RENAGEL®

(cloridrato de sevelâmer)

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Comprimido Revestido

800 mg

RENAGEL®
cloridrato de sevelâmer

APRESENTAÇÃO

Comprimidos Revestidos, 800 mg, frasco plástico opaco com 180 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO ACIMA DE 18 ANOS DE IDADE

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém

Princípio ativo:

cloridrato de sevelâmer ..... 800 mg em base anidra.

Excipientes: dióxido de silício coloidal e ácido esteárico.

Revestimento: hipromelose e monoglicerídeo diacetilado

Corante de impressão: óxido de ferro preto, propilenoglicol e álcool isopropílico.

1. INDICAÇÕES

RENAGEL é indicado para o controle do fósforo sérico em pacientes com Doença Renal Crônica (DRC) sob diálise. Em pacientes sob diálise, RENAGEL diminui a incidência de episódios de hipercalcemia em relação aos pacientes em tratamento com cálcio.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A capacidade de RENAGEL para reduzir o fósforo sérico, em pacientes com doença renal crônica (DRC) sob hemodiálise, foi demonstrada em seis estudos clínicos; um estudo de 2 semanas, duplo-cego, controlado por placebo (RENAGEL N = 24); dois estudos de 8 semanas, abertos, não-controlados (RENAGEL N = 220) e três estudos abertos com controle ativo, com duração de tratamento de 8 a 52 semanas (RENAGEL N = 256) [1,2,3,4,5,6]. Os três estudos com controle ativo estão descritos a seguir. Um estudo foi um ensaio cruzado com dois períodos de 8 semanas comparando RENAGEL com acetato de cálcio. O segundo estudo foi um ensaio paralelo de 52 semanas comparando RENAGEL com acetato de cálcio ou carbonato de cálcio. O terceiro foi um estudo paralelo de 12 semanas comparando RENAGEL e acetato de cálcio em pacientes sob diálise peritoneal.

Estudo cruzado de RENAGEL e acetato de cálcio[1]: Oitenta e quatro (84) pacientes com DRC, sob hemodiálise, que estavam hiperfosfatêmicos (fósforo sérico > 6 mg/dL), após um período de suspensão do uso de quelantes de fosfato (washout) por 2 semanas, foram randomizados para receber RENAGEL por 8 semanas[2], seguido por acetato de cálcio por 8 semanas, ou acetato de cálcio por 8 semanas, seguido de RENAGEL por 8 semanas. Os períodos de tratamentos foram separados por um período de suspensão do

uso de quelantes de fosfato (washout) por 2 semanas. Os pacientes iniciaram o tratamento com cápsulas de RENAGEL ou comprimidos de acetato de cálcio, 3 vezes por dia, com as refeições. Durante cada período de tratamento de 8 semanas, em três pontos distintos de tempo, a dose de um ou outro agente podia ser titulada até um comprimido ou cápsula por refeição (3 por dia), para controlar o fósforo sérico. Tanto RENAGEL como o acetato de cálcio diminuíram significativamente o fósforo sérico médio em cerca de 2 mg/dL.

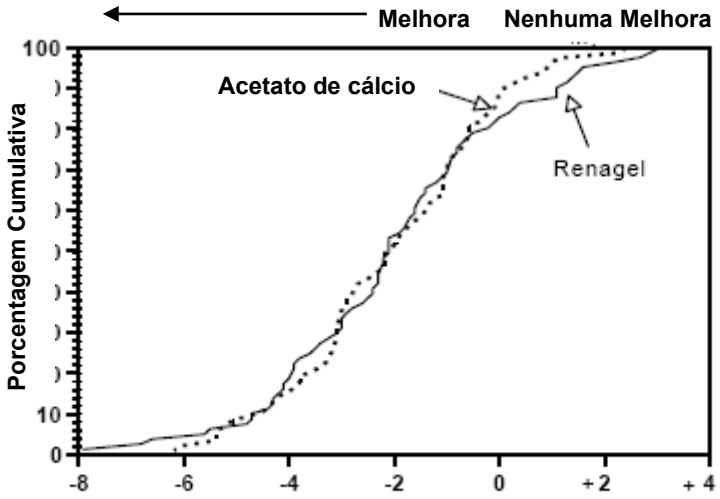
Tabela 1: Fósforo Sérico Médio (mg/dL) Basal e no Ponto Final

	RENAGEL (N=81)	acetato de cálcio (N=83)
Valor basal no final da suspensão do uso do quelante de fosfato (washout)	8,4	8,0
Alteração em relação ao valor basal no ponto final (Intervalo de confiança de 95%)	-2,0* (-2,5; -1,5)	-2,1* (-2,6; -1,7)

* p <0,0001, dentro da comparação do grupo de tratamento.

A figura 1 mostra que a proporção de pacientes que atingiram um determinado nível de redução de fósforo sérico é comparável entre os dois grupos de tratamento. Por exemplo, cerca de metade dos pacientes em cada grupo teve uma redução de pelo menos 2 mg/dL ao final do estudo.[2]

Figura 1: Porcentagem cumulativa de pacientes (eixo-Y) que atingiu uma alteração no nível de fósforo em relação ao valor basal, tão significativa quanto o valor apresentado no eixo-X. A mudança à esquerda da curva indica uma melhor resposta.



O consumo médio diário no final do tratamento foi de 4,9 g de cloridrato de sevelâmer (intervalo de 0 a 12,6 g) e 5,0 g de acetato de cálcio (intervalo de 0 a 17,8 g). Durante o tratamento com acetato de

cálcio, 22% dos pacientes apresentaram cálcio sérico ≥ 11 mg/dL, em pelo menos uma ocasião, contra 5% no tratamento com cloridrato de sevelâmer (p < 0,05). Assim, o risco de desenvolvimento de hipercalcemia com RENAGEL é menor, em comparação com acetato de cálcio.[2]

O colesterol de baixa densidade (LDL) médio e o colesterol total médio diminuíram significativamente no tratamento com RENAGEL (-24% e -15%, respectivamente). Nem o LDL nem o colesterol total mudaram no tratamento com acetato de cálcio. Os triglicérides, o colesterol de lipoproteínas de alta densidade (HDL) e a albumina não se alteraram nos dois tratamentos.

Reduções similares no fósforo sérico e no colesterol LDL foram observadas em um estudo aberto, não-controlado de 8 semanas em 172 pacientes com doença renal terminal sob hemodiálise.[1]

Estudo paralelo de RENAGEL e acetato de cálcio ou carbonato de cálcio: Duzentos pacientes com DRC, sob hemodiálise, que estavam hiperfosfatêmicos (fósforo sérico > 5,5 mg/dL), após um período de suspensão do uso de quelantes de fosfato (washout) por 2 semanas, foram randomizados para receber comprimidos de RENAGEL 800 mg (N = 99) ou cálcio, sendo acetato de cálcio (N = 54) ou carbonato de cálcio (N = 47).[3] O acetato de cálcio e o carbonato de cálcio produziram diminuições comparáveis no fósforo sérico. Na semana 52, usando a abordagem com base na observação mais recente, tanto RENAGEL como cálcio, diminuíram significativamente o fósforo sérico médio.

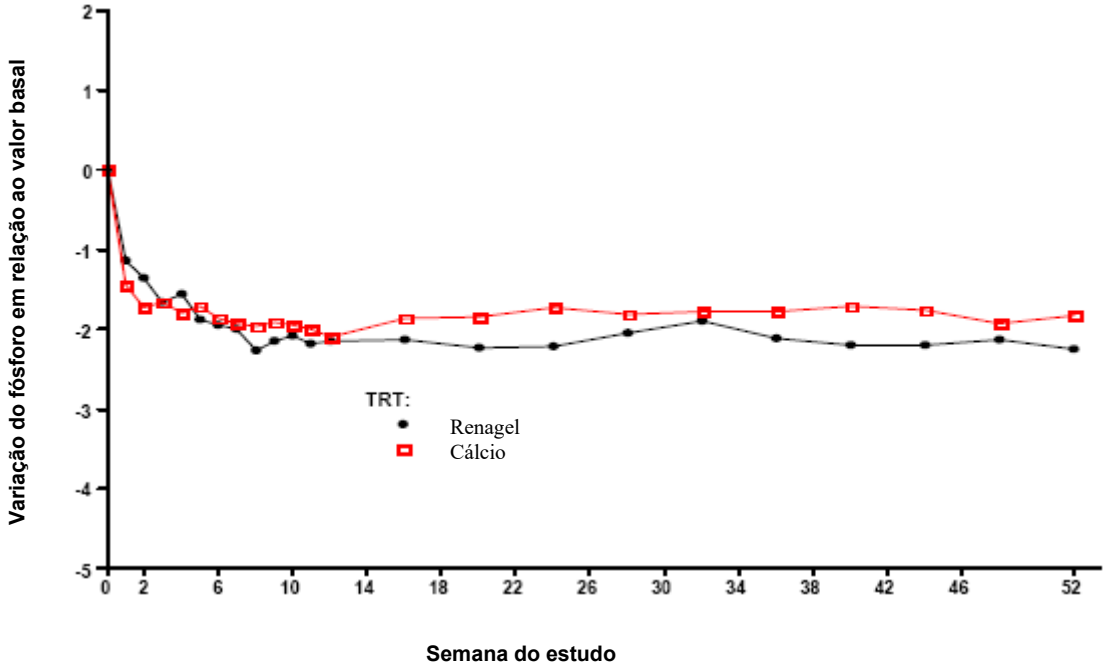
Tabela 2: Fósforo Sérico Médio (mg /dL) e Produto Iônico (mg^2/dL^2) Basal e no Final do Tratamento

		RENAGEL (N=94)	Cálcio (N=98)
Fósforo	Valor basal Alteração do valor basal ao final do estudo	7,5 -2,1	7,3 -1,8
Cálcio X Produto iônico fósforo	Valor basal Alteração do valor basal ao final do estudo	70,5 -19,4	68,4 -14,2

Sessenta e um por cento dos pacientes tratados com RENAGEL e 73% dos pacientes tratados com cálcio completaram as 52 semanas de tratamento.[3] A principal razão para o abandono do tratamento com RENAGEL foram eventos adversos gastrointestinais.

A Figura 2, um gráfico da variação do fósforo em relação ao valor basal, para os pacientes que completaram o tratamento, mostra a durabilidade da resposta nestes pacientes.[3]

Figura 2: Alteração média de fósforo em relação ao valor basal para os pacientes que completaram o tratamento de 52 semanas.



O consumo médio diário no final do tratamento foi de 6,5 g de cloridrato de sevelâmer (intervalo de 0,8 a 13 g), ou cerca de oito comprimidos de 800 mg (intervalo de 1 a 16 comprimidos), 4,6 g de acetato de cálcio (intervalo de 0,7 a 9,5 g) e 3,9 g de carbonato de cálcio (intervalo de 1,3 a 9,1 g). Durante o tratamento com cálcio, 34% dos pacientes apresentaram cálcio sérico corrigido para a albumina ≥ 11,0 mg/dl em pelo menos uma ocasião contra 7% no tratamento com RENAGEL (p <0,05). Assim, o risco de desenvolvimento de hipercalcemia com RENAGEL é menor em comparação com quelantes a base de cálcio.[3]

O colesterol LDL médio e o colesterol total médio diminuíram significativamente (p < 0,05) no tratamento com RENAGEL (-32% e -20%, respectivamente), em comparação com tratamento com cálcio (+0,2% e -2%, respectivamente). Os triglicérides, o colesterol HDL e a albumina não se alteraram.[3]

Estudo paralelo de cloridrato de sevelâmer ou acetato de cálcio em pacientes sob diálise peritoneal: Cento e quarenta e três (143) pacientes sob diálise peritoneal que estavam hiperfosfatêmicos (fósforo sérico > 5,5 mg/dL), após um período de duas semanas de suspensão do uso de quelantes de fosfato (washout), foram randomizados para receber comprimidos de RENAGEL 800 mg (N = 97) ou acetato de cálcio (N = 46). O tratamento durante 12 semanas com RENAGEL foi não-inferior ao acetato de cálcio na redução de fósforo sérico. Houve mudanças estatisticamente significativas nos níveis de fósforo sérico (p <0,001) relativamente ao valor basal, tanto para o grupo do RENAGEL (-1,61 mg/dL de 7,48 mg/dL) como para o grupo do acetato de cálcio (-1,81 mg/dL de 7,29 mg/dL).[5]

O consumo médio diário no final do tratamento foi de 5,9 g de RENAGEL (intervalo de 0,8 a 14,3 g) e 4,3 g de acetato de cálcio (intervalo de 1,7 a 9,0 g). Durante o tratamento com acetato de cálcio, 18%

dos pacientes tinham, no final do estudo, um cálcio sérico corrigido para a albumina ≥ 11,0 mg/dL contra 2% para RENAGEL (p = 0,001).[5]

Uma diminuição estatisticamente significativa do valor basal do colesterol total, LDL e colesterol não-HDL foi observada no grupo tratado com RENAGEL, mas não no grupo tratado com cálcio.[5]

Referências bibliográficas

1. Protocol No. GTC-36-302: An Open Label, Dose Titration Study of Renagel® in Hemodialysis Patients. Disponível em: <http://en.sanofi.com/img/content/study/GTC-36-302_summary.pdf> Acesso em: 10 de novembro de 2017
2. Protocol GTC-36-301. An Open Label, Cross-over Study of Renagel® and Calcium Acetate in Hemodialysis Patients. Disponível em: < http://en.sanofi.com/img/content/study/GTC-36-301_summary.pdf> Acesso em: 10 de novembro de 2017
3. Protocol GTC-49-301: A Randomized, Open Label, Parallel Design Study of Sevelamer Hydrochloride (Renagel®) and Calcium-Based Phosphate Binders in Hemodialysis Patients – Treat to Goal. Disponível em: <http://en.sanofi.com/img/content/study/GTC-49-301_summary.pdf> Acesso em: 10 de novembro de 2017
4. Protocol GTC-10-201: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel Design Evaluation of Renagel® in Lowering Serum Phosphorus in Hemodialysis Patients. Disponível em: <http://en.sanofi.com/img/content/study/GTC-10-201_summary.pdf> Acesso em: 10 de novembro de 2017
5. SCIENTIFIC DISCUSSION. Procedure No: EMEA/H/C/000254/II/56. Disponível em: < http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Scientific_Discussion_-_Variation/human/000254/WC500052258.pdf> Acesso em: 10 de novembro de 2017
6. Protocol GTC-10-202: An Open Label Dose Titration Study of Renagel® in Hemodialysis Patients. Disponível em: <http://en.sanofi.com/img/content/study/GTC-10-202_summary.pdf> Acesso em: 10 de novembro de 2017

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Os pacientes com doença renal crônica retêm fósforo e podem desenvolver hiperfosfatemia. Altas concentrações de fósforo podem precipitar o cálcio sérico, resultando em calcificação ectópica. Quando o produto das concentrações séricas de cálcio e fósforo (Ca x P) excede a 55 mg^2/dL^2, há um risco aumentado para a ocorrência de calcificação ectópica. A hiperfosfatemia pode levar ao desenvolvimento de hiperparatireoidismo secundário na insuficiência renal. Um aumento nos níveis de paratormônio (PTH) é característico dos pacientes com doença renal crônica. Níveis aumentados de PTH podem levar à osteíte fibrosa. Uma diminuição no fósforo sérico pode diminuir os níveis de PTH sérico.

O tratamento da hiperfosfatemia inclui a redução da ingestão alimentar de fosfato, a inibição da absorção intestinal de fosfato com quelantes de fosfato e a remoção do fosfato por diálise. RENAGEL, tomado com as refeições mostrou diminuição das concentrações de fósforo sérico em pacientes com

doença renal crônica que estão sob hemodiálise. Estudos in vitro demonstraram que as formulações em cápsula e em comprimido ligam-se ao fosfato na mesma proporção.
O tratamento com RENAGEL também resulta numa diminuição da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e dos níveis de colesterol sérico total.

Propriedades Farmacodinâmicas:
RENAGEL contém cloridrato de sevelâmer, um polímero de poli (cloridrato de alilamina), ligante de fosfato não-absorvido, isento de metal e cálcio. Este contém aminas múltiplas separadas por um carbono da cadeia polimérica. Estas aminas ficam numa forma parcialmente protonada no intestino e interagem com moléculas de fosfato através de ligação iônica e de hidrogênio. Por ligação com o fosfato do trato digestivo, o cloridrato de sevelâmer diminui a concentração de fosfato no soro.
Em estudos clínicos, o cloridrato de sevelâmer demonstrou ser eficaz na redução de fósforo sérico em pacientes sob hemodiálise ou diálise peritoneal.
O cloridrato de sevelâmer diminui a incidência de episódios hipercalcêmicos em comparação com pacientes usando quelantes de fosfato a base de cálcio isolado. Foi demonstrado que os efeitos sobre o fosfato e o cálcio foram mantidos ao longo de um estudo com um ano de acompanhamento.
O cloridrato de sevelâmer demonstrou se ligar aos ácidos biliares in vitro e in vivo em modelos experimentais com animais. A ligação aos ácidos biliares por resinas de troca iônica é um método bem estabelecido de redução de colesterol no sangue. Em estudos clínicos, tanto o colesterol total médio como o colesterol LDL, diminuíram em 15-31%. Este efeito é observado após 2 semanas e é mantido com o tratamento de longo prazo. Os triglicérides, o colesterol HDL e a albumina não se alteraram.
Nos estudos clínicos em pacientes sob hemodiálise, o cloridrato de sevelâmer isolado, não teve um efeito consistente e clinicamente significativo sobre o paratormônio intacto sérico (iPTH). Em pacientes com hiperparatireoidismo secundário, RENAGEL deve ser utilizado dentro do contexto de uma abordagem terapêutica múltipla, que pode incluir suplementos de cálcio e 1,25-diidroxi vitamina D_3 ou um dos seus análogos, para diminuir os níveis de paratormônio intacto (iPTH).

Propriedades Farmacocinéticas:
Um estudo de equilíbrio de massa, utilizando cloridrato de sevelâmer marcado com C14, em 16 voluntários sadios do sexo masculino e feminino, mostrou que o cloridrato de sevelâmer não é absorvido sistemicamente. Não foram realizados estudos de absorção em pacientes com doença renal.
Em estudos clínicos, o tempo médio estimado para início da ação terapêutica do medicamento foi de duas semanas.

4. CONTRAINDICAÇÕES
RENAGEL é contraindicado em pacientes com hipersensibilidade conhecida ao cloridrato de sevelâmer ou a qualquer um dos componentes da fórmula.

Este medicamento é contraindicado para uso por pacientes com hipofosfatemia ou obstrução intestinal.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

RENAGEL deve ser administrado por via oral, com as refeições.

Uso em idosos:

Estudos clínicos de RENAGEL não incluíram número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem diferentemente de indivíduos mais jovens.

Outra experiência clínica relatou não identificar diferenças na resposta entre idosos e pacientes jovens. Em geral, a seleção de dose para pacientes idosos deve ser feita com cautela, geralmente iniciando com a dose mais baixa do intervalo de dose.

Uso em crianças:

A segurança e eficácia de RENAGEL não foram estabelecidas em pacientes com menos de 18 anos de idade

Uso em pacientes na pré-diálise:

A segurança e eficácia de RENAGEL não foram estabelecidas em pacientes na pré-diálise.

Uso em pacientes com distúrbios gastrointestinais:

A segurança e eficácia de RENAGEL não foram estabelecidas em pacientes com disfagia, distúrbios na deglutição, distúrbios graves de motilidade gastrointestinal (GI) incluindo constipação grave, ou cirurgia grande no trato GI. Por isso, deve-se ter cuidado quando RENAGEL for utilizado em pacientes com estes distúrbios gastrointestinais.

Casos incomuns de dificuldade de engolir comprimidos de RENAGEL foram relatados. Muitos destes casos envolveram pacientes com comorbidades que contribuíam para afetar a habilidade de deglutir, incluindo distúrbios de deglutição ou anormalidades oroesofágicas. Deve-se ter cuidado quando RENAGEL for utilizado em pacientes com estes distúrbios.

Foram relatados casos graves de transtornos inflamatórios do trato gastrointestinal (com complicações incluindo hemorragia, perfuração, ulceração, necrose, colite e colônico/massa cecal) associados à presença de cristais de sevelâmer. Distúrbios inflamatórios podem ser resolvidos mediante a descontinuação de Renagel. O tratamento com Renagel deve ser reavaliado em pacientes que desenvolvem sintomas gastrointestinais graves.

Uso em pacientes com distúrbios renais:

Os pacientes com insuficiência renal podem desenvolver hipocalcemia ou hipercalcemia. RENAGEL não contém cálcio. Os níveis de cálcio sérico devem ser monitorados como é feito na rotina de

acompanhamento de um paciente sob diálise. Cálcio elementar deve ser administrado como um suplemento no caso de hipocalcemia.

Pacientes com doença renal crônica são predispostos a acidose metabólica. RENAGEL não contém suplementação alcalina: os níveis de bicarbonato e cloreto séricos devem ser monitorados.

Dependendo da dieta e da natureza da doença renal crônica, os pacientes sob diálise podem desenvolver baixos níveis de vitamina A, D, E e K. Portanto, em pacientes que não tomam essas vitaminas, deve-se considerar o monitoramento dos níveis de vitamina A, D, E e a avaliação do estado da vitamina K, através da medição do tempo de tromboplastina, e estas vitaminas devem ser complementadas, se necessário.

Efeitos sobre a habilidade de conduzir veículos e operar máquinas:

Não foram observados efeitos sobre a habilidade de conduzir veículos e operar máquinas.

Carcinogênese:

Bioensaios padrão de carcinogenicidade foram realizados em camundongos e ratos. Os ratos receberam 0,3, 1 e 3 g/kg/dia de cloridrato de sevelâmer na dieta. Houve uma incidência aumentada de papiloma da célula transicionais da bexiga urinária em ratos machos (3 g/kg/dia), com exposições de 2 vezes a dose clínica máxima de 13 g/dia, com base na comparação da área da superfície corporal relativa. Os camundongos receberam doses na dieta de 0,8, 3 e 9 g/kg/dia. Não foi observada uma incidência aumenta de tumores em camundongos com exposições de até 3 vezes a dose clínica máxima de 13 g/dia, com base na comparação da área da superfície corporal relativa.

Mutagênese:

Em um ensaio citogenético in vitro em mamíferos com ativação metabólica, o cloridrato de sevelâmer causou um aumento estatisticamente significativo no número de aberrações cromossômicas estruturais. O cloridrato de sevelâmer não foi mutagênico no teste de mutação bacteriana de Ames.

Diminuição da fertilidade:

Em um estudo definido para avaliar o potencial de diminuição da fertilidade, ratos fêmeas receberam doses na dieta de 0,5, 1,5 e 4,5 g/kg/dia, começando 14 dias antes do acasalamento e continuando ao longo da gestação. Os ratos machos receberam as mesmas doses e foram tratados durante 28 dias antes do acasalamento. O cloridrato de sevelâmer não prejudicou a fertilidade de ratos machos ou fêmeas, com exposições de 2 vezes a dose clínica máxima de 13 g/dia, com base na comparação da área da superfície corporal relativa.

Toxicologia:

Em estudos pré-clínicos em ratos e cães, RENAGEL, numa dose de 10 vezes a dose clínica máxima de 13 g/dia, reduziu a absorção das vitaminas lipossolúveis D, E, K, e ácido fólico.

Em estudos de reprodução, não houve evidência de que o cloridrato de sevelâmer tenha causado embrioletalidade, fetotoxicidade ou teratogenicidade nas doses testadas (até 1 g/kg/dia em coelhos e até 4,5 g/kg/dia em ratos). Foi observada ossificação esquelética reduzida ou irregular em fetos de ratos tratados com cloridrato de sevelâmer, com doses 8-20 vezes a dose clínica máxima de 200 mg/kg/dia (baseado na área da superfície corporal relativa). Os efeitos podem ser secundários à depleção de vitamina D e/ou vitamina K nestas doses elevadas.

Em ratas grávidas que receberam doses de 0,5, 1,5 ou 4,5 g/kg/dia de cloridrato de sevelâmer na dieta durante a organogênese, ocorreu ossificação reduzida ou irregular dos ossos fetais, provavelmente devido à redução da absorção de vitamina D lipossolúvel, nos grupos que receberam doses médias e altas (dose equivalente humana inferior à dose máxima do estudo clínico de 13 g).

Em coelhas grávidas que receberam doses orais de 100, 500 ou 1000 mg/kg/dia de cloridrato de sevelâmer por gavagem durante a organogênese, um aumento das reabsorções precoces ocorreu no grupo de dose alta (dose equivalente humana de duas vezes a máxima dose do estudo clínico).

Gravidez e Lactação:

Categoria de risco B na gravidez: ESTE MEDICAMENTO NÃO DEVE SER UTILIZADO POR MULHERES GRÁVIDAS SEM ORIENTAÇÃO MÉDICA OU DO CIRURGIÃO-DENTISTA.

Este medicamento não deve ser utilizado durante a amamentação sem orientação médica.

A segurança de RENAGEL não foi estabelecida em mulheres grávidas ou lactantes. Em estudos com animais, não houve qualquer evidência de que o cloridrato de sevelâmer tenha causado toxicidade embriofetal. RENAGEL somente deve ser administrado a mulheres grávidas ou lactantes se for estritamente necessário e após ter sido realizada uma análise cuidadosa do risco/benefício, tanto para mãe como para o feto ou lactente. Não há estudos adequados e bem controlados em mulheres lactantes. Também não há estudos adequados e bem controlados em mulheres grávidas

Não há informações que sugerem que RENAGEL (cloridrato de sevelâmer) possa causar doping.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Não foram realizados estudos de interação em pacientes sob diálise.

Nos estudos de interação em voluntários sadios, RENAGEL não teve qualquer efeito sobre a biodisponibilidade de uma dose única de digoxina, varfarina, enalapril, metoprolol ou ferro. Contudo, a biodisponibilidade do ciprofloxacino diminuiu aproximadamente 50% quando coadministrado com RENAGEL, em um estudo de dose única. Por isso, RENAGEL não deve ser tomado simultaneamente com ciprofloxacino.

Durante a experiência pós-comercialização, concentrações reduzidas de ciclosporina, micofenolato de mofetila e tacrolimo têm sido relatadas quando coadministrados com cloridrato de sevelâmer em pacientes transplantados, sem quaisquer consequências clínicas (por exemplo, a rejeição do enxerto). A possibilidade de uma interação não pode ser excluída e deve ser considerado um acompanhamento rigoroso das

concentrações sanguíneas de ciclosporina, micofenolato de mofetila e tacrolimo durante o uso de qualquer um destes medicamentos em combinação com sevelâmer e após a sua suspensão.

Durante a experiência pós-comercialização, casos muito raros de aumento dos níveis de TSH foram relatados em pacientes que receberam a coadministração de RENAGEL e levotiroxina. Um monitoramento rigoroso dos níveis de TSH é, portanto, recomendado em pacientes em tratamento com ambos os medicamentos.

Durante a experiência pós-comercialização, casos muito raros de aumento dos níveis de fosfato foram reportados em pacientes que receberam coadministração de inibidores da bomba de prótons com cloridrato de sevelâmer.

RENAGEL pode afetar a biodisponibilidade de outros produtos medicinais. Quando um produto medicinal, cuja redução da biodisponibilidade tenha um efeito clinicamente significativo na sua segurança ou eficácia, é administrado, este deve ser administrado pelo menos uma hora antes ou três horas após o uso de RENAGEL ou o médico deve considerar o monitoramento dos níveis sanguíneos.

Os pacientes em tratamento com medicamentos antiarrítmicos, para o controle de arritmias, e medicações anticonvulsivantes, para o controle de distúrbios epiléticos, foram excluídos dos ensaios clínicos. Precauções especiais devem ser tomadas quando se prescreve RENAGEL para pacientes em tratamento com estes medicamentos.

Nos estudos com animais, a coadministração de uma dose única de RENAGEL com verapamil, quinidina, calcitriol, tetraciclina, varfarina, ácido valproico, digoxina, propranolol, estrona e L-tiroxina não alterou as concentrações séricas de pico ou a área sob a curva da concentração séria desses produtos.

Não há estudos adequados e bem controlados sobre interações fármaco/alimento.

Não há incompatibilidades farmacêuticas conhecidas.

Não foram realizados estudos de interação medicamento-substância química, incluindo álcool e nicotina.

Nenhuma interação medicamento-exame laboratorial e não laboratorial foi observada com RENAGEL.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

RENAGEL deve ser mantido a temperatura ambiente (entre 15 e 30º C). Proteger da umidade.

Manter o recipiente bem fechado.

Prazo de validade

RENAGEL possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação quando armazenado conforme recomendado.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características do medicamento

Os comprimidos revestidos são de cor branca a branca-amarelada, ovais com o nome RENAGEL 800 gravado.

Ao abrir o frasco, o produto pode apresentar um odor característico de amônia, sem prejuízo da segurança e eficácia ao paciente.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Pacientes que não estão sob tratamento com Quelantes de Fósforo:
A dose inicial recomendada é de 800 a 1600 mg, a qual pode ser administrada usando-se um a dois comprimidos de RENAGEL 800 mg, a cada refeição, com base no nível de fósforo sérico.

Tabela 3: Dose inicial para pacientes que não utilizam quelantes de fosfato

Fósforo Sérico	RENAGEL 800 mg
> 5,5 e < 7,5mg/dL (> 1,78 e < 2,42 mmol/L)	1 comprimido, 3 vezes por dia com as refeições
≥ 7,5 e < 9,0 mg/dL (≥ 2,42 e < 2,91 mmol/L)	2 comprimidos, 3 vezes por dia com as refeições
≥ 9,0 mg/dL (≥ 2,91 mmol/L)	2 comprimidos, 3 vezes por dia com as refeições

Pacientes que substituíram o tratamento com quelantes a base de cálcio por RENAGEL:
Quando os pacientes estão trocando a terapia com quelantes de fosfato a base de cálcio, cloridrato de sevelâmer deve ser administrado em doses equivalentes, em mg, comparáveis a dose prévia do paciente em mg de quelante de fosfato a base de cálcio. A tabela 4 mostra as doses iniciais recomendadas de RENAGEL, com base na dose atual de acetato de cálcio do paciente.

Tabela 4: Dose inicial para pacientes que substituíram o acetato de cálcio por RENAGEL

Acetato de cálcio 667 mg (comprimidos por refeição)	RENAGEL 800 mg (comprimidos por refeição)
1 comprimido	1 comprimido
2 comprimidos	2 comprimidos
3 comprimidos	3 comprimidos

Titulação de dose para todos os pacientes utilizando RENAGEL:

Os níveis de fósforo sérico devem ser rigorosamente monitorados e a dose de RENAGEL ajustada em conformidade com a diminuição pretendida de fósforo sérico para 1,78 mmol/L (5,5 mg/dL), ou menos. O fósforo sérico deve ser testado a cada 2 a 3 semanas até que um nível estável de fósforo sérico seja atingido e então deve ser testado regularmente.
A dose média no estudo clínico fase III, desenhado para diminuir o fósforo sérico para 5,0 mg/dL ou menos, foi de aproximadamente 3 comprimidos de RENAGEL 800 mg por refeição. A dose máxima diária estudada de RENAGEL foi 13 gramas.

Uso em crianças:
A segurança e eficácia de RENAGEL não foram estabelecidas em pacientes com menos de 18 anos de idade

Uso em pacientes na pré-diálise:
A segurança e eficácia de RENAGEL não foram estabelecidas em pacientes na pré-diálise.

Uso em idosos:
Estudos clínicos de RENAGEL não incluíram número suficiente de indivíduos com 65 anos ou mais para determinar se eles respondem diferentemente de indivíduos mais jovens.
Outra experiência clínica relatou não identificar diferenças na resposta entre idosos e pacientes jovens. Em geral, a seleção de dose para pacientes idosos deve ser feita com cautela, geralmente iniciando com a dose mais baixa do intervalo de dose.

Os comprimidos de RENAGEL devem ser consumidos intactos e não devem ser triturados, mastigados ou quebrados antes da administração.

Este medicamento não deve ser partido ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

A seguinte classificação de frequência é utilizada, quando aplicável:
Muito comum ≥ 10%; Comum ≥ 1 e <10%; Incomum ≥ 0,1 e <1%; Rara ≥ 0,01 e < 0,1%; Muito rara <0,01%; Desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

Em um estudo paralelo, com duração do tratamento de 52 semanas, as reações adversas relatadas para RENAGEL (N = 99) foram semelhantes àquelas reportadas para o grupo do controle ativo (N = 101). As reações adversas, que ocorreram mais frequentemente (≥ 5% dos pacientes), emergentes do tratamento, possivelmente ou provavelmente relacionadas com RENAGEL, foram todos na classe de sistema de órgãos de distúrbios gastrointestinais de acordo com o Dicionário Médico para Atividades Regulatórias - MedDRA (Tabela 5). Neste estudo, a principal razão para o abandono do tratamento com RENAGEL foram as reações adversas gastrointestinais.

Tabela 5: Resumo das reações adversas que ocorreram mais frequentemente (≥ 5% dos pacientes) emergentes do tratamento, possivelmente ou provavelmente relacionadas com RENAGEL

Classe de Sistemas de Órgãos	Reação adversa	% de Pacientes
Distúrbios gastrointestinais	Vômito	10,1
	Náusea	10,1
	Dispepsia	9,1
	Diarreia	8,1
	Dor Abdominal	5,1
	Flatulência	5,1

Em um estudo controlado por placebo, com duração de tratamento de duas semanas, as reações adversas emergentes do tratamento, possivelmente ou provavelmente relacionadas com RENAGEL (N = 24) incluíram dispepsia (8,3%) e vômito (4,2%). Em um estudo cruzado, com duração de tratamento de oito semanas cada, as reações adversas emergentes do tratamento, possivelmente ou provavelmente relacionadas com RENAGEL (N = 82) incluíram dispepsia (8,5%), diarreia (4,9%), náusea (4,9%), vômitos (4,9%), anorexia (3,7%) e distúrbio gastrointestinal (3,7%). Em um estudo aberto de extensão, de longo prazo, as reações adversas emergentes do tratamento, possivelmente ou provavelmente relacionadas com RENAGEL (N = 192) incluíram náusea (7,3%), dor abdominal (5,2%) e dispepsia (4,7%).

Em um estudo paralelo com uma duração de tratamento de 12 semanas, os eventos adversos relatados para o cloridrato de sevelâmer em pacientes sob diálise peritoneal (N = 97) foram similares aos eventos adversos observados em pacientes sob hemodiálise. As reações adversas possivelmente relacionadas com o cloridrato de sevelâmer incluíram: dispepsia (12,4%), diarreia (5,2%), náuseas (5,2%), constipação (4,1%), prurido (4,1%), distensão abdominal (3,1%), vômitos (3,1%), fadiga (3,1%), anorexia (3,1%) e artralgia (3,1%).

Como essas reações são relatadas voluntariamente por uma população de tamanho incerto, nem sempre é possível estimar com segurança sua frequência ou estabelecer uma relação causal com a exposição ao medicamento.

Durante a experiência pós-comercialização, as seguintes reações adversas foram relatadas em pacientes que receberam RENAGEL: Hipersensibilidade, prurido, erupções cutâneas, dor abdominal e casos incomuns de obstrução intestinal, de íleo e perfuração intestinal.

Casos de distúrbios inflamatórios graves do trato gastrointestinal (com complicações incluindo hemorragia, perfuração, ulceração, necrose, colite e massa intestinal) associados à presença de cristais de sevelâmer foram relatados (vide 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Em casos de eventos adversos, notifique o Sistema de Notificação de Eventos Adversos a Medicamentos – VIGIMED, disponível em portal.anvisa.gov.br/vigimed, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

RENAGEL foi administrado a voluntários sadios, em doses de até 14,4 gramas, o equivalente a cerca de dezessete comprimidos de 800 mg por dia, durante 8 dias, sem ocorrência de efeitos adversos. RENAGEL foi administrado em doses médias de até 13 gramas por dia para pacientes sob hemodiálise. Não há relatos de superdose de RENAGEL nos pacientes. Uma vez que RENAGEL não é absorvido, o risco de toxicidade sistêmica é baixo.

Não houve relatos de abuso ou dependência de RENAGEL em pacientes. Uma vez que RENAGEL não é absorvido, o risco de abuso ou dependência é baixo.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

MS 1.8326.0445

Farm. Resp.: Mauricio R. Marante

CRF-SP: 28.847

Registrado e importado por:

Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano– SP

CNPJ 10.588.595/0010-92

®Marca registrada

Indústria Brasileira

Fabricado por:

Genzyme Ireland Limited

IDA Industrial Park Old Kilmeaden Road, Waterford - Irlanda

RENAGEL é uma marca registrada da Genzyme Corporation.

IB170220

Atendimento ao consumidor
sac.brasil@sanofi.com
0800-703-0014

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 17/02/2020.

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data do expediente**	**Nº expediente**	**Assunto**	**Data da aprovação**	**Itens da bula**	**Versões (VP/VPS)**	**Apresentações relacionadas**
16/06/2020	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	29/10/2019	2642015/19-5	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	17/02/2020	Dizeres Legais	VP/VPS	800 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 180
13/09/2019	2169826/19-1	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2019	Gerado no momento do peticionamento	10451 – MEDICAMENTO NOVO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	10/09/2019	**5.** Advertências e precauções. **9.** Reações adversas.	VP/VPS	800 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 180
22/04/2019	0357448/19-2	10458 - MEDICAMENTO NOVO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	10/08/2018	0801673/18-9	1440 - MEDICAMENTO NOVO - Solicitação de Transferência de Titularidade de Registro (Incorporação de Empresa)	24/12/2018	**VP e VPS** - Dizeres Legais	VP/VPS	800 MG COM REV CT FR PLAS OPC X 180