

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Renagel 800 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 800 mg de hidrocloreuro de sevelámero.
Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimido)

Los comprimidos tienen forma ovalada, color blanquecino y llevan impresa en una cara la leyenda "Renagel 800".

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Renagel está indicado para el control de la hiperfosfatemia en pacientes adultos en hemodiálisis o diálisis peritoneal. Renagel 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.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Dosis inicial

La dosis inicial recomendada de hidrocloreuro de sevelámero es de 2,4 g ó 4,8 g al día basada en las necesidades clínicas y el nivel de fósforo sérico. Renagel se debe tomar tres veces al día con las comidas.

Nivel de fosfato sérico en pacientes que no estén en tratamiento con quelantes del fosfato	Dosis inicial de Renagel comprimidos de 800 mg
1,76 – 2,42 mmol/l (5,5-7,5 mg/dl)	1 comprimido tres veces al día
> 2,42 mmol/l (>7,5 mg/dl)	2 comprimidos tres veces al día

Para pacientes en tratamiento anterior con quelantes del fósforo, Renagel debe administrarse gramo a gramo en base a la dosis del quelante utilizado, monitorizando los niveles de fósforo sérico para asegurarse de que las dosis diarias sean óptimas.

Ajuste de la dosis y mantenimiento

Los niveles de fosfato sérico deben ser monitorizados y ajustar la dosis de hidrocloreuro de sevelámero incrementando 0,8 g tres veces al día (2,4 g/día), con el objetivo de disminuir el fosfato sérico como mínimo a 1,76 mmol/l (5,5 mg/dl). El fosfato sérico -deberá ser controlado cada dos o tres semanas hasta alcanzar un nivel estable. Una vez alcanzado, se monitorizará de forma periódica.

El rango de dosis puede variar entre 1 y 5 comprimidos de 800 mg por comida. En un ensayo clínico de un año de duración, la dosis media real utilizada en la fase crónica fue de 7 gramos de sevelámero.

Población pediátrica

La seguridad y eficacia de este producto en pacientes de menos de 18 años no han sido establecidas.

Insuficiencia renal

No se han determinado la seguridad y eficacia de este producto en pacientes en prediálisis.

Forma de administración

Para administración oral.

Los pacientes deben tomar Renagel junto con las comidas y limitarse a las dietas prescritas. Los comprimidos deben ingerirse enteros. No se deben triturar, masticar ni fragmentar antes de su administración.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al sevelámero o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Hipofosfatemia.
- Obstrucción intestinal.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

No se ha estudiado la eficacia y la seguridad de Renagel en pacientes con:

- trastornos de la deglución enfermedad intestinal inflamatoria activa
- trastornos de la motilidad gastrointestinal, incluyendo gastroparesia no tratada o grave, diverticulosis, retención del contenido gástrico y motilidad intestinal irregular o anormal
- pacientes con un historial de cirugía gastrointestinal importante.

Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se administre Renagel a pacientes con estos trastornos.

Obstrucción intestinal e íleo/subíleo

En muy raras ocasiones se ha observado obstrucción intestinal e íleo/subíleo en pacientes en tratamiento con hidrocloreto de sevelámero. El estreñimiento puede ser un síntoma precedente. Se deberá controlar con cuidado a los pacientes que tengan estreñimiento mientras reciban tratamiento con hidrocloreto de sevelámero. Se debe volver a evaluar el tratamiento con Renagel en pacientes que desarrollen estreñimiento severo u otros síntomas gastrointestinales graves.

Vitaminas liposolubles

Dependiendo de la ingesta dietética y de la naturaleza de la insuficiencia renal terminal, los pacientes en diálisis podrían desarrollar niveles bajos de las vitaminas A, D, E y K. No se puede descartar que Renagel pueda unirse a las vitaminas liposolubles que contienen los alimentos ingeridos. Por lo tanto, en los pacientes que no tomen estas vitaminas, debe considerarse la monitorización de los niveles de las vitaminas A, D y E, y la evaluación del estado de la vitamina K mediante la medición del tiempo de tromboplastina y debe instaurarse suplementos vitamínicos si es necesario. En los pacientes que se someten a diálisis peritoneal, se recomienda llevar a cabo una monitorización adicional de las vitaminas y el ácido fólico, puesto que los niveles de las vitaminas A, D, E y K no se han medido en estudios clínicos en estos pacientes.

Carencia de folato

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

Hipocalcemia/hipercalcemia

Los pacientes con insuficiencia renal pueden desarrollar hipocalcemia o hipercalcemia. Renagel no contiene calcio. Debe monitorizarse la concentración de calcio sérico del mismo modo que en el

seguimiento normal de los pacientes en diálisis. Debe administrarse calcio elemental como suplemento en caso de hipocalcemia.

Acidosis metabólica

Los pacientes con insuficiencia renal crónica están predispuestos a sufrir acidosis metabólica. Se ha notificado un empeoramiento de la acidosis al cambiar otros quelantes del fósforo por el sevelámero en una serie de estudios en los que se observaron concentraciones más bajas de bicarbonato en los pacientes tratados con sevelámero que en los pacientes tratados con quelantes que contenían calcio. Por lo tanto, se recomienda monitorizar más estrechamente las concentraciones séricas de bicarbonato.

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 (DP), y en un estudio clínico con Renagel se notificaron una serie de casos de peritonitis. Por lo tanto, los pacientes en DP deben ser monitorizados detenidamente para asegurarse de usar la técnica aséptica adecuada y reconocer y tratar sin demora cualquier signo y síntoma asociado a la peritonitis.

Dificultades para tragar y asfixia

Se han notificado casos poco frecuentes de dificultad para tragar el comprimido de Renagel. Muchos de estos casos incluían pacientes con comorbilidades que incluían trastornos al tragar o anomalías esofágicas. Se debe tener cuidado a la hora de utilizar Renagel en pacientes con dificultades para tragar.

Hipotiroidismo

Se recomienda una monitorización más detenida de los pacientes con hipotiroidismo a quienes se coadministre hidrocóloruro de sevelámero y levotiroxina (ver sección 4.5).

Tratamiento crónico a largo plazo

Como todavía no se dispone de datos sobre el uso crónico del sevelámero de más de un año, no se pueden descartar totalmente la absorción y acumulación potenciales del sevelámero durante el tratamiento crónico a largo plazo (ver sección 5.2).

Hiperparatiroidismo

Renagel por sí solo no está indicado para el control del hiperparatiroidismo. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario, Renagel debe utilizarse en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio, 1,25-dihidroxi vitamina D₃ o uno de sus análogos, para disminuir los niveles de la hormona paratiroidea intacta (iPTH).

Cloruro sérico

El cloruro sérico puede aumentar durante el tratamiento con Renagel ya que el cloruro puede intercambiarse por fósforo en el lumen intestinal. Aunque en los ensayos clínicos no se ha observado un aumento clínicamente significativo en el cloruro sérico, éste debe ser controlado, al igual que se hace en el seguimiento rutinario de un paciente dializado. Cada gramo de Renagel contiene aproximadamente 180 mg (5,1 mEq) de cloruro.

Alteraciones gastrointestinales inflamatorias

Se han notificado casos de alteraciones inflamatorias graves en diferentes partes del tracto gastrointestinal (incluyendo complicaciones graves como hemorragia, perforación, ulceración, necrosis, colitis,...) en la literatura, asociadas a la presencia de cristales de sevelámero. Sin embargo, no se ha demostrado la causalidad de los cristales de sevelámero al inicio de estos trastornos. En pacientes que desarrollen síntomas gastrointestinales graves se debe reconsiderar el tratamiento con hidrocóloruro de sevelámero.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Diálisis

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

Ciprofloxacino

En estudios de interacciones en voluntarios sanos, hidrocloreuro de sevelámero redujo la biodisponibilidad de ciprofloxacino en aproximadamente un 50% al ser administrado junto con Renagel en un estudio de dosis única. En consecuencia, Renagel no se debe tomar simultáneamente con ciprofloxacino.

Medicamentos antiarrítmicos y anticonvulsivos

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

Levotiroxina

Durante la experiencia posterior a la comercialización se han notificado casos muy raros de aumento de los niveles de la hormona estimulante de tiroides (TSH) en los pacientes a quienes se les administraron concomitantemente hidrocloreuro de sevelámero y levotiroxina. Por lo tanto, se recomienda la monitorización estrecha de los niveles de TSH en pacientes que reciben ambos medicamentos.

Ciclosporina, micofenolato de mofetilo y tacrolimus en pacientes sometidos a trasplante

En pacientes sometidos a trasplante, se han notificado niveles reducidos de ciclosporina, micofenolato mofetilo y tacrolimus cuando se administran concomitantemente con hidrocloreuro de sevelámero, sin consecuencia clínica alguna (por ejemplo rechazo del injerto). La posibilidad de interacción no puede ser excluida y debe considerarse una estricta monitorización de las concentraciones en sangre de micofenolato mofetilo, ciclosporina y tacrolimus, tanto durante el uso de la combinación como tras su retirada.

Digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol

En estudios de interacciones en voluntarios sanos, Renagel no tuvo ningún efecto en la biodisponibilidad de digoxina, warfarina, enalapril o metoprolol.

Inhibidores de la bomba de protones

Durante la experiencia post-comercialización, se han notificado casos muy raros de aumento en los niveles de fosfato en pacientes que toman inhibidores de la bomba de protones y se administran de forma concomitante con hidrocloreuro de sevelámero.

Biodisponibilidad

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

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se ha determinado la seguridad de hidrocloreuro de sevelámero en mujeres embarazadas. En los estudios con animales no hubo evidencias de que el sevelámero indujera toxicidad embrio-fetal. Renagel sólo debe administrarse a mujeres embarazadas si es claramente necesario y tras haberse llevado a cabo una evaluación detenida de la relación riesgo-beneficio tanto para la madre como para el feto (ver sección 5.3).

Lactancia

No se ha determinado la seguridad de hidrocóloro de sevelámero en mujeres en período de lactancia. Renagel sólo debe administrarse a mujeres lactantes si es claramente necesario y tras una evaluación detallada de la relación riesgo/beneficio para la madre y para el niño (ver sección 5.3).

Fertilidad

No existen datos sobre el efecto de sevelámero en la fertilidad en humanos. Los estudios en animales han mostrado que sevelámero no afecta a la fertilidad en ratas machos o hembras en exposiciones equivalentes en humanos del doble de la dosis máxima del ensayo clínico de 13 g/día, según una comparación de área de superficie corporal relativa.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de sevelámero sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen el perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se produjeron con una mayor frecuencia ($\geq 5\%$ de pacientes) estaban todas clasificadas dentro de los trastornos gastrointestinales.

Tabla de reacciones adversas

Se realizaron estudios paralelos en los que participaron 244 pacientes en hemodiálisis, con una duración de tratamiento de hasta 54 semanas y, 97 pacientes en diálisis peritoneal, con una duración del tratamiento de 12 semanas.

Las reacciones adversas de estos estudios (299 pacientes), de los ensayos clínicos no controlados (384 pacientes), y que fueron notificados espontáneamente a partir de la experiencia poscomercialización se muestran en la siguiente tabla clasificados por su frecuencia. El índice de notificación está clasificado 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Clasificación de órganos del sistema de MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes	Muy raras	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico				Hipersensibilidad*	
Trastornos del metabolismo y la nutrición			Acidosis, aumento de los niveles de cloruro sérico		
Trastornos gastrointestinales	Náuseas, vómitos	Diarrea, dispepsia, flatulencia, dolor en la parte superior del abdomen, estreñimiento			Dolor abdominal, obstrucción intestinal, íleo/subíleo, diverticulitis y perforación intestinal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo					Prurito, erupción cutánea

*experiencia poscomercialización

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del del Sistema Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: <https://www.notificaram.es>.

4.9 Sobredosis

Renagel se ha administrado a voluntarios sanos normales en dosis de hasta 14 gramos, el equivalente a diecisiete comprimidos de 800 mg al día, durante ocho días, sin que se observaran reacciones adversas.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: tratamiento de la hiperfosfatemia. Código ATC: V03AE02.

Renagel contiene sevelámero, un polímero de poli(clorhidrato de alilamina) quelante no absorbible del fosfato, libre de metal y de calcio. Contiene múltiples aminas separadas por un carbono del esqueleto del polímero. Estas aminas se protonan parcialmente en el intestino e interaccionan con moléculas de fosfato mediante enlaces iónicos y de hidrógeno. Al capturar fosfato en el tracto digestivo, sevelámero disminuye la concentración de fosfato en suero.

En ensayos clínicos, sevelámero ha demostrado su eficacia para reducir el fósforo sérico en pacientes en hemodiálisis o diálisis peritoneal.

Sevelámero disminuye la incidencia de episodios de hipercalcemia en comparación con pacientes que utilizan únicamente quelantes del fosfato con calcio, probablemente porque el producto en sí no contiene calcio. Durante un estudio con un año de seguimiento se demostró que los efectos en el fosfato y el calcio se mantenían.

Se ha demostrado que sevelámero se une a ácidos biliares in vitro e in vivo en modelos experimentales con animales. La captura de ácidos biliares mediante resinas de intercambio iónico es un método bien establecido para disminuir el colesterol sanguíneo. En ensayos clínicos, los niveles medios de colesterol total y de LDL disminuyeron en un 15-31 %. Este efecto se observa después de dos semanas y se mantiene a lo largo del tratamiento. Los triglicéridos, las HDL y la albúmina no se modificaron.

En los ensayos clínicos realizados en pacientes hemodializados, sevelámero por sí solo no tuvo un efecto clínicamente significativo ni consistente sobre la hormona paratiroidea intacta (iPTH) en suero. No obstante, en el estudio de 12 semanas de duración con pacientes en diálisis peritoneal, se observaron reducciones de la iPTH, similares a las producidas en los pacientes que recibían acetato de calcio. En pacientes con hiperparatiroidismo secundario, Renagel debe emplearse en el contexto de un enfoque terapéutico múltiple, que podría incluir suplementos de calcio, 1,25 dihidroxi vitamina D₃ o uno de sus análogos, para reducir los niveles de iPTH.

En un ensayo clínico de un año de duración, Renagel no tuvo efectos adversos en el recambio óseo ni sobre la mineralización en comparación con el carbonato cálcico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Según un estudio farmacocinético de dosis única en voluntarios sanos, Renagel no se absorbe en el tracto gastrointestinal. No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal (ver sección 4.4).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En estudios preclínicos en ratas y perros, la administración de Renagel a dosis 10 veces superiores a la dosis humana máxima, redujo la absorción de las vitaminas liposolubles D, E y K y de ácido fólico.

En un estudio en ratas, en el que se administró sevelámero a dosis de 15 a 30 veces la humana, se detectó un aumento del cobre sérico. Esto no fue confirmado ni en los estudios con perros ni en los ensayos clínicos.

Actualmente, no se dispone de datos formales de carcinogenicidad. Sin embargo, los estudios *in vitro* e *in vivo* han indicado que Renagel carece de potencial genotóxico. Además el medicamento no se absorbe en el tracto gastrointestinal.

En estudios de reproducción, no hubo evidencia de que sevelámero indujera embriofetotoxicidad, fetotoxicidad o teratogenicidad a las dosis ensayadas (hasta 1 g/kg/día en conejos y hasta 4,5 g/kg/día en ratas). Se observaron déficits en la osificación del esqueleto en varias localizaciones de los fetos de las ratas hembras a las que se administró sevelámero en dosis de 8-20 veces la dosis humana máxima de 200 mg/kg. Los efectos pueden ser secundarios a la depleción de la vitamina D y/o vitamina K a estas dosis altas.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Sílice

Anhídrido coloidal

Ácido esteárico

Cubierta del comprimido:

Hipromelosa (E464)

Monoglicéridos diacetilados

Tinta de impresión:

Óxido de hierro negro (E172)

Propilenglicol

Hipromelosa (E464)

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C.

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de HDPE, con un cierre de polipropileno resistente a la manipulación por niños y un sello de inducción de aluminio.

Los tamaños de los envases son:

1 frasco de 100 comprimidos recubiertos con película

1 frasco de 180 comprimidos recubiertos con película

Envase múltiple conteniendo 180 comprimidos recubiertos con película (6 frascos de 30 comprimidos)

Envase múltiple conteniendo 360 comprimidos recubiertos con película (2 frascos de 180 comprimidos)

Envase múltiple conteniendo 540 comprimidos recubiertos con película (3 frascos de 180 comprimidos)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/99/123/008 1 frasco de 180 comprimidos recubiertos con película

EU/1/99/123/009 envase múltiple conteniendo 360 comprimidos recubiertos con película (2 frascos de 180 comprimidos)

EU/1/99/123/010 envase múltiple conteniendo 540 comprimidos recubiertos con película (3 frascos de 180 comprimidos)

EU/1/99/123/011 1 frasco de 100 comprimidos recubiertos con película

EU/1/99/123/012 1 frasco de 180 comprimidos recubiertos con película sin cartón exterior

EU/1/99/123/013 envase múltiple conteniendo 180 comprimidos recubiertos con película (6 frascos de 30 comprimidos)

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 28/enero/2000

Fecha de la última renovación: 28/enero/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto 2016

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento / <http://www.ema.europa.eu/>