

# KISA ÜRÜN BİLGİSİ

## 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

RENAGEL 800 mg film kaplı tablet

## 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

### Etkin madde:

Her bir film tablet 800 mg sevelamer hidroklorür içerir.

### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

## 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Bir yüzünde "RENAGEL 800" baskısı olan hemen hemen beyaz, oval tabletler

## 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

### 4.1. Terapötik endikasyonlar

RENAGEL, hemodiyaliz veya periton diyaliz alan yetişkin hastalarda hiperfosfataminin kontrolünde endikedir. RENAGEL, kalsiyum destekleyici supplementleri , 1,25 dihidroksi Vitamin D<sub>3</sub> veya analoglarından bir tanesini içeren multipl tedavi yaklaşımı kapsamında renal kemik hastalığının gelişimini kontrol etmek için kullanılmalıdır.

### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

#### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Başlangıç dozu:

Fosfat bağlayıcı almayan hastalar için, serum fosfat seviyeleri baz alınarak önerilen RENAGEL başlangıç dozu günlük 2,4 g veya 4,8 g'dır. RENAGEL günde 3 kez yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Fosfat bağlayıcıları almayan hastalarda serum fosfat seviyeleri	RENAGEL başlangıç dozu
1,76-2,42 mmol/l (5,5 - 7,5 mg/dl)	Günde 3 kez, 1'er film tablet
> 2,42 mmol/l (> 7,5 mg/dl)	Günde 3 kez, 2'şer film tablet

Daha önce fosfat bağlayıcı alan hastalarda optimum günlük dozu sağlamak için, serum fosfor seviyeleri ölçülerek gram bazında eşdeğer RENAGEL dozu verilmelidir.

**Titrasyon ve idame tedavisi:**

Serum fosfor düzeyleri yakından takip edilmelidir ve RENAGEL dozu, serum fosfor düzeyi 1,76 mmol/l (5,5 mg/dl) veya daha düşük değere ulaşacak şekilde ayarlanmalıdır. Serum fosfat seviyesi, stabil serum fosfat düzeylerine ulaşılan kadar her iki ile üç haftada bir ve daha sonra da düzenli olarak kontrol edilmelidir. Doz, gerekli olduğunda iki haftalık aralıklarda öğün başına 1 tablet artırılabilir veya azaltılabilir. Titrasyon kılavuzu aşağıdaki tabloda verilmektedir:

Doz titrasyon kılavuzu:

Serum fosfor seviyesi	RENAGEL dozu
> 5,5 mg/dL (1,76 mmol/l)	2 hafta arayla her öğünde 1 tablet arttırılır
3,5 - 5,5 mg/dL (1,13 – 1,76 mmol/l)	Mevcut dozla devam edilir
< 3,5 mg/dL (1,13 mmol/l)	Her öğünde 1 tablet azaltılır

Doz aralığı her öğünde 1 ile 5 adet 800 mg film tablet arasında değişebilir.

Serum fosfor seviyesinin 5 mg/dL veya daha düşük bir seviyeye düşürülmesi için tasarlanan bir Faz 3 çalışmada günlük ortalama doz her öğünde 3 adet RENAGEL 800 mg film tablettir. Çalışılan günlük maksimum doz 13 gramdır. Bir yıllık klinik çalışmanın kronik fazında kullanılan ortalama gerçek günlük doz 7 gram sevelamerdir.

#### **Uygulama şekli:**

Hastalar RENAGEL’i yemekler ile almalı ve reçetelenmiş olan diyet listesine bağlı kalmalıdır. Tabletler bütün olarak yutulmalı, çiğnenmemelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Karaciğer yetmezliği:**

RENAGEL’in karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda kullanımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

##### **Böbrek yetmezliği:**

Bu ilacın güvenliliği ve etkinliği prediyaliz hastalarında belirlenmemiştir. Bu hastalarda RENAGEL kullanılması önerilmez.

##### **Pediyatrik popülasyon:**

RENAGEL’in güvenliliği ve etkinliği 18 yaş altındaki hastalarda belirlenmemiştir. 18 yaşın altındaki çocuklarda RENAGEL kullanılması önerilmez.

##### **Geriyatrik popülasyon:**

RENAGEL’in geriyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin bilgi bulunmamaktadır.

#### **4.3. Kontrendikasyonlar**

- Hipofosfatemiy veya bağırsak obstrüksiyonlarında
- Etkin madde sevelamer hidroklorüre veya formülasyonda yer alan yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılık durumlarında kontrendikedir.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

RENAGEL'in güvenliliği ve etkililiği aşağıdaki hastalarda çalışılmamıştır:

- yutma bozukluğu,
- aktif inflamatuvar bağırsak hastalığı,
- ciddi veya tedavi edilmemiş gastroparezi, divertiküloz, gastrik içerik retansiyonu ve anormal veya düzensiz bağırsak hareketleri dahil gastrointestinal motilite bozukluğu,
- major gastrointestinal cerrahi işlem hikayesi

Dolayısıyla bu bozuklukları olan hastalarda RENAGEL kullanıldığı zaman dikkatli olunmalıdır.

##### Bağırsak tıkanması ve ileus/subileus

Çok nadir vakalarda, RENAGEL ile tedavi sırasında bağırsak tıkanması ve ileus/subileus olduğu gözlenmiştir. Konstipasyon bu duruma öncülük eden belirti olabilir. Konstipasyon gözlenen hastalar RENAGEL ile tedavi edilirken dikkatle izlenmelidir. Ciddi konstipasyon veya diğer ciddi gastrointestinal semptomlar gelişen hastalarda RENAGEL tedavisi tekrar değerlendirilmelidir.

##### Yağda çözünen vitaminler

Diyet alımına ve son dönem renal yetmezliğin gidişine bağlı olarak diyaliz hastaları düşük Vitamin A,D,E ve K seviyeleri geliştirebilir. RENAGEL'in, yiyeceklerde bulunan yağda çözünen vitaminleri bağladığı göz ardı edilemez. Bu nedenle, bu vitaminleri almayan hastalarda, Vitamin A, D ve E seviyelerini izlemek ve tromboplastin zamanını ölçerek doğrudan Vitamin K'nın durumunu değerlendirmek düşünülmelidir ve eğer gerekiyorsa vitaminlerle destekleme yapılmalıdır.Klinik çalışmada A, D, E ve K vitaminleri ölçülmediğinden, periton diyalizi alan hastalarda bu vitaminlerin ve folik asitin ayrıca izlenmesi önerilmektedir.

##### Folat eksikliği

Uzun dönem RENAGEL tedavisi sırasında folat eksikliğinin mümkün olmadığını söylemek için henüz yeterli veri yoktur.

##### Hipokalsemi/hiperkalsemi

Renal yetmezliği olan hastalarda hipokalsemi veya hiperkalsemi gelişebilir. RENAGEL kalsiyum içermez. Serum kalsiyum düzeyleri diyaliz hastalarının normal takiplerinde yapıldığı gibi izlenmelidir. Hipokalsemi durumunda elementel kalsiyum takviye olarak verilmelidir.

##### Metabolik asidoz

Kronik renal yetmezliği olan hastalar gelişen metabolik asidoza yatkındır. Sevelamer ile tedavi edilen hastalardaki daha düşük bikarbonat seviyelerinin kalsiyum bazlı bağlayıcılar kullanan hastalar ile karşılaştırıldığı birçok klinik çalışmada diğer fosfor bağlayıcılarından sevelamere geçişte asidozun daha da kötüleştiği bildirilmiştir. Dolayısıyla serum bikarbonat seviyelerinin yakından takip edilmesi önerilmektedir.

##### Peritonit

Diyaliz alan hastalar, kullanılan diyaliz modalitesine spesifik olarak bazı enfeksiyon risklerine karşı açıktır. Peritonit, periton diyalizi (PD) alan hastalarda bilinen bir komplikasyondur ve RENAGEL ile yapılan çalışmalarda birçok peritonit vakası

bildirilmiştir. Dolayısıyla, PD alan hastalar, peritonit ile ilişkili herhangi bir belirti veya semptomun acil teşhisi ve tedavisi ile birlikte uygun aseptik tekniğin kullanıldığının garanti altına alınması için yakından takip edilmelidir.

#### Yutma ve tıkanma zorlukları

RENAGEL tablet ile ilgili yaygın olmayan sıklıkta yutma zorlukları raporlanmıştır. Bu vakaların birçoğu yutma bozuklukları veya özofagus anormallikleri gibi komorbid rahatsızlıkları olan hastaları içermektedir. Bu sebeple yutmada güçlük çeken hastalarda RENAGEL dikkatli kullanılmalıdır.

#### Hipotiroidizm

Sevelamer hidroklorür ve levotiroksini birlikte kullanan hipotiroidizm hastalarında yakın takip önerilir (Bkz. Bölüm 4.5).

#### Uzun süreli kronik tedavi

Sevelamerin bir yıldan fazla kronik kullanımına ait veri henüz bulunmadığından, Sevelamerin uzun süreli kronik tedavi esnasındaki potansiyel emilimi ve birikimi tamamiyle dışlanamaz. ( Bkz. Bölüm 5.2)

#### Hiperparatiroidizm

RENAGEL hiperparatiroidizmin kontrolünde tek başına endike değildir. Sekonder hiperparatiroidizimli hastalarda RENAGEL, multipl tedavi yaklaşımı düşüncesi ile kalsiyum takviyeleri içerebilen 1,25- dihidroksi Vitamin D<sub>3</sub> veya analoglarından bir tanesi ile intakt paratiroid hormon (iPTH) seviyesini düşürmek amacıyla kullanılmalıdır.

#### Serum klorürü

Klorür; bağırsak lumeninde fosfor için değiştirildiğinden serum düzeyleri RENAGEL tedavisi boyunca artabilir. Her ne kadar, klinik çalışmalarda klinik olarak önemli bir serum klorür yükselmesi gözlenirse de, serum klorür seviyesi diyaliz hastalarının rutin takiplerinde yapıldığı gibi izlenmelidir. Bir gram RENAGEL yaklaşık olarak 180 mg (5.1 mEq) klorür içermektedir.

#### İnflamatuvar gastrointestinal hastalıklar

Sevelamer kristallerinin varlığı ile ilişkili olarak, gastrointestinal kanalın farklı bölümlerinde ciddi inflamatuvar bozukluk vakaları (hemoraji, perforasyon, ülserasyon, nekroz, kolit ve kolon/caecal kitle gibi ciddi komplikasyonları içeren) bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). İnflamatuvar bozukluklar sevelamer kesildikten sonra çözülebilir. Ciddi gastrointestinal semptomlar gelişen hastalarda sevelamer hidroklorür tedavisi yeniden değerlendirilmelidir.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

#### Diyaliz

Diyaliz hastalarında etkileşim çalışmaları diyaliz hastalarında yürütülmemiştir.

#### Siprofloksasin

Sağlıklı gönüllülerde RENAGEL ile yapılan bir tek doz çalışmasında, eşzamanlı olarak kullanılan siprofloksasinin biyoyararlanımı % 50 oranında düşmüştür. Dolayısıyla RENAGEL, siprofloksasin ile eşzamanlı kullanılmamalıdır.

#### Antiaritmik ilaçlar ve antiepileptik ilaçlar

Aritmi kontrolü için antiaritmik ilaçlar alanlar ile nöbetlerin kontrolü için antiepileptik ilaçlar kullanan hastalar klinik çalışmalara dahil edilmemiştir. Bu ilaçlarla birlikte RENAGEL'in kullanılması halinde dikkatli olunmalıdır.

#### Levotiroksin

Pazarlama sonrası deneyim sırasında, RENAGEL ve levotiroksinin birlikte kullanımda çok nadir olarak TSH değerlerinde artış bildirilmiştir. Dolayısıyla her iki ilacı kullanan hastalarda TSH seviyelerinin yakından takip edilmesi önerilmektedir.

#### Transplantasyon hastalarında siklosporin, mikofenolat mofetil ve takrolimus

Transplantasyon hastalarında sevelamer hidroklorürün siklosporin, mikofenolat mofetil ve takrolimusun birlikte kullanılması ile, herhangi bir klinik komplikasyon (graft reddi gibi) olmaksızın siklosporin, mikofenolat mofetil ve takrolimus seviyelerinde düşüş bildirilmiştir. Etkileşim olasılığı göz ardı edilmemelidir ve mikofenolat mofetil, siklosporin ve takrolimus ile kombine kullanımda ve bırakılması sonrasında bu ilaçların kan konsantrasyonlarının yakından takip edilmesi düşünülmelidir.

#### Digoksin, varfarin, enalapril veya metoprolol

Sağlıklı gönüllülerde yapılan etkileşim çalışmalarında , RENAGEL'in digoksin, varfarin, enalapril veya metoprololün biyoyararlanımı üzerine etkisi görülmemiştir.

#### Proton pompası inhibitörleri

Pazarlama sonrası deneyim sırasında sevelamer hidroklorür ile birlikte proton pompası inhibitörü kullanan hastalarda çok nadir olarak fosfat değerlerinde artış bildirilmiştir.

#### Biyoyararlanım

RENAGEL absorbe edilmediğinden diğer ilaçların biyoyararlanımlarını etkileyebilir. Herhangi bir ilaç uygulanacağı zaman, biyoyararlanımındaki düşüşün klinik olarak güvenlik ve etkinlik üzerinde belirgin bir etkisinin olması söz konusuysa, bu ilaç RENAGEL kullanmadan en az bir saat önce ya da kullandıktan 3 saat sonra alınmalıdır veya doktor kan düzeylerini izlemeyi göz önünde bulundurmalıdır.

### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

#### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi: C

#### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

RENAGEL'in çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir.

#### **Gebelik dönemi**

RENAGEL'in gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik ve/veya embriyonal/fetal gelişim ve/veya doğum sonrası gelişim üzerindeki etkiler bakımından yetersizdir (Bkz. Bölüm 5.3).

İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir. RENAGEL gerekli olmadıkça (sadece açıkça gereksinim duyulduğu durumlarda, yarar/risk oranı dikkate alınmak suretiyle) gerektiği durumlar haricinde gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Sevelamerin yüksek dozda farelere uygulandığı hayvan çalışmalarında bazı üreme toksisiteleri gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 5.3). Sevelamerin ayrıca folik asit de dahil olmak üzere bazı vitaminlerin emilimini azalttığı gösterilmiştir (Bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.3). RENAGEL hamilelerde sadece eğer çok açık ihtiyaç varsa ve anne ve fetüsün her ikisi için de dikkatli bir risk/yarar analizi yapıldıktan sonra kullanılmalıdır.

### Laktasyon dönemi

Sevelamerin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir.

Emzirme veya RENAGEL tedavisinden birine devam etmeye karar verilirken çocuğun emzirmeden ve annenin RENAGEL'den sağlayacağı yarar göz önünde bulundurulmalıdır.

### Üreme yeteneği / Fertilite

RENAGEL ile üreme yeteneği ve fertilite üzerine insanlarda yapılan klinik çalışma bulunmamaktadır. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, bağıl vücut yüzey alanına göre insanlara eşdeğer dozda, yani 13 g/gün olan klinik çalışma dozunun 2 katı dozunda sevelamere maruziyetin erkek ve dişi sıçanlarda fertilitiyi bozmadığını göstermiştir.

### 4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Sevelamerin araç ve makine kullanım yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

### 4.8. İstenmeyen etkiler

Tedavi süresi 54 haftaya varan 244 hemodiyaliz hastası ve tedavi süresi 12 hafta olan 97 periton diyalizi hastasını kapsayan paralel tasarımlı çalışmalarda, muhtemelen ve tahminen RENAGEL ile ilişkili olarak gözlenen en sık görülen (hastaların  $\geq 5\%$ 'i) istenmeyen etkiler sistem organ sınıflandırmasına göre gastrointestinal hastalıklardır. Bu çalışmalarda (299 hasta), kontrolsüz klinik çalışmalarda (384 hasta), ve pazarlama sonrası spontan raporlamalar sonucu RENAGEL ile ilişkili veriler görülme sıklıklarına göre listelenmiştir. Bildirilme sıklıkları şu şekildedir: çok yaygın ( $\geq 1/10$ ), yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ ), yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$  ila  $< 1/100$ ), seyrek ( $\geq 1/10000$  ila  $< 1/1000$ ), çok seyrek ( $< 1/10000$ ), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor) şeklinde sınıflandırılmıştır.

MedDRA Sistem Organ Sınıfları	Çok Yaygın	Yaygın	Yaygın olmayan	Çok seyrek	Bilinmiyor
Bağışıklık sistemi hastalıkları				Hipersensitivite*	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları			Asidoz, serum klorür değerlerinde yükselme		
Gastrointestinal hastalıklar	Bulantı, kusma	Diyare, dispepsi, flatulans, üst			Karın ağrısı, bağırsak tıkanması,

		karın ağrısı, konstipasyon			ileus/subileus, divertikülit, bağırsak perforasyonu <sup>1</sup> , gastrointestinal hemoraji* <sup>1</sup> , bağırsak ülseri* <sup>1</sup> , gastrointestinal nekroz* <sup>1</sup> , kolit* <sup>1</sup> , bağırsak kütlesi* <sup>1</sup>
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>					Kaşıntı, döküntü
Araştırmalar					Bağırsakta kristal birikintisi* <sup>1</sup>

\*pazarlama sonrası deneyim

<sup>1</sup> Bkz. Bölüm 4.4'teki inflamatuvar gastrointestinal hastalıklar uyarısı

#### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta:tufam@titck.gov.tr; tel 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

#### **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımı vakası bildirilmemiştir.

RENAGEL, normal sağlıklı gönüllülere herhangi bir istenmeyen etki görülmezsizin sekiz gün süresince 14 gram/gün (17 adet RENAGEL 800 mg film tablete ekivalan) dozunda verilmiştir.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapotik grup: Hiperkalemi ve hiperfosfatemi tedavisinde kullanılan ilaçlar  
ATC Kod: V03A E02

RENAGEL etkin madde olarak metal ve kalsiyum içermeyen, absorbe edilmeyen ve bir fosfor bağlayıcı poli (allilamin hidroklorür) polimeri olan sevelamer içermektedir. Sevelamer polimer iskeletten bir karbon ile ayrılan multipl aminler içerir. Bu aminler bağırsakta kısmen protone olur ve iyon ve hidrojen bağlanması yoluyla fosfor molekülleri ile reaksiyona girer. Bu şekilde, besin yolundaki fosfor bağlanması ile sevelamer serumdaki fosfor konsantrasyonunu düşürür.

Klinik çalışmalarda sevelamerin hemodiyaliz veya periton diyalizi alan hastalarda serum fosforun düşürülmesinde etkili olduğu gösterilmiştir.

Sevelamer, sadece kalsiyum bazlı fosfor bağlayıcıları kullanan hastalarla karşılaştırıldığında, büyük bir ihtimalle ürünün kendisinin kalsiyum içermemesi nedeni ile hiperkalsemik episodların sıklığını düşürür. Fosfor ve kalsiyum üzerindeki etkilerinin bir yıllık takip ile çalışma süresince korunduğu kanıtlanmıştır.

Sevelamerin *in-vitro* ve *in-vivo* deneysel hayvan modellerinde safra asitlerini bağladığı gösterilmiştir. Kan kolesterolunun düşürülmesi için iyon değişim resinleri ile safra asitlerinin bağlanması iyi oluşturulmuş bir metottür. Klinik çalışmalarda ortalama toplam ve LDL kolesterol % 15-31 oranında düşmüştür. Bu etki 2 haftadan sonra gözlenmiştir ve uzun süreli tedavide de korunmuştur. Trigliseridler, HDL kolesterol ve albumin değişmemiştir.

Hemodiyaliz hastalarında yapılan klinik çalışmalarda, sevelamer tek başına serum intakt paratiroid hormonu (iPTH) üzerinde devamlı ve klinik olarak anlamlı bir etki oluşturmamıştır. Bununla birlikte periton diyaliz hastalarını içeren 12 haftalık çalışmada kalsiyum asetat alan hastalar ile karşılaştırıldığında benzer iPTH düşüşü görülmüştür. Sekonder hiperparatiroidizmi olan hastalarda RENAGEL, kalsiyum destekleyici supplementleri, 1,25 dihidroksi Vitamin D<sub>3</sub> veya analoglarından bir tanesini içermesi nedeni ile multipl tedavi yaklaşımı düşüncesi ile intakt paratiroid hormon (iPTH) seviyesini düşürmek için kullanılmalıdır.

Bir yıllık bir klinik çalışma boyunca, kalsiyum karbonata kıyasla RENAGEL'in kemik döngüsü veya mineralizasyon üzerinde herhangi bir yan etkisi olmamıştır.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### Emilim

RENAGEL sağlıklı gönüllülerde yapılan tek doz farmakokinetik çalışmaya göre gastrointestinal kanaldan emilmemektedir. Farmakokinetik çalışmalar renal yetmezliği olan hastalarda yapılmamıştır (Bkz Bölüm 4.4.).

### Dağılım

Sevelamerin dağılımına ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

### Biyotransformasyon

Sevelamerin biyotransformasyonuna ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

### Eliminasyon

Sevelamerin eliminasyonuna ilişkin herhangi bir veri bulunmamaktadır.

### Doğrusallık/Doğrusal olmayan durum

Herhangi bir veri bulunmamaktadır.

### 5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlarda ve köpeklerde yapılan prelinik çalışmalarda, RENAGEL'in insandaki maksimum dozunun 10 katının yağda eriyen D, E ve K (koagülasyon faktörü) vitaminleri ile folik asitin emilimini azalttığı gösterilmiştir.

Sıçanlarda yapılan bir çalışmada, insandaki dozunun 15-30 katı uygulandığında serum bakır değerinde yükselme gözlenmiştir. Bu çalışma köpekler veya klinik deneylerle doğrulanmamıştır.

Mevcut durumda, resmi kanserojenite verisi mevcut değildir. Ancak *in vitro* ve *in vivo* çalışmalar RENAGEL'in genotoksik potansiyelinin olmadığını göstermektedir. İlave olarak bu tıbbi ürün gastrointestinal kanaldan emilmemektedir.

Üreme çalışmalarında, tet edilen dozlarda (tavşanlarda 1 g/kg/gün ve sıçanlarda 4.5 g/kg/gün) RENAGEL kaynaklı embriyoletalite, foetotoksisite veya teratojenisite gözlenmemiştir. İnsan için maksimum RENAGEL dozu olan 200 mg/kg'ın 8-20 kat fazlasının verildiği dişi sıçanların fetuslarının farklı bölgelerinde iskelet osifikasyonunda kayıplar gözlenmiştir. Bu yüksek dozda oluşan etkiler D vitamini ve/veya Vitamin K eksikliğine bağlı olabilir.

## 6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

### 6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Herbir film tablette :  
Susuz kolloidal silika  
Stearik asit

Tablet kaplamasında:  
Hipromelloz  
Diasetile monogliseridler

Baskı boyasında:  
Siyah demir oksit (E172)  
Propilen glikol  
Hipromelloz

### 6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

### 6.3. Raf ömrü

36 ay

### 6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.  
Ürünü nemden korumak için şişenin ağzını sıkıca kapayınız.

### 6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Mühürlü ve çocuk korumalı kapaklı HDPE şişelerde 180 film tablet

#### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Özel bir gereklilik yoktur.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

#### **7. RUHSAT SAHİBİ**

Sanofi Sağlık Ürünleri Ltd. Şti.

Esentepe Mah. Büyükdere Cad.

193 Apt. No: 193/11

Şişli-İstanbul

Tel: (212) 339 10 00

Faks: (212) 339 11 99

#### **8. RUHSAT NUMARASI**

116/33

#### **9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi : 09.09.2004

Ruhsat yenileme tarihi : -

#### **10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**