

MISE EN GARDE : Bien que Genzyme permet à sa Monographie de Produit a être téléchargé et/ou imprimé de son site web pour votre convenance, une fois cette Monographie de Produit est téléchargé et/ou imprimé de son site web, Genzyme est incapable d'assurer la précision de la Monographie de Produit dans la version téléchargée ou imprimée. La Monographie de Produit peut être révisée, peut être mis à jour et peut être modifié du temps en autre, et vous êtes dirigé à la Monographie de Produit sur le site web (www.genzyme.ca) pour la version la plus actuelle.

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr RENAGEL[®]

(comprimés de chlorhydrate de sevelamer)

Comprimés dosés à 800 mg

Chélateur des phosphates

Code ATC : VO3A EO2

Genzyme Canada Inc.
800-2700 Matheson Blvd. East
West Tower
Mississauga ON L4W 4V9

Date de préparation :
24 février 2000

Date de révision :
15 mai 2009

N° de contrôle : 126911

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	4
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	4
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	4
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	9
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	10
SURDOSAGE	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	11
STABILITÉ ET CONSERVATION	12
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	12
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	13
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	13
ESSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	19
TOXICOLOGIE	20
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	23

PrRenagel®

comprimés de chlorhydrate de sevelamer

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients d'importance clinique
Orale	Comprimés dosés à 800 mg	Ce produit ne contient aucun excipient pertinent sur le plan clinique. Excipients : hypromellose; monoglycérides diacétylés; dioxyde de silice colloïdal et acide stéarique. L'encre d'impression des comprimés contient de l'oxyde de fer noir. <i>Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT pour connaître la liste complète des ingrédients.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer) est indiqué pour :

- la maîtrise de l'hyperphosphorémie chez les patients dialysés souffrant d'insuffisance rénale terminale.

CONTRE-INDICATIONS

L'administration de RENAGEL (chlorhydrate 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 chlorhydrate de sevelamer ou à l'un des autres ingrédients entrant dans la composition du produit (dioxyde de silice colloïdal, acide stéarique).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Les comprimés RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer) doivent être avalés entiers et ne doivent pas être écrasés, mâchés ni cassés.

Les insuffisants rénaux sont exposés au risque d'hypocalcémie. Comme RENAGEL 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 recommande une dose d'environ 1 000 mg de calcium élémentaire.

On doit s'assurer que la phosphorémie ne chute pas sous le taux de 0,8 mmol/L (2,5 mg/dL) (*voir la rubrique* POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

On ignore l'innocuité et l'efficacité de RENAGEL chez les patients qui souffrent d'une insuffisance rénale mais qui ne sont pas dialysés.

Appareil digestif

On n'a pas établi l'innocuité ni l'efficacité de RENAGEL en présence d'une dysphagie, de troubles de la déglutition, de troubles graves de la motilité gastro-intestinale y compris la constipation sévère ou chez un patient qui a subi une intervention chirurgicale majeure de l'appareil digestif. On doit faire preuve de prudence lors de l'administration de RENAGEL chez des patients présentant ces troubles gastro-intestinaux.

Populations particulières

Femmes enceintes : L'innocuité de RENAGEL 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 RENAGEL aux doses étudiées (jusqu'à 1g/kg/jour chez le lapin; jusqu'à 4,5 g/kg/jour chez le rat). RENAGEL 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.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité de RENAGEL n'ont pas été établies chez l'enfant. Les patients les plus jeunes ayant pris part aux essais cliniques sur RENAGEL étaient âgés de 18 ans.

Personnes âgées : Aucune recommandation particulière n'est nécessaire chez les patients âgés.

Surveillance et épreuves de laboratoire

La phosphorémie et la calcémie doivent être mesurées à des intervalles de 1 à 3 semaines jusqu'à l'atteinte de la phosphorémie cible. La dose de RENAGEL doit être ajustée en fonction de la phosphorémie jusqu'à l'atteinte de la phosphorémie cible ($\leq 1,8$ mmol/L).

RENAGEL ne renferme pas de suppléments de calcium ou d'alcali; il convient de surveiller le taux sérique de calcium, de bicarbonates et de chlorure.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament observés 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 d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Le Tableau 1 ci-dessous reprend les effets indésirables dont l'incidence $> 10\%$ d'après une base de données combinée relative à l'innocuité et comprenant 483 patients dialysés 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 RENAGEL et le calcium sont également présentés de façon distinctes. Les effets indésirables présentés dans le tableau qui suit ne sont pas nécessairement attribués au traitement par RENAGEL. 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

Organe ou appareil Effet	Intégralité des EI signalés	Étude d'une durée de 52 semaines portant sur RENAGEL et le calcium (sous forme d'acétate et de carbonate)	
		RENAGEL n = 483 %	Calcium n = 101 %
Appareil digestif			
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
Appareil respiratoire (infections)			
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
Appareil locomoteur, tissu conjonctif et squelette			
Douleur dans les membres	13,7	13,1	14,9
Arthralgie	11,4	12,1	17,8
Lombalgie	6,0	4,0	17,8
Peau			
Prurit	10,4	13,1	9,9
Appareil respiratoire (troubles thoraciques et médiastinaux)			
Dyspnée	15,7	10,1	16,8
Toux	11,6	7,1	12,9
Appareil cardiovasculaire			
Hypertension	9,3	10,1	5,9
Système nerveux			
Céphalées	18,4	9,1	15,8
Organisme dans l'ensemble et point d'administration			
Complication mécanique de l'implant	4,3	6,1	10,9
Pyrexie	8,7	5,1	10,9

Chez cent quarante-trois patients souffrant d'insuffisance rénale terminale sous dialyse péritonéale et traités pendant 12 semaines, les effets indésirables signalés avec une incidence > 10 % sont indiqués dans le Tableau 3 ci-dessous. Les effets indésirables présentés dans le tableau qui suit ne sont pas nécessairement attribués au traitement par RENAGEL. L'incidence de ces effets n'était pas liée à la dose.

Tableau 3 : Effets indésirables chez des patients souffrant d'insuffisance rénale terminale et bénéficiant de dialyses péritonéales

Organe ou appareil Effet	RENAGEL (n = 97) %	Calcium (n = 46) %
Appareil digestif		
Dyspepsie	17,5	8,7
Vomissements	11,3	4,3
Péritonite	11,3	4,3

L'effet indésirable grave le plus fréquemment rencontré lors du traitement par RENAGEL était la péritonite à hauteur de 8,2 % contre 4,3 % avec le calcium. Les patients dialysés sont concernés par certains risques d'infection spécifiques au mode d'administration de la dialyse. La péritonite est une complication connue chez les patients bénéficiant de dialyses péritonéales. Pour cette raison, les patients sous dialyse péritonéale doivent être étroitement surveillés afin de s'assurer de l'emploi d'une technique d'asepsie adéquate et de reconnaître et de prendre en charge sans délai tout signe ou symptômes associé à une péritonite.

Effets indésirables rencontrés moins fréquemment au cours de l'essai clinique

Les effets indésirables ci-après ont été observés lors du traitement par RENAGEL avec une incidence < 10 %, mais plus fréquemment qu'avec le calcium et sans qu'un lien de causalité ait été établi : distension abdominale, constipation, diarrhée, nausées, douleurs thoraciques, fatigue, pyrexie, infection au site d'implantation du cathéter, anorexie, céphalées, toux et prurit.

Quelques patients ont rencontré des effets indésirables liés à une hypercalcémie au sein du groupe traité par le calcium mais pas au sein du groupe traité par RENAGEL.

Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit

Depuis la commercialisation de RENAGEL, les effets indésirables suivants ont été signalés, sans qu'un lien de causalité soit établi : prurit, éruptions cutanées, douleur abdominale et, dans de très rares cas, occlusion intestinale, iléus et perforation intestinale.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

L'administration de RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer) conjointement à celle de la digoxine, de la warfarine, de l'énalapril, du métoprolol et du fer a été étudiée dans le cadre d'essais sur les interactions médicamenteuses chez l'humain. RENAGEL n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de ces médicaments. Par contre, au cours d'une étude menée auprès de 15 sujets en bonne santé, l'administration conjointe de 7 gélules RENAGEL (environ 2,8 g) en 1 seule dose et de ciprofloxacine a réduit la biodisponibilité de cette dernière d'environ 50 %. Par conséquent, RENAGEL ne doit pas être administré conjointement avec la ciprofloxacine.

Depuis la commercialisation, de très rares cas d'élévation des taux de TSH ont été observés chez des patients qui prenaient RENAGEL 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.

Par contre, 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 du médicament en question ou éviter d'administrer ce médicament en même temps que RENAGEL (au moins 1 heure avant ou 3 heures après RENAGEL). Les patients qui prenaient des antiarythmiques et des antiépileptiques ont été exclus des essais cliniques. On doit prendre des précautions particulières lorsque l'on prescrit RENAGEL à des patients qui prennent ces médicaments.

Interactions médicament-aliment

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée quant aux effets d'une variété d'aliments sur la fixation intestinale de RENAGEL aux phosphates.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée sur les interactions du médicament avec des herbes médicinales.

Effets du médicament observés au cours des épreuves de laboratoire

Aucune étude comparative adéquate n'a été menée sur les interactions du médicament avec les épreuves de laboratoire.

Effets 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 MODE D'ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- On ne doit pas croquer, mâcher ni rompre les comprimés avant de les avaler.
- Prendre RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer) juste avant ou pendant le repas, car il agit en liant les phosphates ingérés (voir la rubrique 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 du médicament en question ou éviter d'administrer ce médicament en même temps que RENAGEL pour éviter la liaison GI (au moins 1 heure avant ou 3 heures après RENAGEL).

Posologie recommandée et réglage posologique

Voici les doses recommandées lors de l'établissement du traitement par RENAGEL chez des patients qui ne prennent aucun autre chélateur des phosphates :

Dose initiale	
Phosphorémie initiale	Comprimés RENAGEL dosés à 800 mg
> 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)

Lorsque RENAGEL prend le relais d'un chélateur des phosphates à base de calcium, la dose de départ de RENAGEL doit être équivalente (en mg/poids corporel) à celle du chélateur des phosphates remplacé.

Si des ajustements posologiques s'imposent, il est recommandé d'augmenter la dose à 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 moyenne : La posologie doit être ajustée en fonction de la phosphorémie cible. La dose peut être augmentée ou diminuée d'un comprimé par repas toutes les deux semaines si nécessaire. Au cours d'un essai de phase III de 52 semaines qui visait à ramener la phosphorémie

à au plus 1,6 mmol/L, la dose moyenne atteinte à la fin de la période de traitement prolongé était d'environ 7,1 g (soit l'équivalent d'à peu près 9 comprimés dosés à 800 mg par jour, ou 3 comprimés par repas). La dose quotidienne moyenne maximale de RENAGEL évaluée était de 13 g.

Dose oubliée

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

SURDOSAGE

Compte tenu du fait que RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer) ne subit aucune absorption, le risque d'effets généraux est minime. RENAGEL a été administré à des volontaires en bonne santé à des doses pouvant atteindre 14 g par jour pendant 8 jours sans effet indésirable. La dose quotidienne moyenne maximale de RENAGEL administrée à des patients hémodialysés s'établit à 13 g.

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Les patients atteints d'insuffisance rénale terminale n'éliminent pas le phosphore et peuvent, de ce fait, développer une hyperphosphorémie, laquelle 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

RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer) est un chélateur des phosphates (polymère) qui ne subit aucune absorption. Lorsqu'il est pris avec les repas, RENAGEL inhibe l'absorption intestinale des phosphates ingérés.

Comme RENAGEL se fixe aux acides biliaires, il abaisse le taux sérique de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL). RENAGEL ne contient ni aluminium ni autres métaux; il ne peut donc provoquer d'intoxication par l'aluminium ou les métaux.

Pharmacocinétique

Un bilan massique réalisé avec du chlorhydrate de sevelamer ¹⁴C chez 16 volontaires hommes et femmes a montré que le chlorhydrate de sevelamer n'est pas absorbé au niveau systémique. Aucune étude d'absorption n'a été réalisée chez des patients souffrant d'insuffisance rénale.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température allant de 15 à 30 °C. Craint l'humidité.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Les comprimés RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer) sont pelliculés et renferment 800 mg de chlorhydrate de sevelamer et les excipients suivants : dioxyde de silice colloïdal et acide stéarique. L'enrobage des comprimés RENAGEL contient de l'hypromellose et des monoglycérides diacétylés. L'encre d'impression contient de l'oxyde de fer noir (E172), du propylèneglycol, de l'alcool isopropylique et de l'hypromellose (hydroxypropylméthylcellulose).

Les comprimés RENAGEL dosés à 800 mg sont ovales, pelliculés et portent l'empreinte « RENAGEL 800 » sur le sommet, d'un seul côté.

Les comprimés RENAGEL dosés à 800 mg sont offerts en flacons de 180 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : chlorhydrate de sevelamer (USAN)

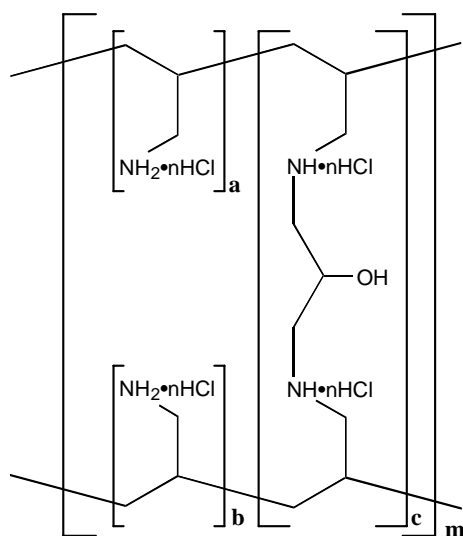
Nom chimique :

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

Formule moléculaire et masse moléculaire

$(C_3H_7N \cdot nHCl)_{812z}(C_9H_{18}N_2O \cdot nHCl)_{94z}$ dans laquelle z est un grand nombre. Le poids moléculaire équivalent, correspondant à 1,0 unité d'allylamine, 0,094 unité hydroxypropylique et 0,40 HCl, est de 77,1 grammes/mole.

Formule développée



Dans laquelle : a et b représentent le nombre de groupes d'amines primaires, $a + b = 9$; c représente le nombre de liens de pontage, $c = 1$; n représente la fraction des amines protonnées, $n = 0,4$; m est un grand nombre indiquant un réseau polymère étendu.

Propriétés physicochimiques :

Description : Le chlorhydrate de sevelamer est un polymère réticulé de poly(chlorhydrate d'allylamine). L'agent de pontage est l'épichlorohydrine (1-chloro,2,3-époxypropane). L'amine est présente en partie sous forme de chlorhydrate; le polymère final est constitué de 40 % de chlorhydrate d'amine et de 60 % d'amine libre.

Apparence : Poudre blanche ou blanchâtre

Point de fusion : Point de fusion imprécis. La décomposition commence à > 180 °C.

Solubilité : Insoluble dans tous les solvants aqueux et organiques mis à l'épreuve.

Cristallinité : Amorphe, aucune structure cristalline.

pH : Suspension à 1 % dans 0,01 KCl a un pH entre 7,5 et 8,5.

Hygroscopicité : Le chlorhydrate de sevelamer est hygroscopique.

ESSAIS CLINIQUES

Patients hémodialysés

Les effets de RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer) ont été examinés dans le cadre de 3 essais cliniques de phase II d'une durée de 2 à 12 semaines, et de 2 essais de phase III d'une durée de 8 semaines auprès de patients (âge : 18 à 86 ans) souffrant d'insuffisance rénale terminale qui faisaient l'objet d'une hémodialyse depuis 1 à 20 ans. De ces 5 essais, 4 étaient des études ouvertes d'adaptation posologique. Au total, quatre cents huit patients hémodialysés qui présentaient une hyperphosphatémie (phosphorémie > 1,76 mmol/l) après une période sans traitement par chélateur des phosphates ont reçu RENAGEL. Les patients ont cessé de prendre leur chélateur des phosphates à base de calcium habituel pendant 2 semaines (première période sans traitement) et ont ensuite amorcé une période de traitement par RENAGEL avant d'entreprendre une dernière période sans traitement d'une durée de 2 semaines. Quarante-deux patients ont également reçu du calcium de manière croisée tandis que trente-six patients ont reçu RENAGEL associé à du calcium, deux ont reçu uniquement du calcium au cours de l'étude croisée et douze ont reçu un placebo.

Au cours de l'essai 203, RENAGEL a été comparé à l'administration conjointe de RENAGEL et de carbonate de calcium au coucher, tandis que dans l'essai 301, l'effet de RENAGEL a été comparé à celui de l'acétate de calcium. Les résultats de toutes les études sont constants : l'effet de fixation des phosphates engendré par RENAGEL donne lieu à une baisse de la phosphorémie. Les modifications de la phosphorémie étaient statistiquement significatives ($p > 0,001$) par rapport à la période avant traitement pour RENAGEL (de $-0,23$ mmol/l à $-0,81$ mmol/l). Les doses initiales étaient comprises entre 1320 mg et 2640 mg par jour et la dose quotidienne moyenne à la fin du traitement était comprise entre 4200 mg et 6400 mg (anhydrique).

(Nota : Les nombres apparaissant dans les légendes des figures font référence aux numéros des essais).

a. Phosphorémie

On a observé une amélioration significative sur les plans statistique et clinique des paramètres principaux (phosphorémie et variations de la phosphorémie) lors du traitement par RENAGEL, comme l'illustrent les Figures 1 et 2 qui suivent.

Figure 1 : Phosphorémie moyenne (mmol/L) au fil du temps

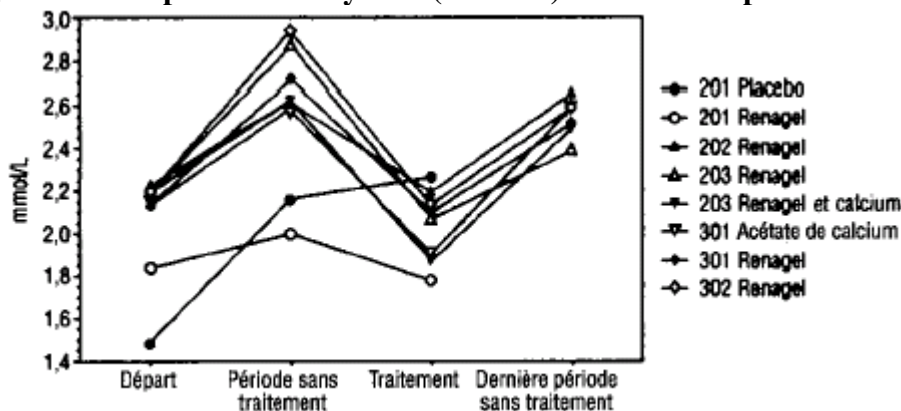
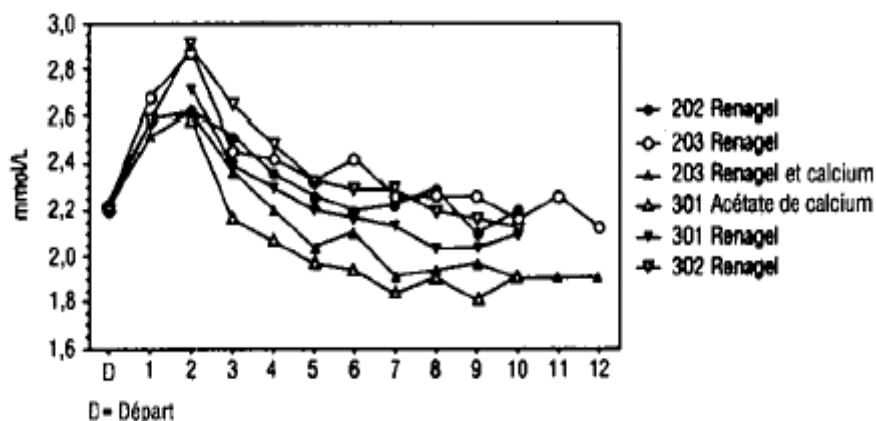


Figure 2 : Variations hebdomadaires de la phosphorémie, selon les études réalisées chez des patients

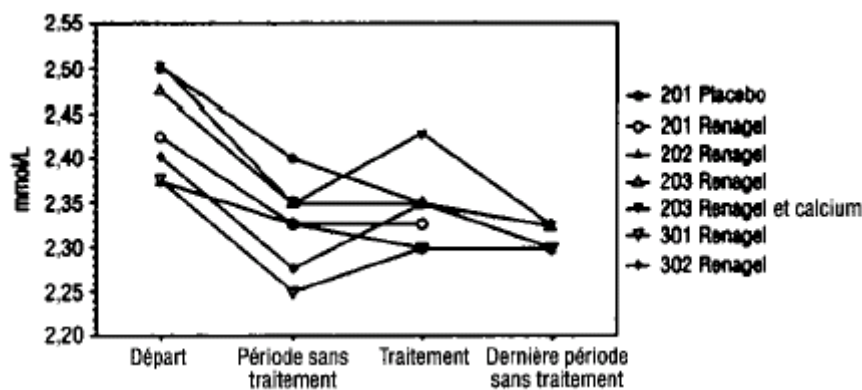


RENAGEL s'est révélé aussi efficace que 2 autres chélateurs des phosphates, le carbonate de calcium et l'acétate de calcium. La baisse de la phosphorémie s'est maintenue chez les patients dont l'observance a été bonne pendant les 44 semaines de traitement.

b. Calcium

RENAGEL n'a eu aucun effet sur la calcémie (Figure 3).

Figure 3 : Calcémie moyenne (mmol/L) au fil du temps

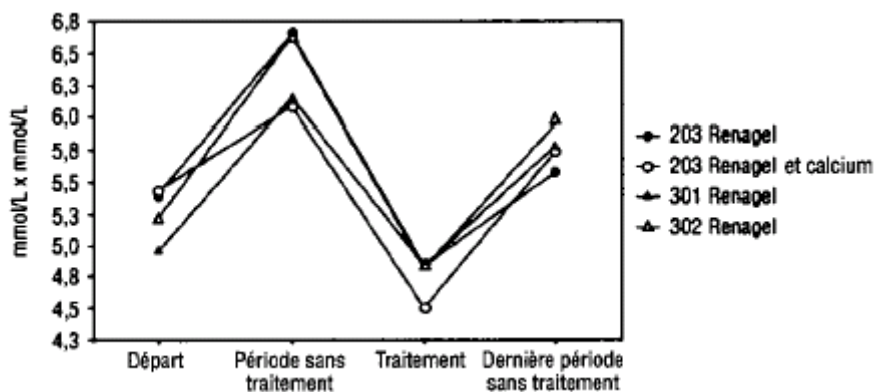


Après l'interruption d'un traitement par un chélateur des phosphates à base de calcium, le traitement par RENAGEL a abaissé l'incidence des épisodes d'hypercalcémie (calcémie > 2,75 mmol/L) de 22 % à 5 %.

c. Produit phosphocalcique

Pendant le traitement par RENAGEL, le produit phosphocalcique moyen a chuté sous le taux enregistré au départ. Lors de l'interruption de l'administration de RENAGEL, le produit phosphocalcique s'est élevé de nouveau, comme l'illustre la Figure 4.

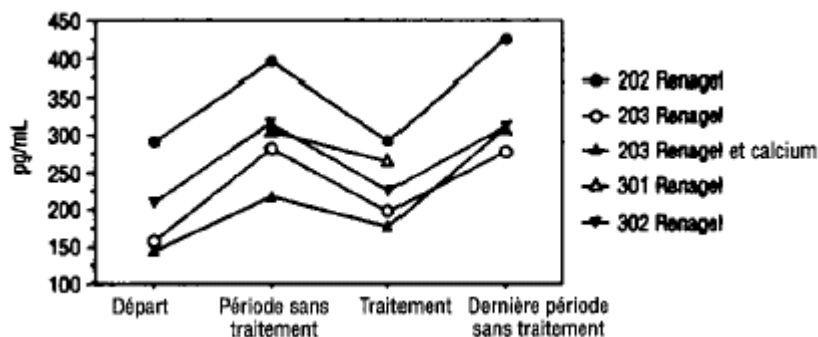
Figure 4 : Produit phosphocalcique moyen (calcémie en mmol/L x phosphorémie en mmol/L) au fil du temps



d. Effet sur le taux de parathormone (PTH) intacte

Au cours de la première période sans traitement, la phosphorémie s'est élevée alors que la calcémie s'est abaissée puisque les patients avaient cessé de prendre leur chélateur des phosphates à base de calcium. Or, l'élévation de la phosphorémie parallèlement à la baisse de la calcémie stimule la sécrétion de PTH intacte. Une fois établi le traitement par RENAGEL, on a de nouveau observé une baisse du taux de PTH intacte (Figure 5).

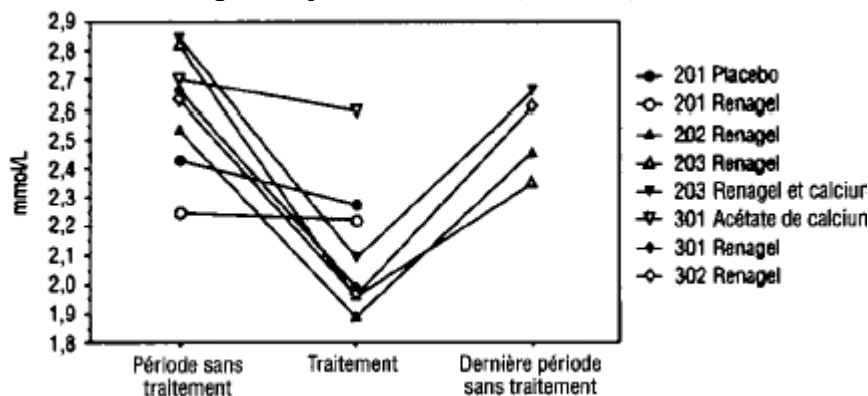
Figure 5 : Taux médian de PTH intacte (pg/mL)



e. Effet hypolipidémiant de RENAGEL

Le taux de C-LDL a baissé pendant le traitement par RENAGEL, tandis qu'il est demeuré inchangé lors de l'administration d'un placebo ou d'acétate de calcium. La variation en pourcentage du taux de C-LDL oscillait entre - 15 % et - 31 %. La Figure 6 présente un résumé des variations du taux de C-LDL. La triglycéridémie et le taux sérique de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) n'ont pas connu de variation significative. Les études menées ne visaient pas à mesurer l'effet du médicament sur les lipides. En outre, les bienfaits cliniques d'une baisse des taux de C-LDL et de cholestérol total n'ont jamais été démontrés chez les patients atteints d'insuffisance rénale terminale, peu importe qu'ils présentent une hypercholestérolémie ou une dyslipidémie.

Figure 6 : Taux sérique moyen de C-LDL (mmol/L)



Patients sous dialyse péritonéale

Cent quarante-trois patients sous dialyse péritonéale et présentant une hyperphosphatémie (phosphorémie > 1,76 mmol/l) après une période sans traitement par chélateur des phosphates ont été randomisés dans une étude isolée pour recevoir des comprimés de 800 mg de RENAGEL (n = 97) ou de l'acétate de calcium (n = 46). Des modifications statistiquement significatives de la phosphorémie (p>0,001) sont survenues par rapport à la période avant traitement pour le groupe RENAGEL (de 2,40 mmol/l à -0,52 mmol/l) mais également pour le groupe acétate de

calcium (de 2,34 mmol/l à 0,58 mmol/l). La magnitude de la réduction de la phosphatémie dans le temps était semblable à celle constatée au sein de la population de patients hémodialysés.

La consommation quotidienne moyenne à la fin du traitement était de 5,9 g pour RENAGEL (de 0,8 g à 14,3 g) et de 4,3 g pour l'acétate de calcium (de 1,7 g à 9,0 g). Pendant le traitement par acétate de calcium, 18 % des patients avaient une calcémie corrigée en fonction de l'albumine > 11,0 mg/dl à la fin de l'étude contre 2% pour RENAGEL (p=0,001).

Des réductions du cholestérol total et LDL ont été observées avec RENAGEL mais pas avec le calcium, de façon cohérente avec les réductions constatées chez les patients hémodialysés.

Essais cliniques à long terme chez les patients hémodialysés

On a mené 2 essais cliniques à long terme auprès de 200 patients hémodialysés, soit 1 essai complémentaire ouvert d'une durée de 44 semaines, et 1 essai ouvert avec répartition aléatoire visant à comparer RENAGEL à des chélateurs des phosphates à base de calcium. Après avoir interrompu la prise de leur chélateur des phosphates durant 2 semaines, les patients hémodialysés, qui souffraient d'insuffisance rénale terminale et présentaient une hyperphosphorémie (phosphorémie de 1,8 mmol/L) ont été désignés au hasard pour recevoir RENAGEL en comprimés dosés à 800 mg (n = 99) ou du calcium, sous forme d'acétate (n = 54) ou de carbonate (n = 47). Les doses administrées quotidiennement étaient ajustées en fonction de la phosphorémie et de la calcémie. L'acétate et le carbonate de calcium ont entraîné une baisse comparable de la phosphorémie. Après 52 semaines, l'administration de RENAGEL et de calcium s'était traduite, dans les 2 cas, par une réduction significative de plus de 0,65 mmol/L de la phosphorémie moyenne.

Les taux des vitamines liposolubles A, D et E (mais pas celui de l'acide folique) n'ont pas connu de variation significative durant l'essai de 44 semaines.

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 2 expériences s'est traduite par une augmentation de 90 % et de 77 % respectivement de l'excrétion fécale de phosphore. Alors que le carbonate de calcium a entraîné une hausse de 23 % à ce chapitre, cette hausse 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 de 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 gastro-intestinale.

TOXICOLOGIE

Cancérogénicité

Dans l'ensemble, les études menées chez le rat et la souris n'ont pas fourni de preuve du potentiel cancérogène du sevelamer. Chez la souris, les examens histologiques ont révélé une augmentation des cas de lymphome chez les femelles soumises à la dose élevée (ration alimentaire à 50 000 ppm, l'équivalent de 80 à 100 fois la dose projetée chez l'être humain) par comparaison avec 1 des 2 groupes témoins, mais pas avec l'autre. La portée toxicologique de ces observations a été jugée douteuse. Chez le rat mâle, le traitement à la dose élevée de 3 g/kg/jour (40 fois la dose maximale projetée chez l'être humain) a été associé à des lésions prolifératives de l'épithélium transitionnel des voies urinaires. Des papillomes et des carcinomes transitionnels localisés à la vessie ont également été observés chez les mâles soumis à la dose élevée. Ces modifications, auxquelles se sont ajoutés l'infiltration de cellules inflammatoires, des dépôts de minéraux et des hémorragies, sont considérées comme une réaction hyperplasique et inflammatoire d'irritation à la présence anormale de dépôts cristallins dans l'urine et au déséquilibre minéral de l'organisme chez ces animaux, plutôt que comme un effet cancérogène du chlorhydrate de sevelamer.

Mutagenèse

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 génique 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 la 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 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). Ces doses sont de 60 à 140 fois supérieures à la dose maximale projetée chez l'être humain, qui s'établit à 75 mg/kg/jour. Dans une étude, l'administration de sevelamer s'est traduite par une augmentation de l'incidence des cas d'œdème de la sous-muqueuse gastrique chez les rates, dont on s'explique encore mal la cause. Chez le chien, le sevelamer a eu peu d'effets toxiques. On a observé une baisse des constantes érythrocytaires et des taux de vitamines D et E chez les animaux traités à la dose de 2 g/kg/jour. On n'a observé aucun signe manifeste de toxicité clinique ni de modification histopathologique d'origine médicamenteuse aux doses de 2 g/kg/jour et moins.

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 15 et 45 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/kg), le sevelamer a ralenti ou perturbé l'ossification du fœtus, en raison vraisemblablement d'une absorption réduite de la vitamine D liposoluble. Chez le lapin, l'administration de sevelamer a fait augmenter légèrement la mortalité prénatale en raison de l'incidence accrue de résorptions précoces à la dose de 1 g/kg/jour (environ 10 fois la dose recommandée chez l'humain en mg/kg). Cette constatation a été imputée à l'augmentation des besoins en vitamines et autres nutriments durant la gestation.

Aucun cas de surdosage de sevelamer n'a été signalé parmi les patients. Compte tenu du fait que RENAGEL (chlorhydrate de sevelamer) ne subit aucune absorption, le risque d'effets généraux est minime.

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®, 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 phosphorous, 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®, 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®, 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 Renagel®

Comprimés de chlorhydrate de sevelamer

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation de RENAGEL 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 au sujet de RENAGEL. 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 :

RENAGEL est un chélateur des phosphates qui n'est pas absorbé par l'organisme. Lorsqu'il est pris avec les repas, RENAGEL 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 chlorhydrate 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 :

Chlorhydrate de sevelamer

Les ingrédients non médicinaux :

acide stéarique, alcool isopropylique, dioxyde de silice colloïdal, hypromellose, monoglycérides diacétylés, oxyde de fer noir et propylène glycol.

La présentation :

Comprimés dosés à 800 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les comprimés RENAGEL doivent être avalés entiers et ne doivent pas être écrasés, croqués, dissous ni fractionnés.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser RENAGEL si vous :

- présentez un trouble intestinal comme une difficulté à avaler ou des affections qui ralentissent le passage des aliments dans vos intestins et conduisant à un blocage;
- avez subi une intervention chirurgicale sur vos intestins;
- souffrez d'une occlusion intestinale (blocage de l'intestin);
- souffrez de constipation sévère;
- 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

Médicaments qui sont susceptibles d'interagir avec RENAGEL : 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 RENAGEL.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Les comprimés RENAGEL doivent être avalés entiers et ne doivent pas être écrasés, croqués, dissous ni fractionnés.

Posologie habituelle :

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

RENAGEL 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 : à peu près 9 comprimés dosés à 800 mg par jour, ou 3 comprimés par repas.

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.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Bien que RENAGEL soit généralement bien toléré, certains patients peuvent rencontrer des effets indésirables tels que

nausées, vomissements, diarrhée, indigestion, constipation, éruptions cutanées et démangeaisons.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
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	
Fréquent	Douleur abdominale		✓	
Très rare	Blocage, occlusion ou perforation de l'intestin (les symptômes sont notamment : gêne abdominale, douleurs liées aux crampes et aux flatulences, difficulté à aller à la selle, nausées/vomissements surtout après les repas, émissions de rots excessive; ces symptômes peuvent être suivis d'une fièvre et de frissons)			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de RENAGEL, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à température ambiante contrôlée (entre 15 et 30 °C) à l'abri de l'humidité.

Garder hors de la portée des enfants.

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Pour surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada, par l'intermédiaire du Programme Canada Vigilance, recueille des renseignements sur les effets secondaires inattendus et graves des médicaments. Si vous croyez que vous avez une réaction inattendue ou grave à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Canada Vigilance :

par téléphone (numéro sans frais) : 866 234-2345
 par télécopieur (numéro sans frais) : 866 678-6789
 par Internet : www.healthcanada.gc.ca/medeffect
 par courriel : CanadaVigilance@hc-sc.gc.ca

par courrier :
 Santé Canada
 Direction générale des produits de santé et des aliments
 Direction des produits de santé commercialisés
 Bureau de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
 Bureau national de Canada Vigilance
 Pré Tunney, Indice postal : 0701C
 Ottawa (Ontario) K1A 0K9

REMARQUE : Pour toute demande de renseignements liés à la prise en charge de l'effet indésirable, veuillez communiquer avec votre fournisseur de soins de santé avant d'informer Canada Vigilance. Le Programme Canada Vigilance ne donne aucun avis médical.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez trouver ce document et la monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse :

www.genzyme.ca ou en communiquant avec le promoteur, Genzyme Canada Inc., au : 1 877 220-8918

Genzyme Canada Inc. a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 26 mai 2009