

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BindRen 1 g, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 1 g de colestilan.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, ovale, d'environ 20,2 mm de longueur et 10,7 mm de largeur avec « BINDREN » imprimé d'un côté (à l'encre bleue).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BindRen est indiqué pour le traitement de l'hyperphosphatémie chez des patients adultes atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) de stade 5 sous hémodialyse ou dialyse péritonéale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose de départ recommandée est de 6 à 9 g par jour (2 à 3 g trois fois par jour).

Les patients qui prenaient d'autres chélateurs de phosphate et qui passent à BindRen doivent commencer à la dose de 6 à 9 g par jour (2 à 3 g trois fois par jour).

Titration de la dose

Les concentrations de phosphore sérique doivent être surveillées. Si une concentration de phosphore sérique acceptable n'est pas atteinte, la dose peut être augmentée de 3 g par jour (1 g trois fois par jour) à un intervalle de 2 à 3 semaines. La dose quotidienne maximale de BindRen testée dans des essais cliniques était de 15 g par jour (5 g trois fois par jour).

Populations particulières

Patients âgés

L'expérience obtenue des études cliniques chez les patients âgés de plus de 75 ans est très limitée.

Insuffisance rénale

BindRen est indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) de stade 5 sous hémodialyse ou dialyse péritonéale. Aucune donnée sur l'administration de BindRen à des patients en pré-dialyse n'est disponible.

Insuffisance hépatique sévère

Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère étaient exclus des études cliniques. Par conséquent, l'utilisation de BindRen n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir aussi rubrique 4.4). Aucune donnée n'est disponible.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BindRen chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

BindRen est administré par voie orale. Les comprimés doivent être pris en entier.

La dose quotidienne de comprimés BindRen doit être divisée en trois doses égales, prises avec les repas ou immédiatement après, avec une quantité suffisante d'eau pour les avaler plus facilement.

La division de la dose quotidienne peut être ajustée selon les consignes d'un médecin pour tenir compte de l'apport alimentaire en phosphate. Les patients doivent être encouragés à observer le régime faible en phosphate qui leur a été prescrit.

Le traitement du taux élevé de phosphore dans le sang requière généralement un traitement à long terme.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Obstruction intestinale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité et l'efficacité de BindRen n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de :

- Dysphagie ou troubles de la déglutition
- Troubles gastro-intestinaux sévères tels qu'une constipation chronique ou sévère, une sténose intestinale, un diverticule intestinal, une colite sigmoïde, des ulcères gastro-intestinaux ou une chirurgie gastro-intestinale majeure récente
- Obstruction biliaire
- Insuffisance hépatique sévère (voir aussi rubrique 4.2)
- Troubles convulsifs
- Antécédents récents de péritonite chez les patients sous dialyse péritonéale
- Albumine sérique < 30 g/l

Par conséquent, l'utilisation de BindRen n'est pas recommandée chez les patients qui présentent ces troubles.

Hyperparathyroïdie

BindRen seul n'est pas indiqué pour contrôler l'hyperparathyroïdie.

Obstruction intestinale et iléus/subiléus

Dans des cas très rares, une obstruction intestinale et un iléus/subiléus ont été observés chez des patients traités par BindRen. La constipation peut être un symptôme précurseur. Les patients constipés doivent être suivis de près pendant leur traitement par BindRen. Chez les patients présentant une constipation sévère ou d'autres symptômes gastro-intestinaux sévères, il se peut qu'il faille envisager un autre traitement.

Hémorragie gastro-intestinale

La prudence est de mise chez les patients atteints d'une pathologie qui prédispose à l'hémorragie gastro-intestinale, comme des antécédents récents d'hémorragie gastro-intestinale, des ulcères gastro-intestinaux, une gastrite, un diverticule, une colite et des hémorroïdes.

Hypocalcémie/hypercalcémie

Les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent développer une hypocalcémie ou une hypercalcémie. BindRen ne contient pas de calcium et n'exerce aucun effet sur les concentrations de calcium sérique dans un traitement d'une durée allant jusqu'à un an. Les concentrations de calcium sérique doivent être surveillées dans le cadre du suivi normal du patient dialysé. Du calcium élémentaire doit être administré en supplément en cas d'hypocalcémie.

Vitamines liposolubles

BindRen n'a pas induit de réduction cliniquement significative de l'absorption des vitamines A, D, E et K dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an. Toutefois, il y a lieu d'être prudent quand il s'agit de traiter des patients présentant une prédisposition à des carences en vitamine K ou en vitamines liposolubles, tels que les patients atteints de syndrome de malabsorption et ceux traités par des anticoagulants coumariniques (par ex. warfarine). Chez ces patients, une surveillance des concentrations de vitamines A, D et E ou une évaluation du statut en vitamine K en mesurant les paramètres de coagulation est recommandée et un apport en vitamines doit être envisagé au besoin.

Carence en folates

BindRen n'a pas induit une réduction cliniquement significative de l'absorption des folates dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an. Toutefois, l'absorption intestinale des folates peut être diminuée par un traitement à long terme par BindRen. Chez ces patients, une surveillance du statut des folates sériques et un apport en acide folique doivent être envisagés.

Hypothyroïdie

Une surveillance étroite des patients atteints d'hypothyroïdie est recommandée quand la lévothyroxine est administrée conjointement avec BindRen (voir rubrique 4.5).

Equilibre ionique systémique

BindRen lie le phosphate et l'acide biliaire, avec la libération de chlorure qui est disponible pour l'absorption systémique. Des modifications de l'équilibre ionique systémique, avec une augmentation du chlorure et une baisse du bicarbonate, sont donc possibles. Toutefois, BindRen n'a pas induit de changement cliniquement significatif au niveau du chlorure et du bicarbonate lors d'un traitement d'une durée allant jusqu'à un an.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

BindRen n'est pas absorbé à partir du tractus gastro-intestinal mais peut affecter la biodisponibilité ou la vitesse d'absorption des autres médicaments. De plus, pour des médicaments dont le mode d'action est similaire à BindRen, on a signalé une diminution de la biodisponibilité des autres médicaments en raison de changements au niveau de la circulation entérohépatique, par exemple, les hormones stéroïdes peuvent nuire à l'efficacité des contraceptifs oraux. Quand il s'agit d'administrer un médicament alors qu'une diminution de la biodisponibilité pourrait avoir un effet cliniquement pertinent sur la sécurité ou l'efficacité, il doit être administré au moins 1 heure avant ou 3 heures après la prise de BindRen. Un traitement concomitant avec des médicaments dont la marge thérapeutique est étroite requiert une surveillance étroite des concentrations médicamenteuses ou des effets indésirables, à l'initiation ou à l'ajustement du dosage de BindRen ou du médicament concomitant.

Des études d'interaction ont été réalisées chez des volontaires en bonne santé. Ces interactions n'ont pas été étudiées à des doses > 9 g par jour, et l'on ne peut exclure des effets d'interaction plus importants à des doses plus élevées de BindRen.

Des études d'interaction à dose unique ont démontré que la biodisponibilité de la ciprofloxacine, de la warfarine et de l'énalapril n'était pas affectée s'ils étaient administrés conjointement avec BindRen (6 à 9 g/jour). BindRen réduisait la biodisponibilité de la digoxine de 16 % et la C_{max} de 17 %, et la C_{max} de l'énalapril de 27 %.

En raison du fort potentiel de liaison *in vitro* entre BindRen et la lévothyroxine, une surveillance plus étroite des taux de TSH (hormone thyroïdostimuline) est recommandée chez les patients recevant BindRen et de la lévothyroxine.

Aucune donnée *in vivo* n'est disponible concernant l'interaction éventuelle de BindRen avec l'absorption des médicaments immunosuppresseurs, le mycophénolate mofétil, la ciclosporine ou le tacrolimus. Toutefois, une baisse des concentrations sanguines a été signalée avec des médicaments dont le mode d'action est similaire à celui de BindRen. Il y a lieu d'être prudent quand il s'agit de prescrire BindRen à des patients sous immunosuppresseurs.

Les patients présentant des troubles convulsifs ont été exclus des essais cliniques portant sur BindRen. Il y a lieu d'être prudent quand il s'agit de prescrire BindRen à des patients qui prennent également des médicaments anticonvulsivants.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

BindRen n'est pas absorbé et n'est pas disponible au niveau systémique. Aucun effet direct de BindRen n'est donc attendu. Toutefois, d'autres effets de BindRen peuvent affecter les femmes enceintes et celles qui allaitent ou influencer leur fécondité, voir les rubriques 4.4 et 4.5.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer la sécurité et l'efficacité chez les femmes enceintes. Pour les patientes qui deviennent enceintes et pour lesquelles une évaluation du rapport bénéfices/risques confirme la poursuite du traitement par BindRen, un supplément en vitamines pourra être requis, voir rubrique 4.4.

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer la sécurité et l'efficacité chez les femmes qui allaitent. Pour les patientes qui allaitent et pour lesquelles une évaluation du rapport bénéfices/risques confirme la poursuite du traitement par BindRen, un supplément en vitamines pourra être requis, voir rubrique 4.4.

Fécondité

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer l'influence potentielle de BindRen sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

BindRen n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les études cliniques de Phase II et III impliquant 1 410 patients atteints d'IRC de stade 5 dialysés traités par BindRen pendant une durée allant jusqu'à un an constituaient la population étudiée pour l'évaluation de la sécurité d'emploi. Les patients ont reçu des doses allant jusqu'à 15 g par jour, divisées en trois doses de 5 g.

Environ 30 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables les plus graves étaient l'hémorragie gastro-intestinale (peu fréquent) et la constipation (fréquent). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment étaient la nausée, la dyspepsie et les vomissements (tous fréquents). La fréquence des effets indésirables augmentait avec la dose.

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Une liste sous forme de tableau des fréquences a été définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des

données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissante.

Infections et infestations

Peu fréquent :

Gastroentérite

Affections endocriniennes

Peu fréquent :

Hyperparathyroïdie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent :

Hypocalcémie, appétit diminué

Peu fréquent :

Carence en folates, hypertriglycéridémie, polydipsie

Rare :

Carence en vitamine K, calciphylaxie, déséquilibre électrolytique, surcharge liquidienne

Affections psychiatriques

Peu fréquent :

Insomnie

Affections du système nerveux

Peu fréquent :

Tremblement, sensation vertigineuse, céphalée, dysgueusie

Affections cardiaques

Rare :

Maladie de l'artère coronaire

Affections vasculaires

Peu fréquent :

Hématome, hypotension

Affections gastro-intestinales

Fréquent :

Constipation, douleur abdominale, vomissements, distension abdominale, nausée, gastrite, dyspepsie, diarrhée, flatulence, gêne abdominale

Peu fréquent :

Hémorragie gastro-intestinale, œsophagite, fécalome, dysphagie, modification du transit intestinal, bouche sèche
Obstruction intestinale*

Rare :

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent :

Augmentation des enzymes hépatiques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent :

Urticaire, rash, prurit, peau sèche

Rare :

Dermatite allergique, psoriasis en gouttes

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent :

Spasme musculaire, douleur musculo-squelettique, arthralgie, dorsalgie, douleur dans les membres

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent :

Asthénie

*Un seul cas avec issue fatale

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

BindRen a été administré continuellement à des patient dialysés à des doses allant jusqu'à 15 g/jour pendant une durée allant jusqu'à un an sans cas de surdosage. Le risque potentiel de surdosage pourrait inclure les effets indésirables ou une aggravation des effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8.

Il n'existe aucun antidote connu pour BindRen.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : pas encore attribué. Code ATC : pas encore attribué

BindRen contient du colestilan. Le colestilan est un polymère liant le phosphate non absorbé, non calcique, non métallique. Les sites de liaison deviennent partiellement protonés dans l'estomac et interagissent via une liaison ionique et hydrogène avec des anions de phosphates alimentaires et des acides biliaires dans le duodénum. En liant le phosphate des aliments dans le tractus digestif, le colestilan réduit la concentration de phosphore sérique. Le colestilan lie également les acides biliaires, réduisant ainsi la concentration de cholestérol LDL sérique. Il a été également observé que des changements au niveau de la réserve d'acide biliaire du tractus gastro-intestinal réduisaient le glucose sérique. Le colestilan peut également lier l'acide urique dans le tractus gastro-intestinal.

Trois études de Phase III et deux études de suivi à long terme ont été réalisées chez des patients atteints d'IRC de stade 5 dialysés, afin d'étudier l'efficacité et la sécurité dans cette population.

Phosphore sérique

Etude à dose fixe :

Dans une étude en double aveugle d'une durée de 12 semaines comportant cinq groupes recevant du colestilan (3, 6, 9, 12 et 15 g/jour) et un groupe recevant un placebo, le colestilan à 6 g/jour et plus a démontré une réduction du taux de phosphore sérique dépendante de la dose. La diminution de la moyenne des moindres carrés entre le début de l'étude et la semaine 12, par comparaison avec le placebo, était de 0,16, 0,21, 0,19 et 0,37 mmol/l à respectivement 6, 9, 12 et 15 g/jour.

Etudes à dose flexible :

Deux études similaires d'une durée de 12 semaines, menées en ouvert, à dose flexible, suivies d'une période de sevrage de 4 semaines en double aveugle (comparaison avec le placebo) ont été réalisées. Dans la première étude, le taux moyen de phosphore sérique était de 2,33 mmol/l au début de l'étude et de 1,96 mmol/l (réduction moyenne de 0,36 mmol/l) à la semaine 12 avec une dose quotidienne moyenne de colestilan de 11,5 g. De même, dans la deuxième étude, le taux moyen de phosphore sérique était de 2,44 mmol/l au début de l'étude et de 1,94 mmol/l à la semaine 12 (réduction moyenne de 0,50 mmol/l) avec une dose quotidienne moyenne de colestilan de 13,1 g. Le taux de répondeurs (diminution du phosphore sérique à $\leq 1,78$ mmol/l et/ou diminution par rapport au début $\geq 0,3$ mmol/l) était respectivement de 50,4 % et de 43,8 % dans les deux études (avec placebo : respectivement 30,8 % et 26,3 %).

Etudes à long terme :

Deux études à long terme, en ouvert, à dose flexible ont démontré que la réduction du phosphore sérique était maintenue pendant une durée allant jusqu'à un an. Après un an, le taux moyen de phosphore sérique était de 1,89 mmol/l avec une réduction significative de 0,39 mmol/l par rapport au

début de l'étude, et le taux de réponse (taux de phosphore < 1,78 mmol/l) était de 44 %. Dans les études à long terme, la majorité des patients ont reçu 12 ou 15 g/jour de colestilan.

Calcium sérique

Dans les études cliniques, le colestilan n'a eu aucun effet sur les taux de calcium sérique pendant une période allant jusqu'à un an.

Produit ionique calcium-phosphore sérique

Le produit ionique calcium-phosphore était réduit d'au moins 0,48 mmol²/l² à la semaine 12 comparé au placebo à des doses ≥ 9 g/jour dans l'étude à dose fixe et de 1,05 et 0,86 mmol²/l² à la semaine 12 dans les deux études à dose flexible. Le colestilan a réduit le produit ionique calcium-phosphore de 0,90 mmol²/l² au bout d'un an.

Hormone parathyroïdienne (PTH) sérique

Dans la plupart des études cliniques, le colestilan a réduit la PTH sérique par rapport au début de l'étude, et était statistiquement significatif comparé au placebo.

Cholestérol sérique

Le colestilan a réduit de manière significative le cholestérol LDL sérique de 17,8, 25,6, 29,4, 34,8 et 33,4 % à respectivement 3, 6, 9, 12 et 15 g/jour à la semaine 12 comparé au placebo dans une étude à dose fixe. Le colestilan a aussi montré des réductions significatives par rapport au début de l'étude de 35,3 et 30,1 % à la semaine 12 dans deux études à dose flexible, et de 25,8 % au bout d'un an dans les études à long terme. Les réductions du cholestérol LDL sont également reflétées dans les chutes significatives du cholestérol total.

Hémoglobine glycosylée A1c sérique

Chez des sujets ayant une HbA1c ≥ 7,0 % au début de l'étude, le colestilan a montré une réduction de 0,36 à 1,38 % à la semaine 12 dans l'étude à dose fixe, et de 0,94 et 0,91 % à la semaine 12 dans les deux études à dose flexible. Après un an de traitement, une réduction de 1,12 % de l'HbA1c a été observée.

Acide urique sérique

Le colestilan a également été associé à une réduction de l'acide urique sérique dépendante de la dose, avec une réduction moyenne de 43 micromol/l après un an de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

BindRen n'est pas absorbé à partir du tractus gastro-intestinal de volontaires en bonne santé après une administration orale de colestilan radiomarqué au ¹⁴C.

Les résultats de tests *in vitro* suggèrent que les médicaments ayant des caractéristiques anioniques et/ou lipophiles ont tendance à se lier davantage à BindRen.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique et répétée, de génotoxicité, de cancérogénèse et de toxicité pour la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Toutefois, les études de toxicité pour la reproduction n'ont pas été réalisées à des doses supérieures à 2,5 fois la dose clinique humaine, et les effets possibles sur la reproduction liés à la coagulation et aux saignements n'ont pas été évalués.

Une hémorragie et des paramètres de coagulation augmentés (PT et aPTT) ont été observés chez des rats après une administration répétée. Ils ont été considérés comme résultant d'une carence en vitamine K suite à une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles (voir rubrique 4.4).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Eau purifiée

Hydroxypropylcellulose

Silice colloïdale anhydre

Huile de ricin, hydrogénée

Pelliculage

Hypromellose

Esters d'acide acétique des mono- et diglycérides d'acides gras

Polysorbate 80

Encre d'impression

Gomme laque

Laque d'aluminium de carmin d'indigo (E 132)

Cire de carnauba

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons de polyéthylène haute densité (HDPE), avec un bouchon en polypropylène et scellé par induction.

Plaquettes thermoformées en aluminium/polychlorotrifluoroéthylène/PVC.

Présentations de 45, 99, 198, 270 ou 297 comprimés par carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69 Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Royaume-Uni

Tél : +44 (0)207 065 5000
Fax : +44 (0)207 065 5050
E-mail : info@mt-pharma-eu.com

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/804/001-010

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 janvier 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BindRen 2 g, granulés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 2 g de colestilan.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés.

Granulés blancs, cylindriques, pelliculés, chacun d'environ 3,5 mm de longueur et 3 mm de diamètre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BindRen est indiqué pour le traitement de l'hyperphosphatémie chez des patients adultes atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) de stade 5 sous hémodialyse ou dialyse péritonéale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose de départ recommandée est de 6 à 9 g par jour (2 à 3 g trois fois par jour).

Les patients qui prenaient d'autres chélateurs de phosphate et qui passent à BindRen doivent commencer à la dose de 6 à 9 g par jour (2 à 3 g trois fois par jour).

Titration de la dose

Les concentrations de phosphore sérique doivent être surveillées. Si une concentration de phosphore sérique acceptable n'est pas atteinte, la dose peut être augmentée de 3 g par jour (1 g trois fois par jour) à un intervalle de 2 à 3 semaines. La dose quotidienne maximale de BindRen testée dans des essais cliniques était de 15 g par jour (5 g trois fois par jour).

Populations particulières

Patients âgés

L'expérience obtenue des études cliniques chez les patients âgés de plus de 75 ans est très limitée.

Insuffisance rénale

BindRen est indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) de stade 5 sous hémodialyse ou dialyse péritonéale. Aucune donnée sur l'administration de BindRen à des patients en pré-dialyse n'est disponible.

Insuffisance hépatique sévère

Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère étaient exclus des études cliniques. Par conséquent, l'utilisation de BindRen n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir aussi rubrique 4.4). Aucune donnée n'est disponible.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BindRen chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

BindRen est administré par voie orale. Les granulés doivent être pris en entier, comme dose unique, du sachet.

La dose quotidienne de granulés BindRen doit être divisée en trois doses égales, prises avec les repas ou immédiatement après, avec une quantité suffisante d'eau pour les avaler plus facilement.

La division de la dose quotidienne peut être ajustée selon les consignes d'un médecin pour tenir compte de l'apport alimentaire en phosphate. Les patients doivent être encouragés à observer le régime faible en phosphate qui leur a été prescrit.

Le traitement du taux élevé de phosphore dans le sang requière généralement un traitement à long terme.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Obstruction intestinale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité et l'efficacité de BindRen n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de :

- Dysphagie ou troubles de la déglutition
- Troubles gastro-intestinaux sévères tels qu'une constipation chronique ou sévère, une sténose intestinale, un diverticule intestinal, une colite sigmoïde, des ulcères gastro-intestinaux ou une chirurgie gastro-intestinale majeure récente
- Obstruction biliaire
- Insuffisance hépatique sévère (voir aussi rubrique 4.2)
- Troubles convulsifs
- Antécédents récents de péritonite chez les patients sous dialyse péritonéale
- Albumine sérique < 30 g/l

Par conséquent, l'utilisation de BindRen n'est pas recommandée chez les patients qui présentent ces troubles.

Hyperparathyroïdie

BindRen seul n'est pas indiqué pour contrôler l'hyperparathyroïdie.

Obstruction intestinale et iléus/subiléus

Dans des cas très rares, une obstruction intestinale et un iléus/subiléus ont été observés chez des patients traités par BindRen. La constipation peut être un symptôme précurseur. Les patients constipés doivent être suivis de près pendant leur traitement par BindRen. Chez les patients présentant une constipation sévère ou d'autres symptômes gastro-intestinaux sévères, il se peut qu'il faille envisager un autre traitement.

Hémorragie gastro-intestinale

La prudence est de mise chez les patients atteints d'une pathologie qui prédispose à l'hémorragie gastro-intestinale, comme des antécédents récents d'hémorragie gastro-intestinale, des ulcères gastro-intestinaux, une gastrite, un diverticule, une colite et des hémorroïdes.

Hypocalcémie/hypercalcémie

Les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent développer une hypocalcémie ou une hypercalcémie. BindRen ne contient pas de calcium et n'exerce aucun effet sur les concentrations de calcium sérique dans un traitement d'une durée allant jusqu'à un an. Les concentrations de calcium sérique doivent être surveillées dans le cadre du suivi normal du patient dialysé. Du calcium élémentaire doit être administré en supplément en cas d'hypocalcémie.

Vitamines liposolubles

BindRen n'a pas induit de réduction cliniquement significative de l'absorption des vitamines A, D, E et K dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an. Toutefois, il y a lieu d'être prudent quand il s'agit de traiter des patients présentant une prédisposition à des carences en vitamine K ou en vitamines liposolubles, tels que les patients atteints de syndrome de malabsorption et ceux traités par des anticoagulants coumariniques (par ex. warfarine). Chez ces patients, une surveillance des concentrations de vitamines A, D et E ou une évaluation du statut en vitamine K en mesurant les paramètres de coagulation est recommandée et un apport en vitamines doit être envisagé au besoin.

Carence en folates

BindRen n'a pas induit une réduction cliniquement significative de l'absorption des folates dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an. Toutefois, l'absorption intestinale des folates peut être diminuée par un traitement à long terme par BindRen. Chez ces patients, une surveillance du statut des folates sériques et un apport en acide folique doivent être envisagés.

Hypothyroïdie

Une surveillance étroite des patients atteints d'hypothyroïdie est recommandée quand la lévothyroxine est administrée conjointement avec BindRen (voir rubrique 4.5).

Equilibre ionique systémique

BindRen lie le phosphate et l'acide biliaire, avec la libération de chlorure qui est disponible pour l'absorption systémique. Des modifications de l'équilibre ionique systémique, avec une augmentation du chlorure et une baisse du bicarbonate, sont donc possibles. Toutefois, BindRen n'a pas induit de changement cliniquement significatif au niveau du chlorure et du bicarbonate lors d'un traitement d'une durée allant jusqu'à un an.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

BindRen n'est pas absorbé à partir du tractus gastro-intestinal mais peut affecter la biodisponibilité ou la vitesse d'absorption des autres médicaments. De plus, pour des médicaments dont le mode d'action est similaire à BindRen, on a signalé une diminution de la biodisponibilité des autres médicaments en raison de changements au niveau de la circulation entérohépatique, par exemple, les hormones stéroïdes peuvent nuire à l'efficacité des contraceptifs oraux. Quand il s'agit d'administrer un médicament alors qu'une diminution de la biodisponibilité pourrait avoir un effet cliniquement pertinent sur la sécurité ou l'efficacité, il doit être administré au moins 1 heure avant ou 3 heures après la prise de BindRen. Un traitement concomitant avec des médicaments dont la marge thérapeutique est étroite requiert une surveillance étroite des concentrations médicamenteuses ou des effets indésirables, à l'initiation ou à l'ajustement du dosage de BindRen ou du médicament concomitant.

Des études d'interaction ont été réalisées chez des volontaires en bonne santé. Ces interactions n'ont pas été étudiées à des doses > 9 g par jour, et l'on ne peut exclure des effets d'interaction plus importants à des doses plus élevées de BindRen.

Des études d'interaction à dose unique ont démontré que la biodisponibilité de la ciprofloxacine, de la warfarine et de l'énalapril n'était pas affectée s'ils étaient administrés conjointement avec BindRen (6 à 9 g/jour). BindRen réduisait la biodisponibilité de la digoxine de 16 % et la C_{max} de 17 %, et la C_{max} de l'énalapril de 27 %.

En raison du fort potentiel de liaison *in vitro* entre BindRen et la lévothyroxine, une surveillance plus étroite des taux de TSH (hormone thyroïdienne) est recommandée chez les patients recevant BindRen et de la lévothyroxine.

Aucune donnée *in vivo* n'est disponible concernant l'interaction éventuelle de BindRen avec l'absorption des médicaments immunosuppresseurs, le mycophénolate mofétil, la ciclosporine ou le tacrolimus. Toutefois, une baisse des concentrations sanguines a été signalée avec des médicaments dont le mode d'action est similaire à celui de BindRen. Il y a lieu d'être prudent quand il s'agit de prescrire BindRen à des patients sous immunosuppresseurs.

Les patients présentant des troubles convulsifs ont été exclus des essais cliniques portant sur BindRen. Il y a lieu d'être prudent quand il s'agit de prescrire BindRen à des patients qui prennent également des médicaments anticonvulsivants.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

BindRen n'est pas absorbé et n'est pas disponible au niveau systémique. Aucun effet direct de BindRen n'est donc attendu. Toutefois, d'autres effets de BindRen peuvent affecter les femmes enceintes et celles qui allaitent ou influencer leur fécondité, voir les rubriques 4.4 et 4.5.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer la sécurité et l'efficacité chez les femmes enceintes. Pour les patientes qui deviennent enceintes et pour lesquelles une évaluation du rapport bénéfices/risques confirme la poursuite du traitement par BindRen, un supplément en vitamines pourra être requis, voir rubrique 4.4.

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer la sécurité et l'efficacité chez les femmes qui allaitent. Pour les patientes qui allaitent et pour lesquelles une évaluation du rapport bénéfices/risques confirme la poursuite du traitement par BindRen, un supplément en vitamines pourra être requis, voir rubrique 4.4.

Fécondité

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer l'influence potentielle de BindRen sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

BindRen n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les études cliniques de Phase II et III impliquant 1 410 patients atteints d'IRC de stade 5 dialysés traités par BindRen pendant une durée allant jusqu'à un an constituaient la population étudiée pour l'évaluation de la sécurité d'emploi. Les patients ont reçu des doses allant jusqu'à 15 g par jour, divisées en trois doses de 5 g.

Environ 30 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables les plus graves étaient l'hémorragie gastro-intestinale (peu fréquent) et la constipation (fréquent). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment étaient la nausée, la dyspepsie et les vomissements (tous fréquents). La fréquence des effets indésirables augmentait avec la dose.

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Une liste sous forme de tableau des fréquences a été définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des

données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissante.

Infections et infestations

Peu fréquent :

Gastroentérite

Affections endocriniennes

Peu fréquent :

Hyperparathyroïdie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent :

Hypocalcémie, appétit diminué

Peu fréquent :

Carence en folates, hypertriglycéridémie, polydipsie

Rare :

Carence en vitamine K, calciphylaxie, déséquilibre électrolytique, surcharge liquidienne

Affections psychiatriques

Peu fréquent :

Insomnie

Affections du système nerveux

Peu fréquent :

Tremblement, sensation vertigineuse, céphalée, dysgueusie

Affections cardiaques

Rare :

Maladie de l'artère coronaire

Affections vasculaires

Peu fréquent :

Hématome, hypotension

Affections gastro-intestinales

Fréquent :

Constipation, douleur abdominale, vomissements, distension abdominale, nausée, gastrite, dyspepsie, diarrhée, flatulence, gêne abdominale

Peu fréquent :

Hémorragie gastro-intestinale, œsophagite, fécalome, dysphagie, modification du transit intestinal, bouche sèche
Obstruction intestinale*

Rare :

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent :

Augmentation des enzymes hépatiques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent :

Urticaire, rash, prurit, peau sèche

Rare :

Dermatite allergique, psoriasis en gouttes

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent :

Spasme musculaire, douleur musculo-squelettique, arthralgie, dorsalgie, douleur dans les membres

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent :

Asthénie

*Un seul cas avec issue fatale

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

BindRen a été administré continuellement à des patient dialysés à des doses allant jusqu'à 15 g/jour pendant une durée allant jusqu'à un an sans cas de surdosage. Le risque potentiel de surdosage pourrait inclure les effets indésirables ou une aggravation des effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8.

Il n'existe aucun antidote connu pour BindRen.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : pas encore attribué. Code ATC : pas encore attribué

BindRen contient du colestilan. Le colestilan est un polymère liant le phosphate non absorbé, non calcique, non métallique. Les sites de liaison deviennent partiellement protonés dans l'estomac et interagissent via une liaison ionique et hydrogène avec des anions de phosphates alimentaires et des acides biliaries dans le duodénum. En liant le phosphate des aliments dans le tractus digestif, le colestilan réduit la concentration de phosphore sérique. Le colestilan lie également les acides biliaries, réduisant ainsi la concentration de cholestérol LDL sérique. Il a été également observé que des changements au niveau de la réserve d'acide biliaire du tractus gastro-intestinal réduisaient le glucose sérique. Le colestilan peut également lier l'acide urique dans le tractus gastro-intestinal.

Trois études de Phase III et deux études de suivi à long terme ont été réalisées chez des patients atteints d'IRC de stade 5 dialysés, afin d'étudier l'efficacité et la sécurité dans cette population.

Phosphore sérique

Etude à dose fixe :

Dans une étude en double aveugle d'une durée de 12 semaines comportant cinq groupes recevant du colestilan (3, 6, 9, 12 et 15 g/jour) et un groupe recevant un placebo, le colestilan à 6 g/jour et plus a démontré une réduction du taux de phosphore sérique dépendante de la dose. La diminution de la moyenne des moindres carrés entre le début de l'étude et la semaine 12, par comparaison avec le placebo, était de 0,16, 0,21, 0,19 et 0,37 mmol/l à respectivement 6, 9, 12 et 15 g/jour.

Etudes à dose flexible :

Deux études similaires d'une durée de 12 semaines, menées en ouvert, à dose flexible, suivies d'une période de sevrage de 4 semaines en double aveugle (comparaison avec le placebo) ont été réalisées. Dans la première étude, le taux moyen de phosphore sérique était de 2,33 mmol/l au début de l'étude et de 1,96 mmol/l (réduction moyenne de 0,36 mmol/l) à la semaine 12 avec une dose quotidienne moyenne de colestilan de 11,5 g. De même, dans la deuxième étude, le taux moyen de phosphore sérique était de 2,44 mmol/l au début de l'étude et de 1,94 mmol/l à la semaine 12 (réduction moyenne de 0,50 mmol/l) avec une dose quotidienne moyenne de colestilan de 13,1 g. Le taux de répondeurs (diminution du phosphore sérique à $\leq 1,78$ mmol/l et/ou diminution par rapport au début $\geq 0,3$ mmol/l) était respectivement de 50,4 % et de 43,8 % dans les deux études (avec placebo : respectivement 30,8 % et 26,3 %).

Etudes à long terme :

Deux études à long terme, en ouvert, à dose flexible ont démontré que la réduction du phosphore sérique était maintenue pendant une durée allant jusqu'à un an. Après un an, le taux moyen de phosphore sérique était de 1,89 mmol/l avec une réduction significative de 0,39 mmol/l par rapport au

début de l'étude, et le taux de réponse (taux de phosphore < 1,78 mmol/l) était de 44 %. Dans les études à long terme, la majorité des patients ont reçu 12 ou 15 g/jour de colestilan.

Calcium sérique

Dans les études cliniques, le colestilan n'a eu aucun effet sur les taux de calcium sérique pendant une période allant jusqu'à un an.

Produit ionique calcium-phosphore sérique

Le produit ionique calcium-phosphore était réduit d'au moins 0,48 mmol²/l² à la semaine 12 comparé au placebo à des doses ≥ 9 g/jour dans l'étude à dose fixe et de 1,05 et 0,86 mmol²/l² à la semaine 12 dans les deux études à dose flexible. Le colestilan a réduit le produit ionique calcium-phosphore de 0,90 mmol²/l² au bout d'un an.

Hormone parathyroïdienne (PTH) sérique

Dans la plupart des études cliniques, le colestilan a réduit la PTH sérique par rapport au début de l'étude, et était statistiquement significatif comparé au placebo.

Cholestérol sérique

Le colestilan a réduit de manière significative le cholestérol LDL sérique de 17,8, 25,6, 29,4, 34,8 et 33,4 % à respectivement 3, 6, 9, 12 et 15 g/jour à la semaine 12 comparé au placebo dans une étude à dose fixe. Le colestilan a aussi montré des réductions significatives par rapport au début de l'étude de 35,3 et 30,1 % à la semaine 12 dans deux études à dose flexible, et de 25,8 % au bout d'un an dans les études à long terme. Les réductions du cholestérol LDL sont également reflétées dans les chutes significatives du cholestérol total.

Hémoglobine glycosylée A1c sérique

Chez des sujets ayant une HbA1c ≥ 7,0 % au début de l'étude, le colestilan a montré une réduction de 0,36 à 1,38 % à la semaine 12 dans l'étude à dose fixe, et de 0,94 et 0,91 % à la semaine 12 dans les deux études à dose flexible. Après un an de traitement, une réduction de 1,12 % de l'HbA1c a été observée.

Acide urique sérique

Le colestilan a également été associé à une réduction de l'acide urique sérique dépendante de la dose, avec une réduction moyenne de 43 micromol/l après un an de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

BindRen n'est pas absorbé à partir du tractus gastro-intestinal de volontaires en bonne santé après une administration orale de colestilan radiomarqué au ¹⁴C.

Les résultats de tests *in vitro* suggèrent que les médicaments ayant des caractéristiques anioniques et/ou lipophiles ont tendance à se lier davantage à BindRen.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique et répétée, de génotoxicité, de cancérogénèse et de toxicité pour la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Toutefois, les études de toxicité pour la reproduction n'ont pas été réalisées à des doses supérieures à 2,5 fois la dose clinique humaine, et les effets possibles sur la reproduction liés à la coagulation et aux saignements n'ont pas été évalués.

Une hémorragie et des paramètres de coagulation augmentés (PT et aPTT) ont été observés chez des rats après une administration répétée. Ils ont été considérés comme résultant d'une carence en vitamine K suite à une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles (voir rubrique 4.4).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du granulé

Eau purifiée

Hydroxypropylcellulose

Silice colloïdale anhydre

Huile de ricin, hydrogénée

Pelliculage

Ethylcellulose

Hypromellose

Macrogol 8000

Citrate de triéthyle

Dioxyde de titane

Talc

Alcool cétylique

Dodécyl sulfate de sodium

Huile de ricin, hydrogénée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachets en feuille stratifiée (polyéthylène téréphtalate /polyéthylène/feuille d'aluminium/polyéthylène/polychlorure de vinylidène).

Chaque sachet contient 2 g de granulés.

Présentations :

30, 60 ou 90 sachets par carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69 Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Royaume-Uni

Tél : +44 (0)207 065 5000
Fax : +44 (0)207 065 5050
E-mail : info@mt-pharma-eu.com

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/804/011-013

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 janvier 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BindRen 3 g, granulés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 3 g de colestilan.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Granulés.

Granulés blancs, cylindriques, pelliculés, chacun d'environ 3,5 mm de longueur et 3 mm de diamètre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BindRen est indiqué pour le traitement de l'hyperphosphatémie chez des patients adultes atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) de stade 5 sous hémodialyse ou dialyse péritonéale.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

La dose de départ recommandée est de 6 à 9 g par jour (2 à 3 g trois fois par jour).

Les patients qui prenaient d'autres chélateurs de phosphate et qui passent à BindRen doivent commencer à la dose de 6 à 9 g par jour (2 à 3 g trois fois par jour).

Titration de la dose

Les concentrations de phosphore sérique doivent être surveillées. Si une concentration de phosphore sérique acceptable n'est pas atteinte, la dose peut être augmentée de 3 g par jour (1 g trois fois par jour) à un intervalle de 2 à 3 semaines. La dose quotidienne maximale de BindRen testée dans des essais cliniques était de 15 g par jour (5 g trois fois par jour).

Populations particulières

Patients âgés

L'expérience obtenue des études cliniques chez les patients âgés de plus de 75 ans est très limitée.

Insuffisance rénale

BindRen est indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale chronique (IRC) de stade 5 sous hémodialyse ou dialyse péritonéale. Aucune donnée sur l'administration de BindRen à des patients en pré-dialyse n'est disponible.

Insuffisance hépatique sévère

Les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère étaient exclus des études cliniques. Par conséquent, l'utilisation de BindRen n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère (voir aussi rubrique 4.4). Aucune donnée n'est disponible.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BindRen chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Mode d'administration

BindRen est administré par voie orale. Les granulés doivent être pris en entier, comme dose unique, du sachet.

La dose quotidienne de granulés BindRen doit être divisée en trois doses égales, prises avec les repas ou immédiatement après, avec une quantité suffisante d'eau pour les avaler plus facilement.

La division de la dose quotidienne peut être ajustée selon les consignes d'un médecin pour tenir compte de l'apport alimentaire en phosphate. Les patients doivent être encouragés à observer le régime faible en phosphate qui leur a été prescrit.

Le traitement du taux élevé de phosphore dans le sang requiert généralement un traitement à long terme.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Obstruction intestinale.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La sécurité et l'efficacité de BindRen n'ont pas été étudiées chez les patients atteints de :

- Dysphagie ou troubles de la déglutition
- Troubles gastro-intestinaux sévères tels qu'une constipation chronique ou sévère, une sténose intestinale, un diverticule intestinal, une colite sigmoïde, des ulcères gastro-intestinaux ou une chirurgie gastro-intestinale majeure récente
- Obstruction biliaire
- Insuffisance hépatique sévère (voir aussi rubrique 4.2)
- Troubles convulsifs
- Antécédents récents de péritonite chez les patients sous dialyse péritonéale
- Albumine sérique < 30 g/l

Par conséquent, l'utilisation de BindRen n'est pas recommandée chez les patients qui présentent ces troubles.

Hyperparathyroïdie

BindRen seul n'est pas indiqué pour contrôler l'hyperparathyroïdie.

Obstruction intestinale et iléus/subiléus

Dans des cas très rares, une obstruction intestinale et un iléus/subiléus ont été observés chez des patients traités par BindRen. La constipation peut être un symptôme précurseur. Les patients constipés doivent être suivis de près pendant leur traitement par BindRen. Chez les patients présentant une constipation sévère ou d'autres symptômes gastro-intestinaux sévères, il se peut qu'il faille envisager un autre traitement.

Hémorragie gastro-intestinale

La prudence est de mise chez les patients atteints d'une pathologie qui prédispose à l'hémorragie gastro-intestinale, comme des antécédents récents d'hémorragie gastro-intestinale, des ulcères gastro-intestinaux, une gastrite, un diverticule, une colite et des hémorroïdes.

Hypocalcémie/hypercalcémie

Les patients atteints d'insuffisance rénale peuvent développer une hypocalcémie ou une hypercalcémie. BindRen ne contient pas de calcium et n'exerce aucun effet sur les concentrations de calcium sérique dans un traitement d'une durée allant jusqu'à un an. Les concentrations de calcium sérique doivent être surveillées dans le cadre du suivi normal du patient dialysé. Du calcium élémentaire doit être administré en supplément en cas d'hypocalcémie.

Vitamines liposolubles

BindRen n'a pas induit de réduction cliniquement significative de l'absorption des vitamines A, D, E et K dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an. Toutefois, il y a lieu d'être prudent quand il s'agit de traiter des patients présentant une prédisposition à des carences en vitamine K ou en vitamines liposolubles, tels que les patients atteints de syndrome de malabsorption et ceux traités par des anticoagulants coumariniques (par ex. warfarine). Chez ces patients, une surveillance des concentrations de vitamines A, D et E ou une évaluation du statut en vitamine K en mesurant les paramètres de coagulation est recommandée et un apport en vitamines doit être envisagé au besoin.

Carence en folates

BindRen n'a pas induit une réduction cliniquement significative de l'absorption des folates dans des études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an. Toutefois, l'absorption intestinale des folates peut être diminuée par un traitement à long terme par BindRen. Chez ces patients, une surveillance du statut des folates sériques et un apport en acide folique doivent être envisagés.

Hypothyroïdie

Une surveillance étroite des patients atteints d'hypothyroïdie est recommandée quand la lévothyroxine est administrée conjointement avec BindRen (voir rubrique 4.5).

Equilibre ionique systémique

BindRen lie le phosphate et l'acide biliaire, avec la libération de chlorure qui est disponible pour l'absorption systémique. Des modifications de l'équilibre ionique systémique, avec une augmentation du chlorure et une baisse du bicarbonate, sont donc possibles. Toutefois, BindRen n'a pas induit de changement cliniquement significatif au niveau du chlorure et du bicarbonate lors d'un traitement d'une durée allant jusqu'à un an.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

BindRen n'est pas absorbé à partir du tractus gastro-intestinal mais peut affecter la biodisponibilité ou la vitesse d'absorption des autres médicaments. De plus, pour des médicaments dont le mode d'action est similaire à BindRen, on a signalé une diminution de la biodisponibilité des autres médicaments en raison de changements au niveau de la circulation entérohépatique, par exemple, les hormones stéroïdes peuvent nuire à l'efficacité des contraceptifs oraux. Quand il s'agit d'administrer un médicament alors qu'une diminution de la biodisponibilité pourrait avoir un effet cliniquement pertinent sur la sécurité ou l'efficacité, il doit être administré au moins 1 heure avant ou 3 heures après la prise de BindRen. Un traitement concomitant avec des médicaments dont la marge thérapeutique est étroite requiert une surveillance étroite des concentrations médicamenteuses ou des effets indésirables, à l'initiation ou à l'ajustement du dosage de BindRen ou du médicament concomitant.

Des études d'interaction ont été réalisées chez des volontaires en bonne santé. Ces interactions n'ont pas été étudiées à des doses > 9 g par jour, et l'on ne peut exclure des effets d'interaction plus importants à des doses plus élevées de BindRen.

Des études d'interaction à dose unique ont démontré que la biodisponibilité de la ciprofloxacine, de la warfarine et de l'énalapril n'était pas affectée s'ils étaient administrés conjointement avec BindRen (6 à 9 g/jour). BindRen réduisait la biodisponibilité de la digoxine de 16 % et la C_{max} de 17 %, et la C_{max} de l'énalapril de 27 %.

En raison du fort potentiel de liaison *in vitro* entre BindRen et la lévothyroxine, une surveillance plus étroite des taux de TSH (hormone thyroïdostimuline) est recommandée chez les patients recevant BindRen et de la lévothyroxine.

Aucune donnée *in vivo* n'est disponible concernant l'interaction éventuelle de BindRen avec l'absorption des médicaments immunosuppresseurs, le mycophénolate mofétil, la ciclosporine ou le tacrolimus. Toutefois, une baisse des concentrations sanguines a été signalée avec des médicaments dont le mode d'action est similaire à celui de BindRen. Il y a lieu d'être prudent quand il s'agit de prescrire BindRen à des patients sous immunosuppresseurs.

Les patients présentant des troubles convulsifs ont été exclus des essais cliniques portant sur BindRen. Il y a lieu d'être prudent quand il s'agit de prescrire BindRen à des patients qui prennent également des médicaments anticonvulsivants.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

BindRen n'est pas absorbé et n'est pas disponible au niveau systémique. Aucun effet direct de BindRen n'est donc attendu. Toutefois, d'autres effets de BindRen peuvent affecter les femmes enceintes et celles qui allaitent ou influencer leur fécondité, voir les rubriques 4.4 et 4.5.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer la sécurité et l'efficacité chez les femmes enceintes. Pour les patientes qui deviennent enceintes et pour lesquelles une évaluation du rapport bénéfices/risques confirme la poursuite du traitement par BindRen, un supplément en vitamines pourra être requis, voir rubrique 4.4.

Allaitement

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer la sécurité et l'efficacité chez les femmes qui allaitent. Pour les patientes qui allaitent et pour lesquelles une évaluation du rapport bénéfices/risques confirme la poursuite du traitement par BindRen, un supplément en vitamines pourra être requis, voir rubrique 4.4.

Fécondité

Aucune donnée n'est disponible pour évaluer l'influence potentielle de BindRen sur la fécondité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

BindRen n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les études cliniques de Phase II et III impliquant 1 410 patients atteints d'IRC de stade 5 dialysés traités par BindRen pendant une durée allant jusqu'à un an constituaient la population étudiée pour l'évaluation de la sécurité d'emploi. Les patients ont reçu des doses allant jusqu'à 15 g par jour, divisées en trois doses de 5 g.

Environ 30 % des patients ont présenté au moins un effet indésirable. Les effets indésirables les plus graves étaient l'hémorragie gastro-intestinale (peu fréquent) et la constipation (fréquent). Les effets indésirables signalés le plus fréquemment étaient la nausée, la dyspepsie et les vomissements (tous fréquents). La fréquence des effets indésirables augmentait avec la dose.

Liste sous forme de tableau des effets indésirables

Une liste sous forme de tableau des fréquences a été définie selon la convention suivante : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des

données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont classés par ordre de gravité décroissante.

Infections et infestations

Peu fréquent :

Gastroentérite

Affections endocriniennes

Peu fréquent :

Hyperparathyroïdie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent :

Hypocalcémie, appétit diminué

Peu fréquent :

Carence en folates, hypertriglycéridémie, polydipsie

Rare :

Carence en vitamine K, calciphylaxie, déséquilibre électrolytique, surcharge liquidienne

Affections psychiatriques

Peu fréquent :

Insomnie

Affections du système nerveux

Peu fréquent :

Tremblement, sensation vertigineuse, céphalée, dysgueusie

Affections cardiaques

Rare :

Maladie de l'artère coronaire

Affections vasculaires

Peu fréquent :

Hématome, hypotension

Affections gastro-intestinales

Fréquent :

Constipation, douleur abdominale, vomissements, distension abdominale, nausée, gastrite, dyspepsie, diarrhée, flatulence, gêne abdominale

Peu fréquent :

Hémorragie gastro-intestinale, œsophagite, fécalome, dysphagie, modification du transit intestinal, bouche sèche
Obstruction intestinale*

Rare :

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent :

Augmentation des enzymes hépatiques

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent :

Urticaire, rash, prurit, peau sèche

Rare :

Dermatite allergique, psoriasis en gouttes

Affections musculo-squelettiques et systémiques

Peu fréquent :

Spasme musculaire, douleur musculo-squelettique, arthralgie, dorsalgie, douleur dans les membres

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent :

Asthénie

*Un seul cas avec issue fatale

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

BindRen a été administré continuellement à des patient dialysés à des doses allant jusqu'à 15 g/jour pendant une durée allant jusqu'à un an sans cas de surdosage. Le risque potentiel de surdosage pourrait inclure les effets indésirables ou une aggravation des effets indésirables mentionnés à la rubrique 4.8.

Il n'existe aucun antidote connu pour BindRen.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : pas encore attribué. Code ATC : pas encore attribué

BindRen contient du colestilan. Le colestilan est un polymère liant le phosphate non absorbé, non calcique, non métallique. Les sites de liaison deviennent partiellement protonés dans l'estomac et interagissent via une liaison ionique et hydrogène avec des anions de phosphates alimentaires et des acides biliaires dans le duodénum. En liant le phosphate des aliments dans le tractus digestif, le colestilan réduit la concentration de phosphore sérique. Le colestilan lie également les acides biliaires, réduisant ainsi la concentration de cholestérol LDL sérique. Il a été également observé que des changements au niveau de la réserve d'acide biliaire du tractus gastro-intestinal réduisaient le glucose sérique. Le colestilan peut également lier l'acide urique dans le tractus gastro-intestinal.

Trois études de Phase III et deux études de suivi à long terme ont été réalisées chez des patients atteints d'IRC de stade 5 dialysés, afin d'étudier l'efficacité et la sécurité dans cette population.

Phosphore sérique

Etude à dose fixe :

Dans une étude en double aveugle d'une durée de 12 semaines comportant cinq groupes recevant du colestilan (3, 6, 9, 12 et 15 g/jour) et un groupe recevant un placebo, le colestilan à 6 g/jour et plus a démontré une réduction du taux de phosphore sérique dépendante de la dose. La diminution de la moyenne des moindres carrés entre le début de l'étude et la semaine 12, par comparaison avec le placebo, était de 0,16, 0,21, 0,19 et 0,37 mmol/l à respectivement 6, 9, 12 et 15 g/jour.

Etudes à dose flexible :

Deux études similaires d'une durée de 12 semaines, menées en ouvert, à dose flexible, suivies d'une période de sevrage de 4 semaines en double aveugle (comparaison avec le placebo) ont été réalisées. Dans la première étude, le taux moyen de phosphore sérique était de 2,33 mmol/l au début de l'étude et de 1,96 mmol/l (réduction moyenne de 0,36 mmol/l) à la semaine 12 avec une dose quotidienne moyenne de colestilan de 11,5 g. De même, dans la deuxième étude, le taux moyen de phosphore sérique était de 2,44 mmol/l au début de l'étude et de 1,94 mmol/l à la semaine 12 (réduction moyenne de 0,50 mmol/l) avec une dose quotidienne moyenne de colestilan de 13,1 g. Le taux de répondeurs (diminution du phosphore sérique à $\leq 1,78$ mmol/l et/ou diminution par rapport au début $\geq 0,3$ mmol/l) était respectivement de 50,4 % et de 43,8 % dans les deux études (avec placebo : respectivement 30,8 % et 26,3 %).

Etudes à long terme :

Deux études à long terme, en ouvert, à dose flexible ont démontré que la réduction du phosphore sérique était maintenue pendant une durée allant jusqu'à un an. Après un an, le taux moyen de phosphore sérique était de 1,89 mmol/l avec une réduction significative de 0,39 mmol/l par rapport au

début de l'étude, et le taux de réponse (taux de phosphore < 1,78 mmol/l) était de 44 %. Dans les études à long terme, la majorité des patients ont reçu 12 ou 15 g/jour de colestilan.

Calcium sérique

Dans les études cliniques, le colestilan n'a eu aucun effet sur les taux de calcium sérique pendant une période allant jusqu'à un an.

Produit ionique calcium-phosphore sérique

Le produit ionique calcium-phosphore était réduit d'au moins 0,48 mmol²/l² à la semaine 12 comparé au placebo à des doses ≥ 9 g/jour dans l'étude à dose fixe et de 1,05 et 0,86 mmol²/l² à la semaine 12 dans les deux études à dose flexible. Le colestilan a réduit le produit ionique calcium-phosphore de 0,90 mmol²/l² au bout d'un an.

Hormone parathyroïdienne (PTH) sérique

Dans la plupart des études cliniques, le colestilan a réduit la PTH sérique par rapport au début de l'étude, et était statistiquement significatif comparé au placebo.

Cholestérol sérique

Le colestilan a réduit de manière significative le cholestérol LDL sérique de 17,8, 25,6, 29,4, 34,8 et 33,4 % à respectivement 3, 6, 9, 12 et 15 g/jour à la semaine 12 comparé au placebo dans une étude à dose fixe. Le colestilan a aussi montré des réductions significatives par rapport au début de l'étude de 35,3 et 30,1 % à la semaine 12 dans deux études à dose flexible, et de 25,8 % au bout d'un an dans les études à long terme. Les réductions du cholestérol LDL sont également reflétées dans les chutes significatives du cholestérol total.

Hémoglobine glycosylée A1c sérique

Chez des sujets ayant une HbA1c ≥ 7,0 % au début de l'étude, le colestilan a montré une réduction de 0,36 à 1,38 % à la semaine 12 dans l'étude à dose fixe, et de 0,94 et 0,91 % à la semaine 12 dans les deux études à dose flexible. Après un an de traitement, une réduction de 1,12 % de l'HbA1c a été observée.

Acide urique sérique

Le colestilan a également été associé à une réduction de l'acide urique sérique dépendante de la dose, avec une réduction moyenne de 43 micromol/l après un an de traitement.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

BindRen n'est pas absorbé à partir du tractus gastro-intestinal de volontaires en bonne santé après une administration orale de colestilan radiomarqué au ¹⁴C.

Les résultats de tests *in vitro* suggèrent que les médicaments ayant des caractéristiques anioniques et/ou lipophiles ont tendance à se lier davantage à BindRen.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administration unique et répétée, de génotoxicité, de cancérogénèse et de toxicité pour la reproduction et le développement n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Toutefois, les études de toxicité pour la reproduction n'ont pas été réalisées à des doses supérieures à 2,5 fois la dose clinique humaine, et les effets possibles sur la reproduction liés à la coagulation et aux saignements n'ont pas été évalués.

Une hémorragie et des paramètres de coagulation augmentés (PT et aPTT) ont été observés chez des rats après une administration répétée. Ils ont été considérés comme résultant d'une carence en vitamine K suite à une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles (voir rubrique 4.4).

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du granulé

Eau purifiée

Hydroxypropylcellulose

Silice colloïdale anhydre

Huile de ricin, hydrogénée

Pelliculage

Ethylcellulose

Hypromellose

Macrogol 8000

Citrate de triéthyle

Dioxyde de titane

Talc

Alcool cétylique

Dodécyl sulfate de sodium

Huile de ricin, hydrogénée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Sachets en feuille stratifiée (polyéthylène téréphtalate /polyéthylène/feuille d'aluminium/polyéthylène/polychlorure de vinylidène).

Chaque sachet contient 3 g de granulés.

Présentations :

30, 60 ou 90 sachets par carton.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69 Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Royaume-Uni

Tél : +44 (0)207 065 5000
Fax : +44 (0)207 065 5050
E-mail : info@mt-pharma-eu.com

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/804/014-016

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 21 janvier 2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 12
37081 Göttingen
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce produit dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation. En conséquence, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

• Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé sera soumis annuellement jusqu'au renouvellement.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

A. ETIQUETAGE

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR PLAQUETTES THERMOFORMEES DE COMPRIMES PELLICULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BindRen 1 g, comprimé pelliculé
colestilan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 1 g de colestilan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

45 comprimés pelliculés
99 comprimés pelliculés
198 comprimés pelliculés
270 comprimés pelliculés
297 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/804/006-010

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

BindRen 1 g, comprimés

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES
THERMOFORMEES OU LES FILMS THERMOSOUEDES**

PLAQUETTES THERMOFORMEES – COMPRIMES PELLICULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BindRen 1 g, comprimé pelliculé
colestilan

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR DE GRANULES DE 2 G EN SACHETS

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BindRen 2 g, granulés
colestilan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 2 g de colestilan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés
30 sachets
60 sachets
90 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/804/011-013

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

BindRen 2 g, granulés

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR DE GRANULES DE 3 G EN SACHETS

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BindRen 3 g, granulés
colestilan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque sachet contient 3 g de colestilan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Granulés
30 sachets
60 sachets
90 sachets

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/804/014-016

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

BindRen 3 g, granulés

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET POUR GRANULES DE 2 G

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

BindRen 2 g, granulés
colestilan
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

2 g

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS
PRIMAIRES**

SACHET POUR GRANULE DE 3 G

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

BindRen 3 g, granulés
colestilan
Voie orale

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PEREMPTION

EXP

4. NUMERO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITE

3 g

6. AUTRES

Ce médicament n'est plus autorisé

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

CARTON EXTERIEUR POUR FLACONS – COMPRIMES PELLICULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BindRen 1 g, comprimé pelliculé
colestilan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 1 g de colestilan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

45 comprimés pelliculés
99 comprimés pelliculés
198 comprimés pelliculés
270 comprimés pelliculés
297 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/804/001-005

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

BindRen 1 g, comprimés

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR

ETIQUETTE DE FLACON – COMPRIMES PELLICULES

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BindRen 1 g, comprimé pelliculé
colestilan

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé pelliculé contient 1 g de colestilan.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

45 comprimés pelliculés
99 comprimés pelliculés
198 comprimés pelliculés
270 comprimés pelliculés
297 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Voie orale

6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE CONSERVE HORS DE PORTEE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Royaume-Uni

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/12/804/001-005

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

B. NOTICE

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information du patient

BindRen 1 g, comprimés pelliculés colestilan

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que BindRen et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre BindRen
3. Comment prendre BindRen
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver BindRen
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que BindRen et dans quel cas est-il utilisé ?

BindRen contient la substance active colestilan. Il est utilisé pour réduire les taux élevés de phosphore sanguin chez des patients adultes sous dialyse à cause d'une insuffisance rénale.

A propos des taux élevés de phosphore dans le sang (hyperphosphatémie)

Si vos reins ne fonctionnent plus correctement, vous pouvez subir une dialyse, qui remplace un bon nombre des fonctions des reins. Il vous a également été conseillé de suivre un régime particulier pour réduire la quantité de phosphore que votre corps retire des aliments. Parfois, la dialyse et le régime ne sont pas suffisants pour éviter que le phosphore n'atteigne une concentration élevée dans le sang, pathologie que les médecins appellent hyperphosphatémie. Le maintien d'un faible taux de phosphore dans le sang est important pour maintenir la bonne santé des os et des vaisseaux sanguins et éviter des démangeaisons, des yeux rouges, des douleurs osseuses ou des fractures des os.

Quel est le mode d'action de BindRen ?

Dans le tube digestif, le colestilan se lie au phosphore présent dans les aliments pour éviter qu'il ne soit absorbé dans le sang. Le phosphore lié au colestilan est alors excrété du corps dans les selles. Mais, même si vous prenez du BindRen, vous devez également suivre le régime spécial recommandé par votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre BindRen

Ne prenez jamais BindRen

- si vous êtes allergique au colestilan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).
- si vous présentez une obstruction intestinale (blocage de vos intestins)

Mise en garde et précautions d'emploi

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre BindRen si vous souffrez de l'un des problèmes suivants, car ce médicament pourrait ne pas vous convenir :

- problèmes de déglutition
- problèmes sévères d'estomac ou de défécation, tels que constipation, ulcères de l'estomac ou de l'intestin ou hémorroïdes, car ces problèmes peuvent entraîner un risque accru, par exemple, de saignements provenant des intestins
- chirurgie récente majeure de l'estomac ou des intestins
- obstruction de la vésicule biliaire
- troubles hépatiques sévères
- convulsions
- antécédents récents d'inflammation de la membrane qui revêt la cavité abdominale (du ventre) (péritonite)
- votre taux sanguin d'albumine (une protéine) est bas

Informez votre médecin ou votre pharmacien si, au cours du traitement par BindRen, vous êtes concerné par l'une des situations suivantes :

- si vous présentez de la constipation, car votre médecin peut souhaiter surveiller votre fonction intestinale pour détecter d'éventuels effets secondaires (voir rubrique 4).
- si on vous a dit que vous avez une affection qui diminue la capacité des intestins à absorber les nutriments (syndrome de malabsorption) ou si vous êtes traité avec des médicaments appelés anticoagulants coumariniques (warfarine), car il se peut que votre médecin veuille surveiller votre sang et éventuellement vous demander de commencer à prendre des suppléments vitaminés.
- si votre taux sanguin de calcium est anormalement bas. BindRen ne contient pas de calcium, et votre médecin peut souhaiter vous prescrire des comprimés de calcium en supplément.
- si votre taux sanguin de calcium est anormalement élevé en raison d'une hyperactivité des glandes parathyroïdes. BindRen seul ne peut traiter cette pathologie, et d'autres médicaments devront vous être prescrits.

Enfants et adolescents

Aucune donnée n'est disponible sur la sécurité et l'efficacité de BindRen chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans). BindRen ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et BindRen

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre un autre médicament. Ceci inclut les médicaments pour les irrégularités du rythme cardiaque (tels que la digoxine), pour traiter l'hypertension artérielle (tels que l'énalapril maléate), les médicaments anticonvulsivants (tels que l'acide valproïque, la phénytoïne, la carbamazépine, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, le topiramate, la gabapentine, le vigabatrin, le zonisamide et le lévétiracétam), la lévothyroxine (utilisée pour traiter un déficit en hormone thyroïdienne), les médicaments contraceptifs oraux (œstrogène, progestogène ou pilules combinées), les médicaments immunosuppresseurs (tels que la ciclosporine, le mycophénolate mofétile, le tacrolimus). La raison en est que votre médecin peut

souhaiter surveiller votre santé, modifier la dose de BindRen ou des autres médicaments que vous prenez ou vous dire de ne pas prendre BindRen et les autres médicaments en même temps.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Si vous devenez enceinte ou si vous allaitez, et que votre médecin décide que vous devez poursuivre le traitement par BindRen, il pourra aussi vous demander de prendre des suppléments de vitamines.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

BindRen n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment prendre BindRen

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose de départ recommandée est de 6 à 9 g par jour répartis en 2 g ou 3 g trois fois par jour avec un repas. Votre médecin pourra décider de l'augmenter jusqu'à une dose totale de 15 g par jour en fonction de votre taux de phosphore sanguin. Si vous ne prenez pas trois repas réguliers chaque jour, indiquez-le à votre médecin.

Prenez BindRen par voie orale.

Il est recommandé de prendre les comprimés en entier avec un repas et avec un peu d'eau. Votre médecin pourra vous conseiller de prendre du calcium, des suppléments de vitamine D et d'autres vitamines ou d'autres médicaments en plus de BindRen.

Si vous devez prendre d'autres médicaments, votre médecin vous indiquera si vous pouvez les prendre en même temps que BindRen ou si vous devez les prendre 1 heure avant ou 3 heures après avoir pris BindRen. Votre médecin pourra envisager de mesurer les taux sanguins des autres médicaments que vous prenez.

Si vous avez pris plus de BindRen que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop de BindRen, indiquez-le à votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre BindRen

Ne prenez pas de dose double pour compenser les doses que vous avez oublié de prendre. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez de prendre BindRen

Le traitement du taux de phosphore sanguin élevé est généralement nécessaire pendant une longue période. Il est important de continuer à prendre BindRen aussi longtemps que votre médecin le prescrira et de suivre votre régime.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus graves sont les saignements de l'estomac ou de la partie inférieure du colon (peu fréquent). Ceci peut se manifester par des vomissements avec présence de sang frais ou modifié ou, en provenance de la partie inférieure des intestins, par des selles noires ou la présence de sang mélangé aux selles.

La constipation est fréquente, et, si vous souffrez d'une constipation persistante ou qui s'aggrave, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien car elle pourrait être l'un des premiers signes d'une obstruction de vos intestins.

Les effets indésirables suivants ont également été observés chez des patients prenant BindRen :

Effets indésirables fréquents (peuvent survenir chez moins de 1 personne sur 10) : nausée, vomissements, sensation de brûlure dans l'estomac, diarrhée, ballonnement, maux d'estomac et douleur intestinale, flatulence, appétit diminué et faible taux sanguin de calcium.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent survenir chez moins de 1 personne sur 100) : pression artérielle basse, faiblesse, soif, céphalée, sensation vertigineuse, tremblements, bouche sèche, difficulté à avaler, altération du goût, brûlures d'estomac, selles dures, inflammation ou douleur de l'estomac ou de l'intestin, changement des habitudes pour aller à la selle, insomnie, démangeaisons, peau sèche, rash, urticaire, boutons rouges qui démangent, collection de sang (hématome) par exemple sous la peau, douleurs articulaires, douleur dorsale, douleurs dans les membres, douleurs ou spasmes musculaires, augmentation du taux sanguin de l'hormone parathyroïdienne (une protéine), de certains lipides sanguins et des enzymes hépatiques et faible taux de folate (une vitamine).

Effets indésirables rares (peuvent survenir chez moins de 1 personne sur 1000) : obstruction intestinale, carence en vitamine K, obstruction des vaisseaux sanguins qui irriguent le muscle cardiaque et œdème au niveau des chevilles ou des membres.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver BindRen

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte, l'étiquette du flacon ou la plaquette thermoformée après l'abréviation « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Plaquettes thermoformées

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Flacons

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation concernant la température.

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement et éviteront un accès accidentel par des enfants.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient BindRen

La substance active est le colestilan.

Chaque comprimé pelliculé contient 1 g de colestilan.

Les autres composants sont l'eau purifiée, l'hydroxypropylcellulose, la silice colloïdale anhydre, l'huile de ricin hydrogénée, l'hypermellose, les esters d'acide acétique de mono- et diglycérides d'acides gras, le polysorbate 80, la gomme laque, la laque d'aluminium de carmin d'indigo (E132) et la cire de carnauba.

Qu'est-ce que BindRen et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés BindRen sont des comprimés blancs, ovales, pelliculés sur lesquels « BINDREN » est imprimé d'un côté à l'encre bleue. Ils sont fournis en plaquettes thermoformées ou flacons dans des cartons de 45, 99, 198, 270 ou 297 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.

Dashwood House

69, Old Broad Street

London

EC2M 1QS

Royaume-Uni

Fabricant

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH

Hildebrandstr. 12

37081 Göttingen

Allemagne.

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Deutschland, Österreich

Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH

Willstätterstr. 30

40549 Düsseldorf

Allemagne

Tél. : +49 211 520 544 33

Fax : +49 211 520 544 99

UK, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LI, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.

Dashwood House

69, Old Broad Street

London

EC2M 1QS

Royaume-Uni

Tél/Tel./ Тел./Tlf/Tél/Sími/Τηλ: +44 (0) 20 7382 9000

medinfo@mt-pharma-eu.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé

Notice : information du patient

BindRen 2 g, granulés

BindRen 3 g, granulés

colestilan

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que BindRen et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre BindRen
3. Comment prendre BindRen
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver BindRen
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que BindRen et dans quel cas est-il utilisé ?

BindRen contient la substance active colestilan. Il est utilisé pour réduire les taux élevés de phosphore sanguin chez des patients adultes sous dialyse à cause d'une insuffisance rénale.

A propos des taux élevés de phosphore dans le sang (hyperphosphatémie)

Si vos reins ne fonctionnent plus correctement, vous pouvez subir une dialyse, qui remplace un bon nombre des fonctions des reins. Il vous a également été conseillé de suivre un régime particulier pour réduire la quantité de phosphore que votre corps retire des aliments. Parfois, la dialyse et le régime ne sont pas suffisants pour éviter que le phosphore n'atteigne une concentration élevée dans le sang, pathologie que les médecins appellent hyperphosphatémie. Le maintien d'un faible taux de phosphore dans le sang est important pour maintenir la bonne santé des os et des vaisseaux sanguins et éviter des démangeaisons, des yeux rouges, des douleurs osseuses ou des fractures des os.

Quel est le mode d'action de BindRen ?

Dans le tube digestif, le colestilan se lie au phosphore présent dans les aliments pour éviter qu'il ne soit absorbé dans le sang. Le phosphore lié au colestilan est alors excrété du corps dans les selles. Mais, même si vous prenez du BindRen, vous devez également suivre le régime spécial recommandé par votre médecin.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre BindRen

Ne prenez jamais BindRen

- si vous êtes allergique au colestilan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous présentez une obstruction intestinale (blocage de vos intestins)

Mise en garde et précautions d'emploi

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre BindRen si vous souffrez de l'un ou de plusieurs des problèmes suivants, car ce médicament pourrait ne pas vous convenir :

- problèmes de déglutition
- problèmes sévères d'estomac ou de défécation, tels que constipation, ulcères de l'estomac ou de l'intestin ou hémorroïdes, car ces problèmes peuvent entraîner un risque accru, par exemple, de saignements provenant des intestins
- chirurgie récente majeure de l'estomac ou des intestins
- obstruction de la vésicule biliaire
- troubles hépatiques sévères
- convulsions
- antécédents récents d'inflammation de la membrane qui revêt la cavité abdominale (du ventre) (péritonite)
- votre taux sanguin d'albumine (une protéine) est bas

Informez votre médecin ou votre pharmacien si, au cours du traitement par BindRen, vous êtes concerné par l'une des situations suivantes :

- si vous présentez de la constipation, car votre médecin peut souhaiter surveiller votre fonction intestinale pour détecter d'éventuels effets secondaires (voir rubrique 4).
- si on vous a dit que vous avez une affection qui diminue la capacité des intestins à absorber les nutriments (syndrome de malabsorption) ou si vous êtes traité avec des médicaments appelés anticoagulants coumariniques (warfarine), car il se peut que votre médecin veuille surveiller votre sang et éventuellement vous demander de commencer à prendre des suppléments vitaminés.
- si votre taux sanguin de calcium est anormalement bas. BindRen ne contient pas de calcium, et votre médecin peut souhaiter vous prescrire des comprimés de calcium en supplément.
- si votre taux sanguin de calcium est anormalement élevé en raison d'une hyperactivité des glandes parathyroïdes. BindRen seul ne peut traiter cette pathologie, et d'autres médicaments devront vous être prescrits.

Enfants et adolescents

Aucune donnée n'est disponible sur la sécurité et l'efficacité de BindRen chez les enfants et les adolescents (âgés de moins de 18 ans). BindRen ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents.

Autres médicaments et BindRen

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre un autre médicament. Ceci inclut les médicaments pour les irrégularités du rythme cardiaque (tels que la digoxine), pour traiter l'hypertension artérielle (tels que l'énalapril maléate), les médicaments anticonvulsivants (tels que l'acide valproïque, la phénytoïne, la carbamazépine, la lamotrigine, l'oxcarbazépine, le topiramate, la gabapentine, le vigabatrin, le zonisamide et le lévétiracétam), la lévothyroxine (utilisée pour traiter un déficit en hormone thyroïdienne), les médicaments contraceptifs oraux (œstrogène, progestogène ou pilules combinées), les médicaments immunosuppresseurs (tels que la ciclosporine, le mycophénolate mofétil, le tacrolimus). La raison en est que votre médecin peut souhaiter surveiller votre santé, modifier la dose de BindRen ou des autres médicaments que vous prenez ou vous dire de ne pas prendre BindRen et les autres médicaments en même temps.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin avant de prendre ce médicament. Si vous devenez enceinte ou si vous allaitez, et que votre médecin décide que vous devez poursuivre le traitement par BindRen, il pourra aussi vous demander de prendre des suppléments de vitamines.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

BindRen n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

3. Comment prendre BindRen

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

La dose de départ recommandée est de 6 à 9 g par jour prise réparties en 2 g ou 3 g trois fois par jour avec un repas. Votre médecin pourra décider de l'augmenter jusqu'à une dose totale de 15 g par jour en fonction de votre taux de phosphore sanguin. Si vous ne prenez pas trois repas réguliers chaque jour, indiquez-le à votre médecin.

Prenez BindRen par voie orale.

Il est recommandé de prendre les comprimés en entier avec un repas et avec un peu d'eau. Toutefois, si vous ne pouvez pas avaler le contenu d'un sachet entier en une seule fois, vous pouvez diviser le contenu du sachet en portions plus petites.

Votre médecin pourra vous conseiller de prendre du calcium, des suppléments de vitamine D et d'autres vitamines ou d'autres médicaments en plus de BindRen.

Si vous devez prendre d'autres médicaments, votre médecin vous indiquera si vous pouvez les prendre en même temps que BindRen ou si vous devez les prendre 1 heure avant ou 3 heures après avoir pris BindRen. Votre médecin pourra envisager de mesurer les taux sanguins des autres médicaments que vous prenez.

Si vous avez pris plus de BindRen que vous n'auriez dû

Si vous prenez trop de BindRen, indiquez-le à votre médecin ou pharmacien.

Si vous oubliez de prendre BindRen

Ne prenez pas de dose double pour compenser les doses que vous avez oublié de prendre. Prenez la prochaine dose à l'heure habituelle.

Si vous arrêtez de prendre BindRen

Le traitement du taux de phosphore sanguin élevé est généralement nécessaire pendant une longue période. Il est important de continuer à prendre BindRen aussi longtemps que votre médecin le prescrira et de suivre votre régime.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables les plus graves sont les saignements de l'estomac ou de la partie inférieure du colon (peu fréquent). Ceci peut se manifester par des vomissements avec présence de sang frais ou modifié ou, en provenance de la partie inférieure des intestins, par des selles noires ou la présence de sang mélangé aux selles.

La constipation est fréquente, et, si vous souffrez d'une constipation persistante ou qui s'aggrave, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien car elle pourrait être l'un des premiers signes d'une obstruction de vos intestins.

Les effets indésirables suivants ont également été observés chez des patients prenant BindRen :

Effets indésirables fréquents (peuvent survenir chez moins de 1 personne sur 10) : nausée, vomissements, sensation de brûlure dans l'estomac, diarrhée, ballonnement, maux d'estomac et douleur intestinale, flatulence, appétit diminué et faible taux sanguin de calcium.

Effets indésirables peu fréquents (peuvent survenir chez moins de 1 personne sur 100) : pression artérielle basse, faiblesse, soif, céphalée, sensation vertigineuse, tremblements, bouche sèche, difficulté à avaler, altération du goût, brûlures d'estomac, selles dures, inflammation ou douleur de l'estomac ou de l'intestin, changement des habitudes pour aller à la selle, insomnie, démangeaisons, peau sèche, rash, urticaire, boutons rouges qui démangent, collection de sang (hématome) par exemple sous la peau, douleurs articulaires, douleur dorsale, douleurs dans les membres, douleurs ou spasmes musculaires, augmentation du taux sanguin de l'hormone parathyroïdienne (une protéine), de certains lipides sanguins et des enzymes hépatiques et faible taux de folate (une vitamine).

Effets indésirables rares (peuvent survenir chez moins de 1 personne sur 1000) : obstruction intestinale, carence en vitamine K, obstruction des vaisseaux sanguins qui irriguent le muscle cardiaque et œdème au niveau des chevilles ou des membres.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en [annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver BindRen

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte ou le sachet après l'abréviation « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement et éviteront un accès accidentel par des enfants.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient BindRen

La substance active est le colestilan.

- BindRen 2 g, granulés : chaque sachet contient 2 g de colestilan.
- BindRen 3 g, granulés : chaque sachet contient 3 g de colestilan.

Les autres composants sont l'eau purifiée, l'hydroxypropylcellulose, la silice colloïdale anhydre, l'huile de ricin hydrogénée, l'éthylcellulose, l'hypromellose, le macrogol 8000, le citrate de triéthyle, le dioxyde de titane, le talc, le cétanol et le laurylsulfate de sodium.

Qu'est-ce que BindRen et contenu de l'emballage extérieur

Les granulés BindRen sont blancs et cylindriques. Ils sont fournis en sachets de 2 g ou de 3 g dans des cartons de 30, 60 ou 90 sachets.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Royaume-Uni

Fabricant

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 12
37081 Göttingen
Allemagne.

Pour toute information complémentaire sur ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

Deutschland, Österreich

Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH
Willstätterstr. 30
40549 Düsseldorf
Allemagne
Tél. : +49 211 520 544 33
Fax : +49 211 520 544 99

UK, BE, BG, CY, CZ, DK, EE, EL, ES, FI, FR, HR, HU, IE, IS, IT, LI, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Royaume-Uni
Tél/Tel./ Teл./Tlf/Tél/Sími/Tηλ: +44 (0) 20 7382 9000
medinfo@mt-pharma-eu.com

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

Ce médicament n'est plus autorisé