

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

**PrRENVELA<sup>®</sup>**

**comprimés de carbonate de sevelamer**

800 mg

Chélateur de phosphate

Code ATC : VO3A EO2

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

Date de préparation :  
17 mars 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 200973

s-a version 4.0 datée 17 mars 2017

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	3
EFFETS INDÉSIRABLES .....	5
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	7
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	9
SURDOSAGE.....	10
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	10
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....	11
INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	12
PRÉSENTATIONS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	12
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>13</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	13
ESSAIS CLINIQUES .....	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	18
TOXICOLOGIE .....	18
RÉFÉRENCES .....	21
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>22</b>

## 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, oxyde de fer noir, alcool isopropylique, cellulose microcristalline, propylène glycol, chlorure de sodium, stéarate de zinc.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

- RENVELA (carbonate de sevelamer) est indiqué pour la maîtrise de l'hyperphosphatémie chez les patients dialysés souffrant d'insuffisance rénale terminale (IRT).

### CONTRE-INDICATIONS

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

- chez les patients présentant une hypophosphorémie
- chez les patients présentant une occlusion intestinale
- 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 phosphorémie 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-œsophagienne. La prudence s'impose lorsqu'on utilise des comprimés de RENVELA 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 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).

### **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'innocuité et l'efficacité de RENVELA n'ont pas été établies chez les enfants de moins de 18 ans. L'utilisation de RENVELA n'est donc pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans.

**Gériatrie :** Aucune recommandation particulière n'est nécessaire pour les patients âgés.

### **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  $39 \pm 22$  à  $34 \pm 22$  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 à 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 à 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).

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**

	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 %	de calcium N = 101 %
<b>Troubles gastro-intestinaux</b>			
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
<b>Infections et infestations</b>			
Rhinopharyngite	13,9	14,1	7,9
Bronchite	5,4	11,1	12,9
Infection des voies respiratoires supérieures	7,0	5,1	10,9
<b>Trouble de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif</b>			
Douleur dans les membres	13,7	13,1	14,9
Arthralgie	11,4	12,1	17,8
Lombalgie	6,0	4,0	17,8
<b>Affections cutanées</b>			
Prurit	10,4	13,1	9,9
<b>Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux</b>			
Dyspnée	15,7	10,1	16,8
Toux	11,6	7,1	12,9
<b>Troubles cardiovasculaires</b>			
Hypertension	9,3	10,1	5,9
<b>Troubles neurologiques</b>			
Céphalées	18,4	9,1	15,8

**Tableau 1 : Effets indésirables chez 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 %	de chlorhydrate de sevelamer N = 99 %	de calcium N = 101 %
<b>Troubles généraux et au site d'administration</b>			
Complication mécanique de l'implant	4,3	6,1	10,9
Pyrexie	8,7	5,1	10,9

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.

### **Effets indésirables au 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, sans qu'un lien de causalité ne soit établi : 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.

## **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 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 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

- On ne doit pas croquer, mâcher ni rompre les comprimés de RENVELA (carbonate de sevelamer) avant de les avaler.
- Prendre RENVELA juste avant ou pendant le 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).

### Posologie recommandée et modification posologique

Le Tableau 2 ci-dessous présente les doses recommandées lors de l'établissement du traitement par RENVELA chez des patients qui ne prennent aucun autre chélateur de phosphate :

**Tableau 2 : Posologie de RENVELA**

Dose initiale	
Phosphorémie initiale	REVELA
> 1,8 et < 2,4 mmol/L	3 comprimés par jour (2,4 g)
≥ 2,4 mmol/L	6 comprimés par jour (4,8 g)

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)
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 l'atteinte de la phosphorémie cible.

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 **Considérations posologiques**).

Au cours d'essais cliniques, la dose quotidienne réelle moyenne de carbonate de sevelamer était d'approximativement 6 g par jour. La dose quotidienne étudiée de carbonate de sevelamer la plus élevée était de 14,4 g par jour chez des patients souffrant d'IRC.

### **Dose oubliée**

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

## **SURDOSAGE**

Chez des 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 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 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.

## **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 les comprimés de 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.

## **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-<sup>14</sup>C 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**

Les comprimés RENVELA 800 mg sont des comprimés blancs pelliculés, de forme ovale, gravés « RENVELA 800 », et 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. L'encre d'impression des comprimés contient également l'hypromellose, de l'oxyde de fer noir, du propylène glycol et de l'alcool isopropylique.

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

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

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Nom propre : carbonate de sevelamer (USAN)

Nom chimique :

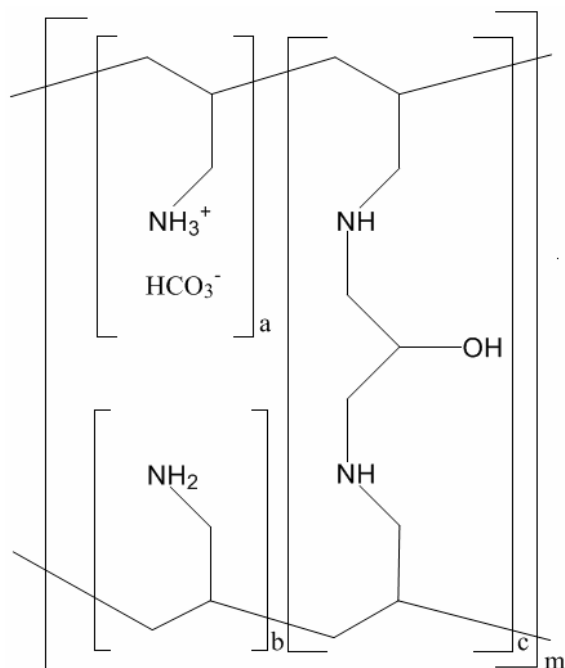
1. carbonate de poly(allylamine-*co*-*N,N'*-diallyl-1,3-diamino-2-hydroxypropane) (CAS)
2. carbonate du polymère (chlorométhyl)oxirane et de 2-propén-1-amine (CAS)
3. carbonate du polymère de 2-propén-1-amine et de (chlorométhyl)oxirane (CAS)
4. carbonate du polymère d'allylamine et de 1-chloro-2,3-époxypropane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

Un essai clinique croisé randomisé, 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 cet 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 4**).

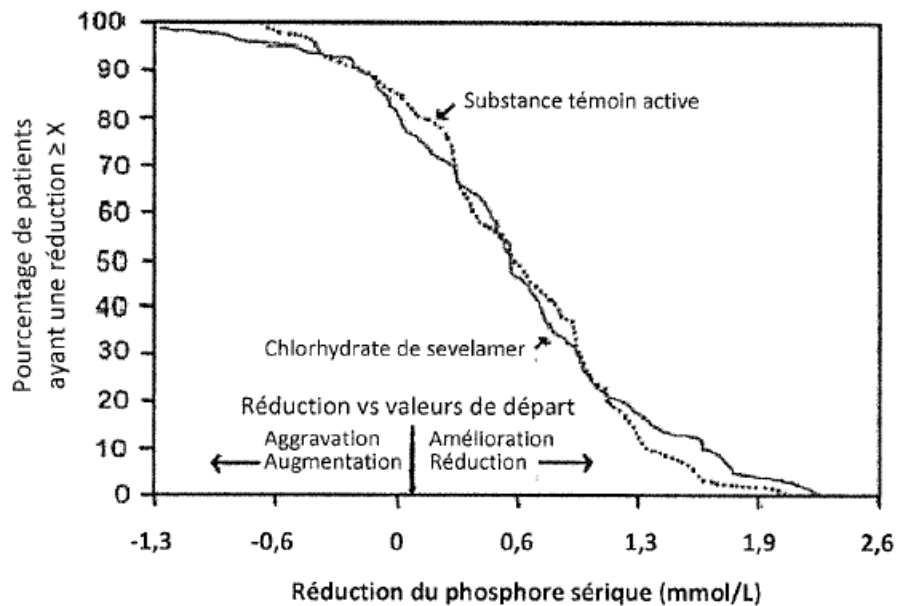
**Tableau 4 Phosphorémie moyenne (mmol/L) en base de référence et au moment de l'évaluation**

	<b>Chlorhydrate de sevelamer (N=81)</b>	<b>Contrôle actif (N=83)</b>
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

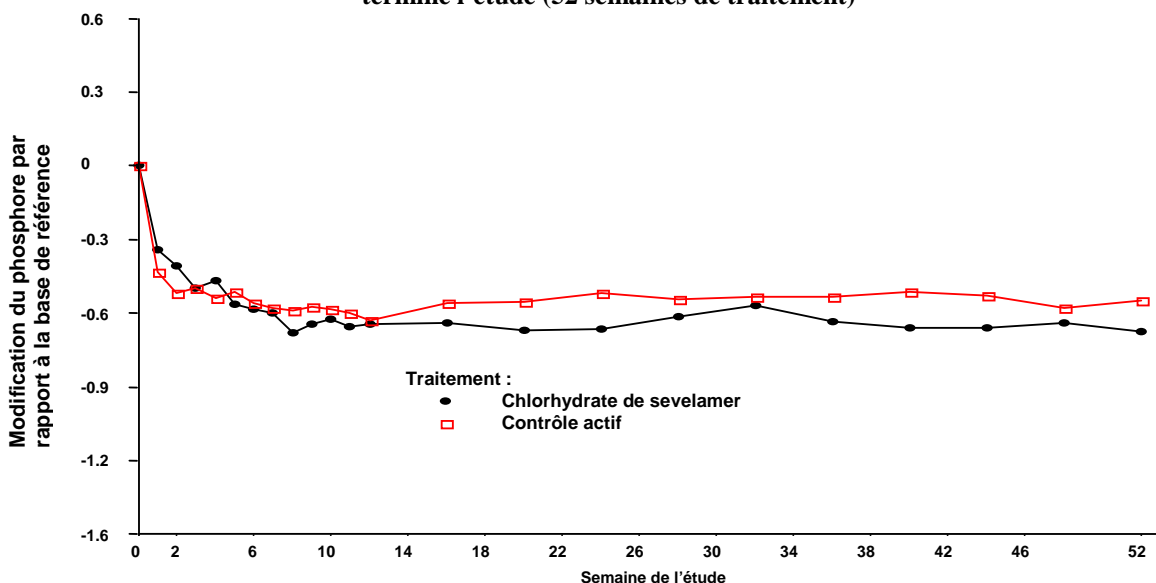
Deux cent patients hémodialysés souffrant d'IRC qui présentaient une hyperphosphatémie (phosphorémie >1,8 mmol/L) après une période sans traitement par chélateur de phosphate de deux semaines ont été randomisés pour recevoir des comprimés de chlorhydrate de sevelamer 800 mg (N=99) ou un contrôle actif (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 5).

**Tableau 5. 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.

### **PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE**

Plusieurs analyses *in vitro* et modèles animaux ont permis d'évaluer l'activité et l'efficacité du sevelamer. 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**

RENVELA contient du sevelamer, un chélateur de phosphate (polymère réticulé) qui ne subit aucune absorption, et ne contient pas de métaux et de calcium. RENVELA (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 structurales 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.

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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, 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<sup>®</sup>, 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

Pr Renvela®

Comprimés de carbonate de sevelamer

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 :

- la maîtrise du taux élevé de phosphore dans le sang chez les patients dialysés (qu'il s'agisse d'hémodialyse ou de dialyse péritonéale) souffrant d'insuffisance rénale terminale.

#### 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)
- 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).

#### L'ingrédient médicinal :

Carbonate de sevelamer

#### Les ingrédients non médicinaux :

monoglycérides diacétylés, hypromellose, oxyde de fer noir, alcool isopropylique, cellulose microcristalline, propylène glycol, chlorure de sodium, stéarate de zinc.

#### La présentation :

Comprimés dosés à 800 mg

### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Renvela 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.

Les comprimés RENVELA doivent être avalés entiers et ne doivent pas être écrasés, croqués ou brisés en morceaux.

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

Les comprimés RENVELA doivent être avalés entiers et ne doivent pas être écrasés, croqués ou brisés en morceaux.

### Posologie habituelle :

La posologie est individualisée. Votre médecin déterminera celle qui vous convient.

REVELA doit être pris juste avant ou pendant les repas.  
La dose totale quotidienne doit être divisée suivant le nombre de repas de la journée.

Dose d'entretien moyenne : environ 7 à 8 comprimés dosés à 800 mg par jour. Suivez systématiquement les instructions de votre médecin.

### 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.

## 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	
<b>Fréquent</b>	Douleurs abdominales		✓
<b>Peu fréquent</b>	<b>Dysphagie :</b> Difficulté à avaler Problèmes d'œsophage	✓	
	<b>Obstruction intestinale (iléus), blocage, occlusion ou perforation de l'intestin :</b> gêne abdominale, douleurs liées aux crampes et aux flatulences, difficulté à aller à la selle, nausées/vomissements surtout après les repas, éructations excessives ; ces symptômes peuvent être suivis d'une fièvre et de frissons		
<b>Inconnu</b>	<b>Diverticulite :</b> douleur au quadrant inférieur gauche, fièvre, nausées, diarrhée ou constipation		✓
	<b>Réactions allergiques :</b> éruptions cutanées, enflure du visage ou de la bouche, difficulté à respirer		

*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 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

### Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

#### 3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>)
- Téléphoner au numéro sans frais : 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
- Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789, ou  
Adresse postale :  
Programme Canada Vigilance  
Santé Canada  
Indice de l'adresse 1908C  
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au MedEffet (<http://hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/index-fra.php>).

*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

Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document est publié sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); ainsi que le site Web du fabricant [www.sanofi.ca](http://www.sanofi.ca), ou téléphonant : 1 800 265-7927.

sanofi-aventis Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

**Dernière révision :** 17 mars 2017