. El sevelamer contiene numerosas aminas separadas por un carbono del esqueleto del polímero que se protonan parcialmente en el estómago. Estas aminas protonadas se unen a iones cargados negativamente, como el fósforo de la dieta en el intestino. Al unirse al fósforo en el tubo digestivo y disminuir la absorción, el sevelamer disminuye la concentración de fosfato en suero. La monitorización regular de los niveles de fósforo sérico siempre es necesaria durante la administración de un quelante del fósforo.

Propiedades Farmacodinámicas

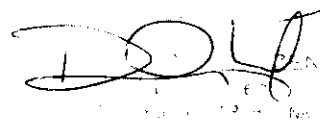
En dos ensayos clínicos aleatorizados, cruzados, se ha demostrado que el carbonato de sevelamer, administrado tres veces al día es equivalente al clorhidrato de sevelamer y, por lo tanto, eficaz para controlar el fósforo sérico en pacientes con nefropatía crónica que reciben hemodiálisis.

El primer estudio demostró que los comprimidos de carbonato de sevelamer administrados tres veces al día eran equivalentes al clorhidrato de sevelamer administrados tres veces al día en 79 pacientes en hemodiálisis tratados en dos períodos aleatorizados de 8 semanas de tratamiento (los promedios ponderados en el tiempo del fósforo sérico medio fueron de $1,5 \pm 0,3$ mmol/L tanto para el carbonato de sevelamer como para el clorhidrato de sevelamer). El segundo estudio demostró que el carbonato de sevelamer en polvo, administrado tres veces al día era equivalente a los comprimidos de clorhidrato de sevelamer administrados tres veces al día en 31 pacientes con hiperfosfatemia (definida como concentraciones de fósforo sérico $\geq 1,78$ mmol/L) en hemodiálisis tratados en dos períodos aleatorizados de 4 semanas de tratamiento (los promedios ponderados en el tiempo del fósforo sérico medio fueron $1,6 \pm 0,5$ mmol/L para el carbonato de sevelamer en polvo y de $1,7 \pm 0,4$ mmol/L para el clorhidrato de sevelamer en comprimidos).

En los ensayos clínicos realizados en pacientes hemodializados, el clorhidrato de sevelamer por sí solo no tuvo un efecto clínicamente significativo ni consistente sobre la hormona paratiroidea intacta (HPTi) en suero. No obstante, en un estudio de 12 semanas con pacientes en diálisis peritoneal, se observaron reducciones de la HPTi parecidas en comparación con los pacientes que recibieron acetato de calcio. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario, Renvela debe ser utilizado en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir calcio en forma de suplementos, 1,25 di-hidroxi vitamina D3 o uno de sus análogos para bajar los niveles de la hormona paratiroidea intacta (HPTi).




DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE



Se ha demostrado que el sevelamer se une a ácidos biliares in vitro e in vivo en modelos animales de experimentación. La fijación de ácidos biliares mediante resinas de intercambio iónico es un método bien establecido para disminuir el colesterol sanguíneo. En los ensayos clínicos con sevelamer, tanto el colesterol total medio como el colesterol LDL, se redujeron en un 15-39%- Se ha observado una reducción del colesterol después de 2 semanas de tratamiento que se mantiene con el tratamiento a largo plazo. Los niveles de triglicéridos, colesterol HDL y albúmina no cambiaron después del tratamiento con sevelamer.

Como el sevelamer se une a los ácidos biliares, podría interferir en la absorción de las vitaminas liposolubles como la A, D, E y K.

El sevelamer no contiene calcio y reduce la incidencia de episodios de hipercalcemia en comparación con los pacientes que usan quelantes de fósforo que contienen calcio solamente. Durante un estudio con un año de seguimiento se demostró que los efectos del sevelamer en el fósforo y el calcio se mantenían.

Farmacocinética

No se han realizado estudios farmacocinéticos con carbonato de sevelamer. El clorhidrato de sevelamer, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelamer, no se absorbe en el tubo digestivo, como confirmó un estudio de absorción realizado en voluntarios sanos.

POSOLOGÍA Y MODO DE EMPLEO

Posología

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de carbonato de sevelamer es de 2,4 g o 4,8 g al día basada en las necesidades clínicas y el nivel de fósforo sérico. Renvela debe tomarse tres veces al día con las comidas.

| Nivel de fósforo sérico en los pacientes | Dosis diaria de carbonato de sevelamer a tomar en 3 comidas al día |
|--|--|
| 1,78 -2,42 mmol/L (5,5 - 7,5 mg/dL) | 2,4 g* |
| > 2,42 mmol/L (>7,5 mg/dL) | 4,8 g* |

*Además de un ajuste de la dosis posterior conforme a las instrucciones.

Para pacientes en tratamiento previo con quelantes del fósforo (que contienen clorhidrato de sevelamer o calcio), Renvela se debe administrar en base a los gramos monitoreando los niveles de fósforo sérico para asegurarse que las dosis diarias sean óptimas.

Ajuste de la dosis y mantenimiento

Se deben monitorear las concentraciones séricas de fósforo y ajustar la dosis de carbonato de sevelamer cada 2-4 semanas hasta que se alcance una concentración de fósforo sérico aceptable, efectuando un monitoreo regular posteriormente.

Los pacientes que toman Renvela deben observar las dietas que se les han prescripto.

En la práctica clínica, el tratamiento será continuo basándose en la necesidad de controlar los niveles de fósforo sérico y se espera que la dosis diaria sea de aproximadamente 6 g al día.

Población Pediátrica

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Renvela en niños menores de 18 años.

Renvela no está recomendado para niños menores de 18 años.

Forma de administración

Los comprimidos se deben tragar intactos y no se deben triturar, masticar ni fragmentar antes de su administración.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de sus excipientes.
- Hipofosfatemia.
- Obstrucción intestinal.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE EMPLEO

No se ha estudiado la eficacia y seguridad de Renvela en niños menores de 18 años.

No se ha establecido la seguridad y eficacia en pacientes adultos con nefropatía crónica que no están en diálisis con un nivel de fósforo sérico $< 1,78$ mmol/L. Por lo tanto, Renvela no está recomendado actualmente para el uso en estos pacientes.

No se ha establecido la eficacia y seguridad de Renvela en pacientes con los siguientes trastornos:

- disfagia
- trastornos de la deglución
- trastornos de motilidad gastrointestinal grave incluyendo gastroparesia no tratada o grave, retención del contenido gástrico y movimientos intestinales anormales o irregulares
- Enfermedad intestinal inflamatoria activa
- Intervención de cirugía mayor de tubo digestivo

Por lo tanto, se debe tener precaución cuando Renvela se usa en estos pacientes.

46

Obstrucción intestinal e íleo/subíleo

En muy raras ocasiones se han observado obstrucción intestinal e íleo/subíleo en pacientes durante el tratamiento con clorhidrato de sevelamer, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelamer. El estreñimiento puede ser un síntoma precedente. Se debe controlar con cuidado a los pacientes que tengan estreñimiento mientras reciban tratamiento con Renvela. Se debe volver a evaluar el tratamiento con Renvela en pacientes que desarrollan estreñimiento grave u otros síntomas gastrointestinales graves.

Vitaminas liposolubles

Los pacientes con enfermedad renal crónica podrían desarrollar niveles bajos de las vitaminas liposolubles A, D, E y K, dependiendo de la ingesta dietética y de la gravedad de su enfermedad. No se puede descartar que Renvela pueda unirse a las vitaminas liposolubles que contienen los alimentos ingeridos. En pacientes que no toman suplementos vitamínicos pero reciben sevelamer se debe evaluar regularmente el estado de la vitamina sérica A, D, E y K. Se recomienda administrar suplementos vitamínicos si es necesario. Se recomienda que los pacientes con nefropatía crónica que no estén recibiendo diálisis reciban suplementos de vitamina D (aproximadamente 400 UI de vitamina D nativa al día), lo que puede formar parte de un preparado multivitamínico que se toma aparte de la dosis de Renvela. En los pacientes que se someten a diálisis peritoneal, se recomienda llevar a cabo un monitoreo adicional de las vitaminas liposolubles y el ácido fólico. Puesto que los niveles de vitaminas A, D, E y K no se han incluido en ensayos clínicos en estos pacientes.

Carencia de folato

En la actualidad, los datos son insuficientes para excluir la posibilidad de deficiencia de folato durante el tratamiento a largo plazo con Renvela.

Hipocalcemia/hipercalcemia

Los pacientes con nefropatía crónica pueden desarrollar hipocalcemia o hipercalcemia. Renvela no contiene calcio. Por lo tanto, deben vigilarse las concentraciones de calcio sérico en intervalos regulares y debe administrarse el calcio elemental en forma de suplementos si es necesario.

Acidosis metabólica

Los pacientes con nefropatía crónica están predispuestos a sufrir acidosis metabólica. Como parte de la buena práctica clínica se recomienda el monitoreo de los niveles de bicarbonato sérico.

Peritonitis

Los pacientes que reciben diálisis están sujetos a ciertos riesgos de infección específicos de la modalidad de diálisis. La peritonitis es una complicación conocida en los pacientes que reciben diálisis peritoneal y en un ensayo clínico con clorhidrato de sevelamer se notificó un mayor número de casos de peritonitis en el grupo sevelamer que en el grupo control. Los pacientes en diálisis peritoneal deben ser estrechamente monitoreados para asegurarse de usar la técnica aséptica adecuada y reconocer y tratar rápidamente cualquier signo y síntoma asociado a la peritonitis.

Medicamentos antiarrítmicos y anticonvulsivos

Hay que tener precaución al prescribir Renvela a pacientes que también toman medicamentos antiarrítmicos y anticonvulsivos (ver Interacciones)

Hipotiroidismo

Se recomienda un monitoreo estrecho de los pacientes con hipotiroidismo a quienes se administra carbonato de sevelamer junto con levotiroxina (ver Interacciones)

Tratamiento crónico a largo plazo

En un ensayo clínico de un año, no se observaron evidencias de acumulación de sevelamer. Sin embargo, no se pueden descartar totalmente la absorción y acumulación potenciales del sevelamer durante el tratamiento a largo plazo (> un año) (ver Farmacocinética).

Hiperparatiroidismo

Renvela no está indicado para el control del hiperparatiroidismo. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario, Renvela debe ser utilizado en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir calcio en forma de suplementos, 1,25 di-hidroxi vitamina D3 o uno de sus análogos para bajar los niveles de la hormona paratiroidea intacta (HPTi)

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones en pacientes en diálisis.

En estudio de interacciones en voluntarios sanos, el clorhidrato de sevelamer, que contiene la misma parte activa que el Renvela, redujo la biodisponibilidad de ciprofloxacina en aproximadamente un 50% al ser administrado junto con clorhidrato de sevelamer en un estudio de dosis única. En consecuencia, Renvela no se debe tomar simultáneamente con ciprofloxacina.

Se han notificado niveles reducidos de ciclosporina, micofenolato mofetil y tacrolimus en pacientes sometidos a trasplantes cuando se han administrado junto con clorhidrato de sevelamer sin ninguna consecuencia clínica, (es decir, rechazo del injerto). No se puede excluir la posibilidad de interacciones y se debe considerar un monitoreo cuidadoso de las concentraciones sanguíneas de ciclosporina, micofenolato mofetil y tacrolimus durante el uso de la combinación y después de su discontinuación.

En muy raras ocasiones se han notificado casos de hipotiroidismo en pacientes que recibían conjuntamente clorhidrato de sevelamer, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelamer, y levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda un monitoreo estrecho de los niveles de la hormona estimulante de tiroides (TSH) a pacientes que reciben carbonato de sevelamer y levotiroxina.

Los pacientes que toman medicamentos antiarrítmicos para el control de las arritmias y medicamentos anticonvulsivantes para el control de los trastornos convulsivos fueron excluidos de los ensayos clínicos. Hay que tener precaución al prescribir Renvela a pacientes que también toman estos medicamentos.

En estudios de interacciones en voluntarios sanos, el clorhidrato de sevelamer, que contiene la misma parte activa que Renvela, no tuvo ningún efecto en la biodisponibilidad de digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol.

Renvela no se absorbe y podría afectar la biodisponibilidad de otros medicamentos. Al administrar algún medicamento en el que una reducción de la biodisponibilidad podría tener un efecto clínicamente significativo en la seguridad o eficacia, el medicamento se debe administrar al menos una hora antes o tres horas después que Renvela, o el médico debe considerar el monitoreo de los niveles sanguíneos.

Embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes derivados de la utilización de sevelamer en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado cierta toxicidad reproductiva cuando el sevelamer se administró a ratas a altas dosis (ver Datos preclínicos de seguridad). También se ha demostrado que el sevelamer reduce la absorción de varias vitaminas, incluido el ácido fólico (ver Advertencias y precauciones de empleo e Interacciones). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Renvela sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario y tras una evaluación cuidadosa de la relación riesgo-beneficio tanto para la madre como para el feto.

Sgenzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach

12

Lactancia

Se desconoce si el sevelamer se excreta en leche materna humana. La naturaleza no absorbible del sevelamer indica que es poco probable su excreción en la leche materna. Se debe tomar una decisión sobre si continuar/interrumpir la lactancia o continuar/interrumpir el tratamiento con Renvela teniendo en cuenta los beneficios de la lactancia para el niño y los beneficios del tratamiento con Renvela para la mujer.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

La seguridad del sevelamer (como sales de carbonato o clorhidrato) se ha investigado en numerosos ensayos clínicos en los que han participado en total 969 pacientes de hemodiálisis con una duración del tratamiento de 4 a 50 semanas (724 pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer y 245 con carbonato de sevelamer), 97 pacientes con diálisis peritoneal con una duración de tratamiento de 12 semanas (todos tratados con clorhidrato de sevelamer) y 128 pacientes con nefropatía crónica en diálisis con una duración de tratamiento de 8 a 12 semanas (79 pacientes tratados con clorhidrato de sevelamer y 49 con carbonato de sevelamer).

Las reacciones adversas que se produjeron con más frecuencia ($\geq 5\%$ de los pacientes) posible o probablemente relacionadas con el sevelamer, se clasifican todas dentro del grupo de los trastornos gastrointestinales. La mayoría de estas reacciones adversas fueron de intensidad leve a moderada. En la siguiente tabla se muestran datos posible o probablemente relacionados con el sevelamer derivados de estos estudios, enumerados por orden de frecuencia. El índice de notificación se clasifica como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10.000$), incluyendo las notificaciones aisladas.

| |
|---|
| Trastornos gastrointestinales |
| Muy frecuentes ($\geq 1/10$): Náuseas, vómitos, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento |
| Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$): Diarrea, dispepsia, flatulencia, dolor abdominal |

Experiencia después de la comercialización: En muy raras ocasiones (frecuencia estimada post-comercialización de $< 1/10.000$) se han observado obstrucción intestinal e íleo/subíleo en pacientes durante el tratamiento con clorhidrato de sevelamer, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelamer.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se notificado casos de sobredosis. El clorhidrato de sevelamer, que contiene la misma parte activa que el carbonato de sevelamer, se ha administrado a voluntarios sanos normales en dosis de hasta 14 gramos al día durante ocho días sin efectos no deseados. En los pacientes con nefropatía crónica, la dosis diaria media máxima estudiada fue de 14,4 gramos de sevelamer en una dosis diaria única.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano, comunicarse con el Departamento Médico de Genzyme de Argentina S.A. (011) 4798-6900 o en su defecto con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, teléfono (011) 4962-6666/2247, Hospital de Niños Pedro Elizalde, teléfono (011) 4300-2115, Hospital A. Posadas, teléfono (011) 4654-6648/4658-7777.

Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos no clínicos del sevelamer demuestran que no hay riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales sobre farmacología de seguridad, toxicidad a dosis repetidas o genotoxicidad.

Se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis con clorhidrato de sevelamer oral en ratones (dosis de hasta 9 g/kg/día) y ratas (0,3, 1 ó 3 g/kg/día). Hubo un aumento de la incidencia de papiloma celular transicional en la vejiga urinaria en ratas macho del grupo de la dosis alta (dosis equivalente en humanos del doble de la dosis máxima del ensayo clínico de 14,4 g). No se observó un aumento de la incidencia de los tumores en los ratones (dosis equivalente en humanos de 3 veces la dosis máxima del ensayo clínico).

En una prueba citogenética en mamíferos *in vitro* con activación metabólica, el clorhidrato de sevelamer causó un aumento estadísticamente significativo en el número de aberraciones cromosómicas estructurales. El clorhidrato de sevelamer no fue mutagénico en el ensayo de mutación bacteriana de Ames.

En ratas y perros, el sevelamer redujo la absorción de las vitaminas liposolubles D, E y K (factores de coagulación) y del ácido fólico.

Se observaron deficiencias en la osificación esquelética en varios lugares en fetos de ratas hembra que recibieron dosis de sevelamer intermedias y altas (dosis equivalentes en humanos inferior a la dosis máxima en ensayos clínicos de 14,4g). Los efectos podrían ser secundarios a la depleción de la vitamina D.


genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE

2730

En conejas preñadas que recibieron dosis orales de clorhidrato de sevelamer por alimentación con sonda durante la organogénesis, se produjo un aumento de las resorciones tempranas en el grupo de la dosis alta (dosis equivalente en humanos del doble de la dosis máxima en ensayos clínicos).

El clorhidrato de sevelamer no afectó la fertilidad de las ratas macho o hembra en un estudio de administración dietética en el que las hembras fueron tratadas desde los 14 días anteriores al apareamiento hasta la gestación y los machos fueron tratados durante 28 días antes del apareamiento. La dosis más alta en este estudio fue de 4,5 g/kg/día (dosis equivalente en humanos de 3 veces la dosis máxima de los ensayos clínicos de 14,4g).

Incompatibilidades

No procede.

Condiciones especiales de conservación

Consérvese a 25°C, se permiten excursiones entre 15°C a 30°C.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Vida Útil: 24 meses.

Contenido y composición del envase

Renvela comprimidos 800 mg: Frascos de polietileno de alta densidad y precinto de inducción de aluminio. El envase contiene 30,180 o 270 comprimidos.

Manténgase fuera del alcance de los niños

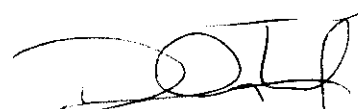
Elaborado por:

Genzyme Ireland, Ltd.,
IDA Industrial Park
Waterford, Irlanda

Importado y Distribuido en Argentina por:



Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de La Legua 161, (B1609JEB)
Boulogne, Buenos Aires, Argentina
Dir. Téc.: Darío Letzen, Farmacéutico
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud
Certificado N°: 54806.



genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE


Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE

Renvela es una marca registrada de Genzyme Corporation.

Fecha de última revisión (CMP nº01/09/29087-EMEA): 6.7.2009



genzyme
DE ARGENTINA S.A.
Sergio F. Navarro Hufenbach
PRESIDENTE


D. D. D.
D. D. D.