

DODATAK I

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

BindRen 1 g filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 g kolestilana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Bijela, ovalna filmom obložena tableta duljine približno 20,2 mm i širine 10,7 mm, s otisnutim "BINDREN" (plavom tintom) na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

BindRen je indiciran za liječenje hiperfosfatemije u odraslih bolesnika u 5. stadiju kroničnog bubrežnog zatajenja (KBZ) koji se liječe hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza je 6-9 g na dan (2-3 g tri puta na dan).

Bolesnici koji su prethodno uzimali druge lijekove koji vežu fosfate i sad se prebacuju na BindRen trebaju započeti liječenje dozom od 6-9 g na dan (2-3 g tri puta na dan).

Titracija doze

Potrebno je pratiti koncentracije fosfora u serumu. Ako se ne postigne zadovoljavajuća koncentracija fosfora u serumu, doza se može povisivati za 3 g na dan (1 g tri puta na dan) u vremenskim razmacima od 2-3 tjedna. Najviša dnevna doza BindRena ispitana u kliničkim ispitivanjima iznosila je 15 g na dan (5 g tri puta na dan).

Posebne populacije

Starija populacija

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja u bolesnika starijih od 75 godina je ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

BindRen je indiciran za primjenu u bolesnika u 5. stadiju kroničnog bubrežnog zatajenja (KBZ) na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi. Nema dostupnih podataka o primjeni BindRena u bolesnika koji još nisu na dijalizi.

Teško oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga se primjena BindRena ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti također dio 4.4). Nema dostupnih podataka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost BindRena u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nije još ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

BindRen je namijenjen za peroralnu primjenu. Tablete se trebaju uzimati cijele.

Dnevnu dozu tableta BindRen treba podijeliti u tri jednake doze. Lijek se uzima uz obrok ili neposredno nakon obroka uz dovoljnu količinu vode da se lakše progutaju.

Raspodjela dnevnih doza može se prilagoditi sukladno savjetu liječnika, uzimajući u obzir unos fosfata hranom. Bolesnike treba poticati da se pridržavaju propisane dijeta s niskim sadržajem fosfata.

Liječenje visokih razina fosfora u krvi obično zahtijeva dugotrajno liječenje.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Opstrukcija crijeva.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i djelotvornost BindRena nije ispitana u bolesnika s:

- disfagijom ili poremećajima gutanja
- teškim gastrointestinalnim poremećajima kao što su kronična ili teška konstipacija, stenoza crijeva, divertikuloza crijeva, kolitis sigmoidnog kolona, gastrointestinalni ulkusi ili nedavni veliki kirurški zahvat na gastrointestinalnom traktu
- bilijarna opstrukcija
- teško oštećenje funkcije jetre (vidjeti također dio 4.2)
- epileptički napadaji
- nedavni peritonitis kod bolesnika na peritonejskoj dijalizi
- serumski albumin <30 g/l

Stoga se primjena BindRena ne preporučuje u bolesnika s ovim poremećajima.

Hiperparatireoidizam

BindRen nije indiciran za kontrolu hiperparatireoidizma.

Intestinalna opstrukcija i ileus/subileus

Vrlo rijetko tijekom liječenja BindRenom opaženi su slučajevi intestinalne opstrukcije i ileus/subileus. Konstipacija je simptom koji može prethoditi navedenim stanjima. Bolesnike s konstipacijom treba pažljivo nadzirati za vrijeme liječenja BindRenom. Kod bolesnika koji razviju tešku konstipaciju ili druge teške gastrointestinalne simptome možda će trebati razmotriti druge metode liječenja.

Gastrointestinalno krvarenje

Kod bolesnika s povećanom sklonošću gastrointestinalnim krvarenjima potreban je oprez. Ovo uključuje stanja kao što su nedavno gastrointestinalno krvarenje, gastrointestinalni ulkusi, gastritis, divertikuloza, kolitis i hemoroidi.

Hipokalcemija/hiperkalcemija

Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom mogu razviti hipokalcemiju ili hiperkalcemiju. BindRen ne sadrži kalcij i nema učinka na koncentracije kalcija u serumu tijekom liječenja u trajanju do godinu dana.

Koncentracije kalcija u serumu potrebno je kontrolirati u sklopu uobičajenog praćenja bolesnika na dijalizi. U slučaju hipokalcemije potrebno je primijeniti nadomjesnu terapiju kalcijem.

Vitamini topljivi u mastima

Tijekom kliničkih ispitivanja u trajanju do godinu dana, BindRen nije izazvao nikakvo klinički značajno smanjenje apsorpcije vitamina A, D, E ili K. Međutim, potreban je oprez kad se liječe bolesnici osjetljivi na manjak vitamina K ili vitamina topljivih u mastima, kao što su bolesnici sa sindromima malapsorpcije i bolesnici koji se liječe kumarinskim antikoagulantima (npr. varfarinom). Kod tih se bolesnika preporučuje pratiti koncentracije vitamina A, D i E ili procijeniti status vitamina K mjerenjem koagulacijskih parametara, a vitamine treba nadoknaditi po potrebi.

Manjak folata

BindRen nije izazvao klinički značajno smanjenje apsorpcije folata tijekom kliničkih ispitivanja u trajanju do godinu dana. Međutim, apsorpcija folata u crijevima može biti narušena tijekom dugotrajnog liječenja BindRenom. U tih je bolesnika potrebno razmotriti praćenje koncentracije folata u serumu te nadoknadu folne kiseline.

Hipotireoidizam

Preporučuje se pažljivo pratiti bolesnike s hipotireoidizmom kad se levotiroksin primjenjuje istovremeno s BindRenom (vidjeti dio 4.5).

Sistemska ravnoteža iona

BindRen veže fosfate i žučne kiseline, uz oslobađanje klorida koji zatim postaju dostupni za sistemske apsorpciju. Stoga su moguće promjene u sistemskoj ravnoteži iona uz povećanje klorida i smanjenje bikarbonata. Međutim, BindRen nije izazvao nikakvu klinički važnu promjenu klorida i bikarbonata tijekom liječenja u trajanju do godinu dana.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

BindRen se ne apsorbira iz probavnog trakta, ali može utjecati na bioraspoloživost ili brzinu apsorpcije drugih lijekova. Uz to, smanjena bioraspoloživost drugih lijekova zbog promjena u enterohepatičkoj cirkulaciji, na primjer, steroidnih hormona s mogućim smanjenjem djelotvornosti oralnih kontraceptiva, zabilježena je za lijekove s mehanizmom djelovanja sličnim BindRenom. Kod primjene bilo kojeg lijeka, kad smanjenje bioraspoloživosti može imati klinički značajan utjecaj na sigurnost ili djelotvornost, lijek treba primijeniti najmanje 1 sat prije ili 3 sata nakon uzimanja BindRena. Istovremeno liječenje lijekovima s uskim terapijskim rasponom zahtijeva pažljivo praćenje koncentracija lijeka ili nuspojava na početku liječenja ili prilikom prilagodbe doze bilo BindRena bilo istovremeno primjenjivanog lijeka.

Ispitivanja interakcija provedena su u zdravih dobrovoljaca. Interakcije nisu bile ispitane u dozama >9 g na dan pa se veći učinci interakcija pri višim dozama BindRena ne mogu isključiti.

Ispitivanja interakcija s jednom dozom pokazala su da se bioraspoloživost ciprofloksacina, varfarina i enalapрила ne mijenja kad se primjenjuju istovremeno s BindRenom (6-9 g na dan). BindRen je smanjio bioraspoloživost digoksina za 16%, a C_{max} za 17% te C_{max} enalapрила za 27%.

Zbog velikog potencijala vezanja *in vitro* između BindRena i levotiroksina, preporučuje se pažljivije praćenje razine tireotropina (TSH) u bolesnika koji primaju BindRen i levotiroksin.

Nema dostupnih podataka *in vivo* o mogućim interakcijama BindRena s apsorpcijom imunosupresivnih lijekova mikofenolat mofetila, ciklosporina ili takrolimusa. Međutim, snižene koncentracije u krvi zabilježene su za lijekove s mehanizmom djelovanja sličnim BindRenom. Potreban je oprez kad se BindRen propisuje bolesnicima koji primaju imunosupresive.

Bolesnici s epileptičkim poremećajima bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja BindRena. Potreban je oprez kad se BindRen propisuje bolesnicima koji također uzimaju antiepileptike.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

BindRen se ne apsorbira i nije sistemski dostupan. Stoga se ne očekuju nikakvi izravni učinci BindRena. Međutim, drugi učinci BindRena mogu utjecati na trudnice i dojilje ili na plodnost, vidjeti dio 4.4 i 4.5.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka da bi se mogla procijeniti sigurnost i djelotvornost u trudnica.

Bolesnicama koje zatrudne i kod kojih procjena omjera koristi i rizika potvrđuje korist od nastavka liječenja BindRenom može biti potrebna nadoknada vitamina, vidjeti dio 4.4.

Dojenje

Nema dostupnih podataka da bi se mogla procijeniti sigurnost i djelotvornost u dojilja.

Bolesnicama koji doje i kod kojih procjena omjera koristi i rizika potvrđuje korist od nastavka liječenja BindRenom može biti potrebna nadoknada vitamina, vidjeti dio 4.4.

Plodnost

Nema dostupnih podataka da bi se mogao procijeniti mogući utjecaj BindRena na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

BindRen ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima faze II i III, sigurnost lijeka ispitana je na populaciji od 1410 bolesnika u 5. stadiju KBZ-a na dijalizi liječenih BindRenom u trajanju do godinu dana. Bolesnici su primali doze do 15 g na dan, podijeljene u tri doze od 5 g.

Približno je 30% bolesnika imalo najmanje jednu nuspojavu. Najozbiljnije nuspojave bile su gastrointestinalno krvarenje (manje često) i konstipacija (često). Najčešće zabilježene nuspojave bile su mučnina, dispepsija i povraćanje (sve česte). Učestalost nuspojava povećavala se s dozom.

Tablični popis nuspojava

Tablični popis učestalosti definiran je pomoću sljedećih kategorija: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Manje često: gastroenteritis

Endokrini poremećaji

Manje često: hiperparatireoidizam

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: hipokalcemija, smanjeni apetit

Manje često: manjak folata, hipertrigliceridemija, polidipsija

Rijetko: manjak vitamina K, kalcifilaksija, poremećaj elektrolita, preopterećenje tekućinom

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: nesanica

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: tremor, omaglica, glavobolja, disgeuzija

Srčani poremećaji

Rijetko: bolest koronarnih arterija

Krvožilni poremećaji

Manje često: hematomi, hipotenzija

Poremećaji probavnog sustava

Često:	konstipacija, abdominalni bol, povraćanje, distenzija abdomena, mučnina, gastritis, dispepsija, proljev, flatulencija, abdominalna nelagoda
Manje često:	gastrointestinalno krvarenje, ezofagitis, fekaliti (vrlo tvrda stolica), disfagija, promjene u pražnjenju crijeva, suha usta
Rijetko:	intestinalna opstrukcija*

Poremećaji jetre i žuči

Manje često:	povišeni jetreni enzimi
--------------	-------------------------

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često:	urtikarija, osip, pruritus, suha koža
Rijetko:	alergijski dermatitis, kapljičasta psorijaza

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često:	spazmi mišića, mišićno-koštani bol, artralgijske, bol u leđima, bol u ekstremitetima
--------------	--

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često:	astenija
--------------	----------

*Jedini slučaj sa smrtnih ishodom

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave (vidjeti ispod).

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Odsjek za farmakovigilanciju

Roberta Frangeša Mihanovića 9

10 000 Zagreb

Republika Hrvatska

Fax: + 385 (0)1 4884 119

Website: www.halmed.hr

e-mail: nuspojave@halmed.hr

4.9 Predoziranje

BindRen se davao bolesnicima na dijalizi u dozama do 15 g na dan tijekom najviše godinu dana neprekidno bez ijednog slučaja predoziranja. Mogući rizik od predoziranja može uključivati nuspojave ili pogoršanje nuspojave navedenih u dijelu 4.8.

Nema poznatog antidota za BindRen.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: nije još dodijeljena. ATK oznaka: nije još dodijeljena

BindRen sadrži kolestilan. Kolestilan je nemetalni polimer koji veže fosfate, ne apsorbira se i ne sadrži kalcij. U želucu vezna mjesta postaju djelomično protonirana i pomoću ionskih i vodikovih veza reagiraju s

fosfatnim anionima iz hrane i žučnim kiselinama u duodenumu. Time što veže fosfate iz hrane u probavnom traktu, kolestilan snižava koncentraciju fosfora u serumu. Kolestilan također veže žučne kiseline te tako snižava koncentraciju LDL-kolesterola u serumu. Također je opaženo da promjene u količini žučnih kiselina u probavnom traktu snižavaju glukozu u serumu. Kolestilan može vezati mokraćnu kiselinu u probavnom sustavu.

Djelotvornost i sigurnost populacije bolesnika u 5. stadiju KBZ-a na dijalizi ispitana je u jednom ispitivanju faze III i dva ispitivanja s dugotrajnim praćenjem.

Fosfor u serumu

Ispitivanje fiksne doze:

U dvostruko slijepom ispitivanju fiksne doze u trajanju od 12 tjedana s pet skupina koje su primale kolestilan (3, 6, 9, 12 i 15 g na dan) i placebo, pokazalo se da kolestilan u dozi od 6 g na dan i višoj smanjuje razine fosfora u serumu ovisno o dozi. Sniženje srednjih vrijednosti izračunatih metodom najmanjih kvadrata od početne vrijednosti do 12. tjedna u usporedbi s placeboom iznosilo je 0,16 mmol/l uz dozu od 6 g na dan, 0,21 mmol/l uz dozu od 9 g na dan, 0,19 mmol/l uz dozu od 12 g na dan i 0,37 mmol/l uz dozu od 15 g na dan.

Ispitivanja s fleksibilnom dozom:

Provedena su dva slična otvorena ispitivanja fleksibilnih doza u trajanju od 12 tjedana nakon kojih je uslijedilo 4 tjedna dvostruko slijepog razdoblja ustezanja (usporedba s placeboom). U prvom ispitivanju, srednja vrijednost fosfora u serumu bila je 2,33 mmol/l na početku i 1,96 mmol/l (smanjenje srednje vrijednosti za 0,36 mmol/l) u 12. tjednu, srednja vrijednost dnevne doze kolestilana iznosila je 11,5 g. Slično u drugom ispitivanju, srednja vrijednost fosfora u serumu bila je 2,44 mmol/l na početku i 1,94 mmol/l u 12. tjednu (smanjenje srednje vrijednosti za 0,50 mmol/l), srednja vrijednost dnevne doze kolestilana iznosila je 13,1 g. Brzina odgovora (smanjenje fosfora u serumu $\leq 1,78$ mmol/l i/ili smanjenje u odnosu na početnu vrijednost $\geq 0,3$ mmol/l) bila je 50,4 % odnosno 43,8% u ta dva ispitivanja (placebo 30,8% odnosno 26,3%).

Dugotrajna ispitivanja:

Dva dugotrajna, otvorena ispitivanja s fleksibilnim dozama pokazala su da je sniženje fosfora u serumu bilo održano do godinu dana. Nakon jedne godine, srednja vrijednost fosfora u serumu bila je 1,89 mmol/l uz značajno sniženje u odnosu na početnu vrijednost za 0,39 mmol/l, a brzina odgovora (razina fosfora $<1,78$ mmol/l) bila je 44%. Većina bolesnika u ovim dugotrajnim ispitivanjima primala je 12 ili 15 g kolestilana na dan.

Kalcij u serumu

U kliničkim ispitivanjima, kolestilan nije imao učinka na razine kalcija u serumu u razdoblju do godinu dana.

Umnožak fosfora i kalcija u serumu

Umnožak kalcija i fosfora u serumu bio je smanjen za najmanje 0,48 mmol²/l² u 12. tjednu u usporedbi s placeboom u dozama od ≥ 9 g na dan u ispitivanju s fiksnom dozom i za 1,05 odnosno 0,86 mmol²/l² u 12. tjednu u dva ispitivanja s fleksibilnom dozom. Kolestilan je smanjio umnožak kalcija i fosfora za 0,90 mmol²/l² nakon jedne godine.

Paratiroidni hormon (PTH) u serumu

U većini kliničkih ispitivanja, kolestilan je smanjio PTH u serumu u odnosu na njegovu početnu vrijednost i statistički značajno u usporedbi s placeboom.

Kolesterol u serumu

Kolestilan je značajno smanjio LDL-kolesterol u serumu za 17,8, 25,6, 29,4, 34,8 odnosno 33,4% u dozi od 3, 6, 9, 12 i 15 g na dan u 12. tjednu u usporedbi s placeboom u ispitivanju s fiksnom dozom. Kolestilan je također pokazao značajno sniženje u odnosu na početnu vrijednost za 35,3 i 30,1% u 12. tjednu u dva ispitivanja s fleksibilnom dozom te za 25,8% nakon jedne godine u dugotrajnim ispitivanjima. Zbog smanjenja LDL-kolesterola zabilježeno je i značajno sniženje vrijednosti ukupnog kolesterola.

Glikozilirani hemoglobin A1c u serumu

U ispitanika s početnim HbA1c $\geq 7,0\%$, kolestilan je pokazao smanjenje za 0,36 do 1,38% u 12. tjednu u ispitivanju s fiksnom dozom te za 0,94 odnosno 0,91% u 12. tjednu u dva ispitivanja s fleksibilnom dozom. Nakon jedne godine liječenja bilo je opaženo smanjenje HbA1c za 1,12%.

Mokraćna kiselina u serumu

Kolestilan je također bio povezan sa smanjenjem mokraćne kiseline u serumu ovisno o dozi, uz srednje smanjenje za 43 mikromola/l nakon jedne godine liječenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

BindRen se ne apsorbira iz probavnog trakta zdravih dobrovoljaca nakon peroralne primjene kolestirana označenog izotopom ^{14}C .

Rezultati *in vitro* ispitivanja pokazuju da lijekovi s anionskim i/ili lipofilnim značajkama imaju veći potencijal vezivanja na BindRen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Međutim, ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu bila provedena pri dozama višim od 2,5 puta iznad kliničke doze za ljude, a mogući reproduktivni učinci povezani s koagulacijom i krvarenjem nisu bili procijenjeni.

Krvarenja i povišeni parametri zgrušavanja (PT i aPTT) opaženi su u štakora nakon ponovljene primjene. Smatralo se da su posljedica manjka vitamina K nakon smanjenja apsorpcije vitamina topljivih u mastima (vidjeti dio 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

voda, pročišćena
hidroksipropilceluloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
ricinusovo ulje, hidrogenirano

Film ovojnica

hipromeloza
esteri acetatne kiseline i mono- i diglicerida masnih kiselina
polisorbat 80

Tinta za označavanje

šelak
indigo carmine aluminium lake (E 132)
karnauba vosak

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.
Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boce od polietilena visoke gustoće (HDPE), s polipropilenskim zatvaračem i zaštitnom folijom.

Aluminij/poliklorotrifluoroetilen/PVC blister.

Veličine pakovanja od 45, 99, 198, 270 ili 297 tableta po kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69 Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Velika Britanija

Tel: +44 (0)207 065 5000

Faks: +44 (0)207 065 5050

Email: info@mt-pharma-eu.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/804/001-010

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. siječnja 2013

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

BindRen 2 g granule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 2 g kolestilana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule.

Bijele, cilindrične, filmom obložene granule, svaka duljine približno 3,5 mm i promjera 3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

BindRen je indiciran za liječenje hiperfosfatemije u odraslih bolesnika u 5. stadiju kroničnog bubrežnog zatajenja (KBZ) koji se liječe hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza je 6-9 g na dan (2-3 g tri puta na dan).

Bolesnici koji su prethodno uzimali druge lijekove koji vežu fosfate i sad se prebacuju na BindRen trebaju započeti liječenje dozom od 6-9 g na dan (2-3 g tri puta na dan).

Titracija doze

Potrebno je pratiti koncentracije fosfora u serumu. Ako se ne postigne zadovoljavajuća koncentracija fosfora u serumu, doza se može povišavati za 3 g na dan (1 g tri puta na dan) u vremenskim razmacima od 2-3 tjedna. Najviša dnevna doza BindRena ispitana u kliničkim ispitivanjima iznosila je 15 g na dan (5 g tri puta na dan).

Posebne populacije

Starija populacija

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja u bolesnika starijih od 75 godina je ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

BindRen je indiciran za primjenu u bolesnika u 5. stadiju kroničnog bubrežnog zatajenja (KBZ) na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi. Nema dostupnih podataka o primjeni BindRena u bolesnika koji još nisu na dijalizi.

Teško oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga se primjena BindRena ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti također dio 4.4). Nema dostupnih podataka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost BindRena u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nije još ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

BindRen je namijenjen za peroralnu primjenu. Granule se trebaju uzimati cijele kao jedna doza iz vrećice. Dnevnu dozu granula BindRen treba podijeliti u tri jednake doze. Lijek se uzima uz obrok ili neposredno nakon obroka uz dovoljnu količinu vode da se lakše progutaju.

Raspodjela dnevnih doza može se prilagoditi sukladno savjetu liječnika, uzimajući u obzir unos fosfata hranom. Bolesnike treba poticati da se pridržavaju propisane dijeta s niskim sadržajem fosfata. Liječenje visokih razina fosfora u krvi obično zahtijeva dugotrajno liječenje.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Opstrukcija crijeva.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i djelotvornost BindRena nije ispitana u bolesnika s:

- disfagijom ili poremećajima gutanja
- teškim gastrointestinalnim poremećajima kao što su kronična ili teška konstipacija, stenoza crijeva, divertikuloza crijeva, kolitis sigmoidnog kolona, gastrointestinalni ulkusi ili nedavni veliki kirurški zahvat na gastrointestinalnom traktu
- bilijarna opstrukcija
- teško oštećenje funkcije jetre (vidjeti također dio 4.2)
- epileptički napadaji
- nedavni peritonitis kod bolesnika na peritonejskoj dijalizi
- serumski albumin <30 g/l

Stoga se primjena BindRena ne preporučuje u bolesnika s ovim poremećajima.

Hiperparatireoidizam

BindRen nije indiciran za kontrolu hiperparatireoidizma.

Intestinalna opstrukcija i ileus/subileus

Vrlo rijetko tijekom liječenja BindRenom opaženi su slučajevi intestinalne opstrukcije i ileus/subileus. Konstipacija je simptom koji može prethoditi navedenim stanjima. Bolesnike s konstipacijom treba pažljivo nadzirati za vrijeme liječenja BindRenom. Kod bolesnika koji razviju tešku konstipaciju ili druge teške gastrointestinalne simptome možda će trebati razmotriti druge metode liječenja.

Gastrointestinalno krvarenje

Kod bolesnika s povećanom sklonošću gastrointestinalnim krvarenjima potreban je oprez. Ovo uključuje stanja kao što su nedavno gastrointestinalno krvarenje, gastrointestinalni ulkusi, gastritis, divertikuloza, kolitis i hemoroidi.

Hipokalcemija/hiperkalcemija

Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom mogu razviti hipokalcemiju ili hiperkalcemiju. BindRen ne sadrži kalcij i nema učinka na koncentracije kalcija u serumu tijekom liječenja u trajanju do godinu dana. Koncentracije kalcija u serumu potrebno je kontrolirati u sklopu uobičajenog praćenja bolesnika na dijalizi. U slučaju hipokalcemije potrebno je primijeniti nadomjesnu terapiju kalcijem.

Vitamini topljivi u mastima

Tijekom kliničkih ispitivanja u trajanju do godinu dana, BindRen nije izazvao nikakvo klinički značajno smanjenje apsorpcije vitamina A, D, E ili K. Međutim, potreban je oprez kad se liječe bolesnici osjetljivi na manjak vitamina K ili vitamina topljivih u mastima, kao što su bolesnici sa sindromima malapsorpcije i bolesnici koji se liječe kumarinskim antikoagulantima (npr. varfarinom). Kod tih se bolesnika preporučuje pratiti koncentracije vitamina A, D i E ili procijeniti status vitamina K mjerenjem koagulacijskih parametara, a vitamine treba nadoknaditi po potrebi.

Manjak folata

BindRen nije izazvao klinički značajno smanjenje apsorpcije folata tijekom kliničkih ispitivanja u trajanju do godinu dana. Međutim, apsorpcija folata u crijevima može biti narušena tijekom dugotrajnog liječenja BindRenom. U tih je bolesnika potrebno razmotriti praćenje koncentracije folata u serumu te nadoknadu folne kiseline.

Hipotireoidizam

Preporučuje se pažljivo pratiti bolesnike s hipotireoidizmom kad se levotiroksin primjenjuje istovremeno s BindRenom (vidjeti dio 4.5).

Sistemska ravnoteža iona

BindRen veže fosfate i žučne kiseline, uz oslobađanje klorida koji zatim postaju dostupni za sistemske apsorpcije. Stoga su moguće promjene u sistemskoj ravnoteži iona uz povećanje klorida i smanjenje bikarbonata. Međutim, BindRen nije izazvao nikakvu klinički važnu promjenu klorida i bikarbonata tijekom liječenja u trajanju do godinu dana.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

BindRen se ne apsorbira iz probavnog trakta, ali može utjecati na bioraspoloživost ili brzinu apsorpcije drugih lijekova. Uz to, smanjena bioraspoloživost drugih lijekova zbog promjena u enterohepatičkoj cirkulaciji, na primjer, steroidnih hormona s mogućim smanjenjem djelotvornosti oralnih kontraceptiva, zabilježena je za lijekove s mehanizmom djelovanja sličnim BindRenom. Kod primjene bilo kojeg lijeka, kad smanjenje bioraspoloživosti može imati klinički značajan utjecaj na sigurnost ili djelotvornost, lijek treba primijeniti najmanje 1 sat prije ili 3 sata nakon uzimanja BindRena. Istovremeno liječenje lijekovima s uskim terapijskim rasponom zahtijeva pažljivo praćenje koncentracija lijeka ili nuspojava na početku liječenja ili prilikom prilagodbe doze bilo BindRena bilo istovremeno primjenjivanog lijeka.

Ispitivanja interakcija provedena su u zdravih dobrovoljaca. Interakcije nisu bile ispitane u dozama >9 g na dan pa se veći učinci interakcija pri višim dozama BindRena ne mogu isključiti.

Ispitivanja interakcija s jednom dozom pokazala su da se bioraspoloživost ciprofloksacina, varfarina i enalapрила ne mijenja kad se primjenjuju istovremeno s BindRenom (6-9 g na dan). BindRen je smanjio bioraspoloživost digoksina za 16%, a C_{max} za 17% te C_{max} enalapрила za 27%.

Zbog velikog potencijala vezanja *in vitro* između BindRena i levotiroksina, preporučuje se pažljivije praćenje razine tireotropina (TSH) u bolesnika koji primaju BindRen i levotiroksin.

Nema dostupnih podataka *in vivo* o mogućim interakcijama BindRena s apsorpcijom imunosupresivnih lijekova mikofenolat mofetila, ciklosporina ili takrolimusa. Međutim, snižene koncentracije u krvi zabilježene su za lijekove s mehanizmom djelovanja sličnim BindRenom. Potreban je oprez kad se BindRen propisuje bolesnicima koji primaju imunosupresive.

Bolesnici s epileptičkim poremećajima bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja BindRena. Potreban je oprez kad se BindRen propisuje bolesnicima koji također uzimaju antiepileptike.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

BindRen se ne apsorbira i nije sistemski dostupan. Stoga se ne očekuju nikakvi izravni učinci BindRena. Međutim, drugi učinci BindRena mogu utjecati na trudnice i dojilje ili na plodnost, vidjeti dio 4.4 i 4.5.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka da bi se mogla procijeniti sigurnost i djelotvornost u trudnoći.

Bolesnicama koje zatrudne i kod kojih procjena omjera koristi i rizika potvrđuje korist od nastavka liječenja BindRenom može biti potrebna nadoknada vitamina, vidjeti dio 4.4.

Dojenje

Nema dostupnih podataka da bi se mogla procijeniti sigurnost i djelotvornost u dojlja.

Bolesnicama koji doje i kod kojih procjena omjera koristi i rizika potvrđuje korist od nastavka liječenja BindRenom može biti potrebna nadoknada vitamina, vidjeti dio 4.4.

Plodnost

Nema dostupnih podataka da bi se mogao procijeniti mogući utjecaj BindRena na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

BindRen ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima faze II i III, sigurnost lijeka ispitana je na populaciji od 1410 bolesnika u 5. stadiju KBZ-a na dijalizi liječenih BindRenom u trajanju do godinu dana. Bolesnici su primali doze do 15 g na dan, podijeljene u tri doze od 5 g.

Približno je 30% bolesnika imalo najmanje jednu nuspojavu. Najozbiljnije nuspojave bile su gastrointestinalno krvarenje (manje često) i konstipacija (često). Najčešće zabilježene nuspojave bile su mučnina, dispepsija i povraćanje (sve česte). Učestalost nuspojava povećavala se s dozom.

Tablični popis nuspojava

Tablični popis učestalosti definiran je pomoću sljedećih kategorija: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Manje često: gastroenteritis

Endokrini poremećaji

Manje često: hiperparatireoidizam

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: hipokalcemija, smanjeni apetit

Manje često: manjak folata, hipertrigliceridemija, polidipsija

Rijetko: manjak vitamina K, kalcifilaksija, poremećaj elektrolita, preopterećenje tekućinom

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: nesanica

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: tremor, omaglica, glavobolja, disgeuzija

Srčani poremećaji

Rijetko: bolest koronarnih arterija

Krvožilni poremećaji

Manje često: hematomi, hipotenzija

Poremećaji probavnog sustava

Često: konstipacija, abdominalni bol, povraćanje, distenzija abdomena, mučnina, gastritis, dispepsija, proljev, flatulencija, abdominalna nelagoda

Manje često: gastrointestinalno krvarenje, ezofagitis, fekaliti (vrlo tvrda stolica), disfagija, promjene u pražnjenju crijeva, suha usta

Rijetko: intestinalna opstrukcija*

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: povišeni jetreni enzimi

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: urtikarija, osip, pruritus, suha koža

Rijetko: alergijski dermatitis, kapljičasta psorijaza

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: spazmi mišića, mišićno-koštani bol, artralgijske bol u leđima, bol u ekstremitetima

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: astenija

*Jedini slučaj sa smrtnih ishodom

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava (vidjeti ispod).

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Odsjek za farmakovigilanciju

Robert Frangeš Mihanovića 9

10 000 Zagreb

Republika Hrvatska

Fax: + 385 (0)1 4884 119

Website: www.halmed.hr

e-mail: nuspojave@halmed.hr

4.9 Predoziranje

BindRen se davao bolesnicima na dijalizi u dozama do 15 g na dan tijekom najviše godinu dana neprekidno bez ijednog slučaja predoziranja. Mogući rizik od predoziranja može uključivati nuspojave ili pogoršanje nuspojava navedenih u dijelu 4.8.

Nema poznatog antidota za BindRen.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: nije još dodijeljena. ATK oznaka: nije još dodijeljena

BindRen sadrži kolestilan. Kolestilan je nemetalni polimer koji veže fosfate, ne apsorbira se i ne sadrži kalcij. U želucu vezna mjesta postaju djelomično protonirana i pomoću ionskih i vodikovih veza reagiraju s fosfatnim anionima iz hrane i žučnim kiselinama u duodenumu. Time što veže fosfate iz hrane u probavnom traktu, kolestilan snižava koncentraciju fosfora u serumu. Kolestilan također veže žučne kiseline te tako snižava koncentraciju LDL-kolesterola u serumu. Također je opaženo da promjene u količini žučnih kiselina u probavnom traktu snižavaju glukozu u serumu. Kolestilan može vezati mokraćnu kiselinu u probavnom sustavu.

Djelotvornost i sigurnost populacije bolesnika u 5. stadiju KBZ-a na dijalizi ispitana je u jednom ispitivanju faze III i dva ispitivanja s dugotrajnim praćenjem.

Fosfor u serumu

Ispitivanje fiksne doze:

U dvostruko slijepom ispitivanju fiksne doze u trajanju od 12 tjedana s pet skupina koje su primale kolestilan (3, 6, 9, 12 i 15 g na dan) i placebo, pokazalo se da kolestilan u dozi od 6 g na dan i višoj smanjuje razine fosfora u serumu ovisno o dozi. Sniženje srednjih vrijednosti izračunatih metodom najmanjih kvadrata od početne vrijednosti do 12. tjedna u usporedbi s placebom iznosilo je 0,16 mmol/l uz dozu od 6 g na dan, 0,21 mmol/l uz dozu od 9 g na dan, 0,19 mmol/l uz dozu od 12 g na dan i 0,37 mmol/l uz dozu od 15 g na dan.

Ispitivanja s fleksibilnom dozom:

Provedena su dva slična otvorena ispitivanja fleksibilnih doza u trajanju od 12 tjedana nakon kojih je uslijedilo 4 tjedna dvostruko slijepog razdoblja ustezanja (usporedba s placebom). U prvom ispitivanju, srednja vrijednost fosfora u serumu bila je 2,33 mmol/l na početku i 1,96 mmol/l (smanjenje srednje vrijednosti za 0,36 mmol/l) u 12. tjednu, srednja vrijednost dnevne doze kolestilana iznosila je 11,5 g. Slično u drugom ispitivanju, srednja vrijednost fosfora u serumu bila je 2,44 mmol/l na početku i 1,94 mmol/l u 12. tjednu (smanjenje srednje vrijednosti za 0,50 mmol/l), srednja vrijednost dnevne doze kolestilana iznosila je 13,1 g. Brzina odgovora (smanjenje fosfora u serumu $\leq 1,78$ mmol/l i/ili smanjenje u odnosu na početnu vrijednost $\geq 0,3$ mmol/l) bila je 50,4 % odnosno 43,8% u ta dva ispitivanja (placebo 30,8% odnosno 26,3%).

Dugotrajna ispitivanja:

Dva dugotrajna, otvorena ispitivanja s fleksibilnim dozama pokazala su da je sniženje fosfora u serumu bilo održano do godinu dana. Nakon jedne godine, srednja vrijednost fosfora u serumu bila je 1,89 mmol/l uz značajno sniženje u odnosu na početnu vrijednost za 0,39 mmol/l, a brzina odgovora (razina fosfora $< 1,78$ mmol/l) bila je 44%. Većina bolesnika u ovim dugotrajnim ispitivanjima primala je 12 ili 15 g kolestilana na dan.

Kalcij u serumu

U kliničkim ispitivanjima, kolestilan nije imao učinka na razine kalcija u serumu u razdoblju do godinu dana.

Umnožak fosfora i kalcija u serumu

Umnožak kalcija i fosfora u serumu bio je smanjen za najmanje 0,48 mmol²/l² u 12. tjednu u usporedbi s placebom u dozama od ≥ 9 g na dan u ispitivanju s fiksnom dozom i za 1,05 odnosno 0,86 mmol²/l² u 12. tjednu u dva ispitivanja s fleksibilnom dozom. Kolestilan je smanjio umnožak kalcija i fosfora za 0,90 mmol²/l² nakon jedne godine.

Paratiroidni hormon (PTH) u serumu

U većini kliničkih ispitivanja, kolestilan je smanjio PTH u serumu u odnosu na njegovu početnu vrijednost i statistički značajno u usporedbi s placebom.

Kolesterol u serumu

Kolestilan je značajno smanjio LDL-kolesterol u serumu za 17,8, 25,6, 29,4, 34,8 odnosno 33,4% u dozi od 3, 6, 9, 12 i 15 g na dan u 12. tjednu u usporedbi s placebom u ispitivanju s fiksnom dozom. Kolestilan je također pokazao značajno sniženje u odnosu na početnu vrijednost za 35,3 i 30,1% u 12. tjednu u dva ispitivanja s fleksibilnom dozom te za 25,8% nakon jedne godine u dugotrajnim ispitivanjima. Zbog smanjenja LDL-kolesterola zabilježeno je i značajno sniženje vrijednosti ukupnog kolesterola.

Glikozilirani hemoglobin A1c u serumu

U ispitanika s početnim HbA1c $\geq 7,0\%$, kolestilan je pokazao smanjenje za 0,36 do 1,38% u 12. tjednu u ispitivanju s fiksnom dozom te za 0,94 odnosno 0,91% u 12. tjednu u dva ispitivanja s fleksibilnom dozom. Nakon jedne godine liječenja bilo je opaženo smanjenje HbA1c za 1,12%.

Mokraćna kiselina u serumu

Kolestilan je također bio povezan sa smanjenjem mokraćne kiseline u serumu ovisno o dozi, uz srednje smanjenje za 43 mikromola/l nakon jedne godine liječenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

BindRen se ne apsorbira iz probavnog trakta zdravih dobrovoljaca nakon peroralne primjene kolestirana označenog izotopom ^{14}C .

Rezultati *in vitro* ispitivanja pokazuju da lijekovi s anionskim i/ili lipofilnim značajkama imaju veći potencijal vezivanja na BindRen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Međutim, ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu bila provedena pri dozama višim od 2,5 puta iznad kliničke doze za ljude, a mogući reproduktivni učinci povezani s koagulacijom i krvarenjem nisu bili procijenjeni.

Krvarenja i povišeni parametri zgrušavanja (PT i aPTT) opaženi su u štakora nakon ponovljene primjene. Smatralo se da su posljedica manjka vitamina K nakon smanjenja apsorpcije vitamina topljivih u mastima (vidjeti dio 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra granula

voda, pročišćena
hidroksipropilceluloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
ricinusovo ulje, hidrogenirano

Film ovojnica

etilceluloza
hipromeloza
makrogol 8000
triethylcitrat
titanijev dioksid
talk
cetilni alkohol
natrijev laurilsulfat
ricinusovo ulje, hidrogenirano

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećice od laminirane folije (polietilentereftalat/polietilen/aluminijska folija/polietilen/poliviniliden klorid)
Jedna vrećica sadrži 2 g granula.

Veličine pakovanja:

30, 60 ili 90 vrećica po kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69 Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Velika Britanija

Tel: +44 (0)207 065 5000

Faks: +44 (0)207 065 5050

Email: info@mt-pharma-eu.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/804/011-013

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. siječnja 2013

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek više nije odobren

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

BindRen 3 g granule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna vrećica sadrži 3 g kolestilana.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Granule.

Bijele, cilindrične, filmom obložene granule, svaka duljine približno 3,5 mm i promjera 3 mm.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

BindRen je indiciran za liječenje hiperfosfatemije u odraslih bolesnika u 5. stadiju kroničnog bubrežnog zatajenja (KBZ) koji se liječe hemodijalizom ili peritonejskom dijalizom.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena početna doza je 6-9 g na dan (2-3 g tri puta na dan).

Bolesnici koji su prethodno uzimali druge lijekove koji vežu fosfate i sad se prebacuju na BindRen trebaju započeti liječenje dozom od 6-9 g na dan (2-3 g tri puta na dan).

Titracija doze

Potrebno je pratiti koncentracije fosfora u serumu. Ako se ne postigne zadovoljavajuća koncentracija fosfora u serumu, doza se može povišavati za 3 g na dan (1 g tri puta na dan) u vremenskim razmacima od 2-3 tjedna. Najviša dnevna doza BindRena ispitana u kliničkim ispitivanjima iznosila je 15 g na dan (5 g tri puta na dan).

Posebne populacije

Starija populacija

Iskustvo iz kliničkih ispitivanja u bolesnika starijih od 75 godina je ograničeno.

Oštećenje funkcije bubrega

BindRen je indiciran za primjenu u bolesnika u 5. stadiju kroničnog bubrežnog zatajenja (KBZ) na hemodijalizi ili peritonejskoj dijalizi. Nema dostupnih podataka o primjeni BindRena u bolesnika koji još nisu na dijalizi.

Teško oštećenje funkcije jetre

Bolesnici s teškim oštećenjem funkcije jetre bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Stoga se primjena BindRena ne preporučuje u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (vidjeti također dio 4.4). Nema dostupnih podataka.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost BindRena u djece i adolescenata u dobi do 18 godina nije još ustanovljena. Nema podataka o primjeni u djece.

Način primjene

BindRen je namijenjen za peroralnu primjenu. Granule se trebaju uzimati cijele kao jedna doza iz vrećice. Dnevnu dozu granula BindRen treba podijeliti u tri jednake doze. Lijek se uzima uz obrok ili neposredno nakon obroka uz dovoljnu količinu vode da se lakše progutaju.

Raspodjela dnevnih doza može se prilagoditi sukladno savjetu liječnika, uzimajući u obzir unos fosfata hranom. Bolesnike treba poticati da se pridržavaju propisane dijeta s niskim sadržajem fosfata. Liječenje visokih razina fosfora u krvi obično zahtijeva dugotrajno liječenje.

4.3 Kontraindikacije

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Opstrukcija crijeva.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Sigurnost i djelotvornost BindRena nije ispitana u bolesnika s:

- disfagijom ili poremećajima gutanja
- teškim gastrointestinalnim poremećajima kao što su kronična ili teška konstipacija, stenoza crijeva, divertikuloza crijeva, kolitis sigmoidnog kolona, gastrointestinalni ulkusi ili nedavni veliki kirurški zahvat na gastrointestinalnom traktu
- bilijarna opstrukcija
- teško oštećenje funkcije jetre (vidjeti također dio 4.2)
- epileptički napadaji
- nedavni peritonitis kod bolesnika na peritonejskoj dijalizi
- serumski albumin <30 g/l

Stoga se primjena BindRena ne preporučuje u bolesnika s ovim poremećajima.

Hiperparatireoidizam

BindRen nije indiciran za kontrolu hiperparatireoidizma.

Intestinalna opstrukcija i ileus/subileus

Vrlo rijetko tijekom liječenja BindRenom opaženi su slučajevi intestinalne opstrukcije i ileus/subileus. Konstipacija je simptom koji može prethoditi navedenim stanjima. Bolesnike s konstipacijom treba pažljivo nadzirati za vrijeme liječenja BindRenom. Kod bolesnika koji razviju tešku konstipaciju ili druge teške gastrointestinalne simptome možda će trebati razmotriti druge metode liječenja.

Gastrointestinalno krvarenje

Kod bolesnika s povećanom sklonošću gastrointestinalnim krvarenjima potreban je oprez. Ovo uključuje stanja kao što su nedavno gastrointestinalno krvarenje, gastrointestinalni ulkusi, gastritis, divertikuloza, kolitis i hemoroidi.

Hipokalcemija/hiperkalcemija

Bolesnici s bubrežnom insuficijencijom mogu razviti hipokalcemiju ili hiperkalcemiju. BindRen ne sadrži kalcij i nema učinka na koncentracije kalcija u serumu tijekom liječenja u trajanju do godinu dana. Koncentracije kalcija u serumu potrebno je kontrolirati u sklopu uobičajenog praćenja bolesnika na dijalizi. U slučaju hipokalcemije potrebno je primijeniti nadomjesnu terapiju kalcijem.

Vitamini topljivi u mastima

Tijekom kliničkih ispitivanja u trajanju do godinu dana, BindRen nije izazvao nikakvo klinički značajno smanjenje apsorpcije vitamina A, D, E ili K. Međutim, potreban je oprez kad se liječe bolesnici osjetljivi na manjak vitamina K ili vitamina topljivih u mastima, kao što su bolesnici sa sindromima malapsorpcije i bolesnici koji se liječe kumarinskim antikoagulansima (npr. varfarinom). Kod tih se bolesnika preporučuje pratiti koncentracije vitamina A, D i E ili procijeniti status vitamina K mjerenjem koagulacijskih parametara, a vitamine treba nadoknaditi po potrebi.

Manjak folata

BindRen nije izazvao klinički značajno smanjenje apsorpcije folata tijekom kliničkih ispitivanja u trajanju do godinu dana. Međutim, apsorpcija folata u crijevima može biti narušena tijekom dugotrajnog liječenja BindRenom. U tih je bolesnika potrebno razmotriti praćenje koncentracije folata u serumu te nadoknadu folne kiseline.

Hipotireoidizam

Preporučuje se pažljivo pratiti bolesnike s hipotireoidizmom kad se levotiroksin primjenjuje istovremeno s BindRenom (vidjeti dio 4.5).

Sistemska ravnoteža iona

BindRen veže fosfate i žučne kiseline, uz oslobađanje klorida koji zatim postaju dostupni za sistemske apsorpcije. Stoga su moguće promjene u sistemskoj ravnoteži iona uz povećanje klorida i smanjenje bikarbonata. Međutim, BindRen nije izazvao nikakvu klinički važnu promjenu klorida i bikarbonata tijekom liječenja u trajanju do godinu dana.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

BindRen se ne apsorbira iz probavnog trakta, ali može utjecati na bioraspoloživost ili brzinu apsorpcije drugih lijekova. Uz to, smanjena bioraspoloživost drugih lijekova zbog promjena u enterohepatičkoj cirkulaciji, na primjer, steroidnih hormona s mogućim smanjenjem djelotvornosti oralnih kontraceptiva, zabilježena je za lijekove s mehanizmom djelovanja sličnim BindRenom. Kod primjene bilo kojeg lijeka, kad smanjenje bioraspoloživosti može imati klinički značajan utjecaj na sigurnost ili djelotvornost, lijek treba primijeniti najmanje 1 sat prije ili 3 sata nakon uzimanja BindRena. Istovremeno liječenje lijekovima s uskim terapijskim rasponom zahtijeva pažljivo praćenje koncentracija lijeka ili nuspojava na početku liječenja ili prilikom prilagodbe doze bilo BindRena bilo istovremeno primjenjivanog lijeka.

Ispitivanja interakcija provedena su u zdravih dobrovoljaca. Interakcije nisu bile ispitane u dozama >9 g na dan pa se veći učinci interakcija pri višim dozama BindRena ne mogu isključiti.

Ispitivanja interakcija s jednom dozom pokazala su da se bioraspoloživost ciprofloksacina, varfarina i enalapрила ne mijenja kad se primjenjuju istovremeno s BindRenom (6-9 g na dan). BindRen je smanjio bioraspoloživost digoksina za 16%, a C_{max} za 17% te C_{max} enalapрила za 27%.

Zbog velikog potencijala vezanja *in vitro* između BindRena i levotiroksina, preporučuje se pažljivije praćenje razine tireotropina (TSH) u bolesnika koji primaju BindRen i levotiroksin.

Nema dostupnih podataka *in vivo* o mogućim interakcijama BindRena s apsorpcijom imunosupresivnih lijekova mikofenolat mofetila, ciklosporina ili takrolimusa. Međutim, snižene koncentracije u krvi zabilježene su za lijekove s mehanizmom djelovanja sličnim BindRenom. Potreban je oprez kad se BindRen propisuje bolesnicima koji primaju imunosupresive.

Bolesnici s epileptičkim poremećajima bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja BindRena. Potreban je oprez kad se BindRen propisuje bolesnicima koji također uzimaju antiepileptike.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

BindRen se ne apsorbira i nije sistemski dostupan. Stoga se ne očekuju nikakvi izravni učinci BindRena. Međutim, drugi učinci BindRena mogu utjecati na trudnice i dojilje ili na plodnost, vidjeti dio 4.4 i 4.5.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka da bi se mogla procijeniti sigurnost i djelotvornost u trudnoći.

Bolesnicama koje zatrudne i kod kojih procjena omjera koristi i rizika potvrđuje korist od nastavka liječenja BindRenom može biti potrebna nadoknada vitamina, vidjeti dio 4.4.

Dojenje

Nema dostupnih podataka da bi se mogla procijeniti sigurnost i djelotvornost u dojenja.

Bolesnicama koji doje i kod kojih procjena omjera koristi i rizika potvrđuje korist od nastavka liječenja BindRenom može biti potrebna nadoknada vitamina, vidjeti dio 4.4.

Plodnost

Nema dostupnih podataka da bi se mogao procijeniti mogući utjecaj BindRena na plodnost.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

BindRen ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

U kliničkim ispitivanjima faze II i III, sigurnost lijeka ispitana je na populaciji od 1410 bolesnika u 5. stadiju KBZ-a na dijalizi liječenih BindRenom u trajanju do godinu dana. Bolesnici su primali doze do 15 g na dan, podijeljene u tri doze od 5 g.

Približno je 30% bolesnika imalo najmanje jednu nuspojavu. Najozbiljnije nuspojave bile su gastrointestinalno krvarenje (manje često) i konstipacija (često). Najčešće zabilježene nuspojave bile su mučnina, dispepsija i povraćanje (sve česte). Učestalost nuspojava povećavala se s dozom.

Tablični popis nuspojava

Tablični popis učestalosti definiran je pomoću sljedećih kategorija: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti, nuspojave su navedene prema opadajućoj ozbiljnosti.

Infekcije i infestacije

Manje često: gastroenteritis

Endokrini poremećaji

Manje često: hiperparatireoidizam

Poremećaji metabolizma i prehrane

Često: hipokalcemija, smanjeni apetit

Manje često: manjak folata, hipertrigliceridemija, polidipsija

Rijetko: manjak vitamina K, kalcifilaksija, poremećaj elektrolita, preopterećenje tekućinom

Psihijatrijski poremećaji

Manje često: nesanica

Poremećaji živčanog sustava

Manje često: tremor, omaglica, glavobolja, disgeuzija

Srčani poremećaji

Rijetko: bolest koronarnih arterija

Krvožilni poremećaji

Manje često: hematomi, hipotenzija

Poremećaji probavnog sustava

Često: konstipacija, abdominalni bol, povraćanje, distenzija abdomena, mučnina, gastritis, dispepsija, proljev, flatulencija, abdominalna nelagoda

Manje često: gastrointestinalno krvarenje, ezofagitis, fekaliti (vrlo tvrda stolica), disfagija, promjene u pražnjenju crijeva, suha usta

Rijetko: intestinalna opstrukcija*

Poremećaji jetre i žuči

Manje često: povišeni jetreni enzimi

Poremećaji kože i potkožnog tkiva

Manje često: urtikarija, osip, pruritus, suha koža

Rijetko: alergijski dermatitis, kapljičasta psorijaza

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva

Manje često: spazmi mišića, mišićno-koštani bol, artralgijske, bol u leđima, bol u ekstremitetima

Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene

Manje često: astenija

*Jedini slučaj sa smrtnih ishodom

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih djelatnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojave (vidjeti ispod).

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Odsjek za farmakovigilanciju

Roberta Frangeša Mihanovića 9

10 000 Zagreb

Republika Hrvatska

Fax: + 385 (0)1 4884 119

Website: www.halmed.hr

e-mail: nuspojave@halmed.hr

4.9 Predoziranje

BindRen se davao bolesnicima na dijalizi u dozama do 15 g na dan tijekom najviše godinu dana neprekidno bez ijednog slučaja predoziranja. Mogući rizik od predoziranja može uključivati nuspojave ili pogoršanje nuspojave navedenih u dijelu 4.8.

Nema poznatog antidota za BindRen.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: nije još dodijeljena. ATK oznaka: nije još dodijeljena

BindRen sadrži kolestilan. Kolestilan je nemetalni polimer koji veže fosfate, ne apsorbira se i ne sadrži kalcij. U želucu vezna mjesta postaju djelomično protonirana i pomoću ionskih i vodikovih veza reagiraju s fosfatnim anionima iz hrane i žučnim kiselinama u duodenumu. Time što veže fosfate iz hrane u probavnom traktu, kolestilan snižava koncentraciju fosfora u serumu. Kolestilan također veže žučne kiseline te tako snižava koncentraciju LDL-kolesterola u serumu. Također je opaženo da promjene u količini žučnih kiselina u probavnom traktu snižavaju glukozu u serumu. Kolestilan može vezati mokraćnu kiselinu u probavnom sustavu.

Djelotvornost i sigurnost populacije bolesnika u 5. stadiju KBZ-a na dijalizi ispitana je u jednom ispitivanju faze III i dva ispitivanja s dugotrajnim praćenjem.

Fosfor u serumu

Ispitivanje fiksne doze:

U dvostruko slijepom ispitivanju fiksne doze u trajanju od 12 tjedana s pet skupina koje su primale kolestilan (3, 6, 9, 12 i 15 g na dan) i placebo, pokazalo se da kolestilan u dozi od 6 g na dan i višoj smanjuje razine fosfora u serumu ovisno o dozi. Sniženje srednjih vrijednosti izračunatih metodom najmanjih kvadrata od početne vrijednosti do 12. tjedna u usporedbi s placebom iznosilo je 0,16 mmol/l uz dozu od 6 g na dan, 0,21 mmol/l uz dozu od 9 g na dan, 0,19 mmol/l uz dozu od 12 g na dan i 0,37 mmol/l uz dozu od 15 g na dan.

Ispitivanja s fleksibilnom dozom:

Provedena su dva slična otvorena ispitivanja fleksibilnih doza u trajanju od 12 tjedana nakon kojih je uslijedilo 4 tjedna dvostruko slijepog razdoblja ustezanja (usporedba s placebom). U prvom ispitivanju, srednja vrijednost fosfora u serumu bila je 2,33 mmol/l na početku i 1,96 mmol/l (smanjenje srednje vrijednosti za 0,36 mmol/l) u 12. tjednu, srednja vrijednost dnevne doze kolestilana iznosila je 11,5 g. Slično u drugom ispitivanju, srednja vrijednost fosfora u serumu bila je 2,44 mmol/l na početku i 1,94 mmol/l u 12. tjednu (smanjenje srednje vrijednosti za 0,50 mmol/l), srednja vrijednost dnevne doze kolestilana iznosila je 13,1 g. Brzina odgovora (smanjenje fosfora u serumu $\leq 1,78$ mmol/l i/ili smanjenje u odnosu na početnu vrijednost $\geq 0,3$ mmol/l) bila je 50,4 % odnosno 43,8% u ta dva ispitivanja (placebo 30,8% odnosno 26,3%).

Dugotrajna ispitivanja:

Dva dugotrajna, otvorena ispitivanja s fleksibilnim dozama pokazala su da je sniženje fosfora u serumu bilo održano do godinu dana. Nakon jedne godine, srednja vrijednost fosfora u serumu bila je 1,89 mmol/l uz značajno sniženje u odnosu na početnu vrijednost za 0,39 mmol/l, a brzina odgovora (razina fosfora $<1,78$ mmol/l) bila je 44%. Većina bolesnika u ovim dugotrajnim ispitivanjima primala je 12 ili 15 g kolestilana na dan.

Kalcij u serumu

U kliničkim ispitivanjima, kolestilan nije imao učinka na razine kalcija u serumu u razdoblju do godinu dana.

Umnožak fosfora i kalcija u serumu

Umnožak kalcija i fosfora u serumu bio je smanjen za najmanje 0,48 mmol²/l² u 12. tjednu u usporedbi s placebom u dozama od ≥ 9 g na dan u ispitivanju s fiksnom dozom i za 1,05 odnosno 0,86 mmol²/l² u 12. tjednu u dva ispitivanja s fleksibilnom dozom. Kolestilan je smanjio umnožak kalcija i fosfora za 0,90 mmol²/l² nakon jedne godine.

Paratiroidni hormon (PTH) u serumu

U većini kliničkih ispitivanja, kolestilan je smanjio PTH u serumu u odnosu na njegovu početnu vrijednost i statistički značajno u usporedbi s placebom.

Kolesterol u serumu

Kolestilan je značajno smanjio LDL-kolesterol u serumu za 17,8, 25,6, 29,4, 34,8 odnosno 33,4% u dozi od 3, 6, 9, 12 i 15 g na dan u 12. tjednu u usporedbi s placebom u ispitivanju s fiksnom dozom. Kolestilan je također pokazao značajno sniženje u odnosu na početnu vrijednost za 35,3 i 30,1% u 12. tjednu u dva ispitivanja s fleksibilnom dozom te za 25,8% nakon jedne godine u dugotrajnim ispitivanjima. Zbog smanjenja LDL-kolesterola zabilježeno je i značajno sniženje vrijednosti ukupnog kolesterola.

Glikozilirani hemoglobin A1c u serumu

U ispitanika s početnim HbA1c $\geq 7,0\%$, kolestilan je pokazao smanjenje za 0,36 do 1,38% u 12. tjednu u ispitivanju s fiksnom dozom te za 0,94 odnosno 0,91% u 12. tjednu u dva ispitivanja s fleksibilnom dozom. Nakon jedne godine liječenja bilo je opaženo smanjenje HbA1c za 1,12%.

Mokraćna kiselina u serumu

Kolestilan je također bio povezan sa smanjenjem mokraćne kiseline u serumu ovisno o dozi, uz srednje smanjenje za 43 mikromola/l nakon jedne godine liječenja.

5.2 Farmakokinetička svojstva

BindRen se ne apsorbira iz probavnog trakta zdravih dobrovoljaca nakon peroralne primjene kolestirana označenog izotopom ^{14}C .

Rezultati *in vitro* ispitivanja pokazuju da lijekovi s anionskim i/ili lipofilnim značajkama imaju veći potencijal vezivanja na BindRen.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude na temelju konvencionalnih ispitivanja sigurnosne farmakologije, toksičnosti jednokratnih i ponovljenih doza, genotoksičnosti, kancerogenosti, reproduktivne i razvojne toksičnosti. Međutim, ispitivanja reproduktivne toksičnosti nisu bila provedena pri dozama višim od 2,5 puta iznad kliničke doze za ljude, a mogući reproduktivni učinci povezani s koagulacijom i krvarenjem nisu bili procijenjeni.

Krvarenja i povišeni parametri zgrušavanja (PT i aPTT) opaženi su u štakora nakon ponovljene primjene. Smatralo se da su posljedica manjka vitamina K nakon smanjenja apsorpcije vitamina topljivih u mastima (vidjeti dio 4.4).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra granula

voda, pročišćena
hidroksipropilceluloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
ricinusovo ulje, hidrogenirano

Film ovojnica

etilceluloza
hipromeloza
makrogol 8000
trietilcitrat
titanijev dioksid
talk
cetilni alkohol
natrijev laurilsulfat
ricinusovo ulje, hidrogenirano

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Vrećice od laminirane folije (polietilentereftalat/polietilen/aluminijska folija/polietilen/poliviniliden klorid)
Jedna vrećica sadrži 3 g granula.

Veličine pakovanja:

30, 60 ili 90 vrećica po kutiji.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69 Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Velika Britanija

Tel: +44 (0)207 065 5000

Faks: +44 (0)207 065 5050

Email: info@mt-pharma-eu.com

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/804/014-016

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 21. siječnja 2013

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove
<http://www.ema.europa.eu>.

Lijek više nije odobren

DODATAK II

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 12
37081 Göttingen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na recept.

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- Periodička izvješća o neškodljivosti

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će prvo periodičko izvješće o neškodljivosti za ovaj lijek dostaviti unutar 6 mjeseci nakon dobivanja odobrenja. Slijedom navedenog, nositelj odobrenja će ta izvješća podnositi u skladu s referentnim popisom datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107(c) stavkom 7 Direktive 2001/83/EZ i objavljenim na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će dodatne farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom, a koji je opisan u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim nadopunama Plana.

Nadalje, nadopunjeni RMP treba dostaviti:

- Na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- Uoči svake izmjene sustava za upravljanje rizicima, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je omjer korist/rizik rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

Ako se rokovi podnošenja periodičkog izvješća o neškodljivosti (PSUR) podudaraju s nadopunama Plana (RMP), dokumenti mogu biti podneseni istodobno.

DODATAK III
OZNAČAVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČAVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

KUTIJA ZA BLISTERE – FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

BindRen 1 g filmom obložene tablete
kolestilan

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 g kolestilana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

45 filmom obloženih tableta
99 filmom obloženih tableta
198 filmom obloženih tableta
270 filmom obloženih tableta
297 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Velika Britanija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/804/006-010

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

BindRen 1 g tablete

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI – FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

BindRen 1 g filmom obložene tablete
kolestilan

2. IME NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

KUTIJA – 2 G GRANULE U VREĆICAMA

1. NAZIV LIJEKA

BindRen 2 g granule
kolestilan

2. NAVODENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna vrećica sadrži 2 g kolestilana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule
30 vrećica
60 vrećica
90 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Velika Britanija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/804/011-013

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJALIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

BindRen 2 g granule

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

KUTIJA – 3 G GRANULE U VREĆICAMA

1. NAZIV LIJEKA

BindRen 3 g granule
kolestilan

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna vrećica sadrži 3 g kolestilana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Granule
30 vrećica
60 vrećica
90 vrećica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Primjena kroz usta.
Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH
MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Velika Britanija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/804/014-016

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

BindRen 3 g granule

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKOVANJE
VREĆICA ZA 2 G GRANULE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BindRen 2 g granule
kolestilan
Primjena kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene pročitati Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

2 g

6. DRUGO

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKOVANJE
VREĆICA ZA 3 G GRANULE

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

BindRen 3 g granule
kolestilan
Primjena kroz usta

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Prije primjene pročitati Uputu o lijeku.

3. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

4. BROJ SERIJE

Serijski broj

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

3 g

6. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

KUTIJA ZA BOCE – FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

BindRen 1 g filmom obložene tablete
kolestilan

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 g kolestilana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

45 filmom obloženih tableta
99 filmom obloženih tableta
198 filmom obloženih tableta
270 filmom obloženih tableta
297 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Velika Britanija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/804/001-005

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

BindRen 1 g tablete

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKOVANJU

NALJEPNICA BOCE – FILMOM OBLOŽENE TABLETE

1. NAZIV LIJEKA

BindRen 1 g filmom obložene tablete
kolestilan

2. NAVOĐENJE DJELATNE/IH TVARI

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 g kolestilana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

45 filmom obloženih tableta
99 filmom obloženih tableta
198 filmom obloženih tableta
270 filmom obloženih tableta
297 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte Uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKOJE POTREBNO

11. IME I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Velika Britanija

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/804/001-005

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJALIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

BindRen 1 g filmom obložene tablete kolestilan

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je BindRen i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati BindRen
3. Kako uzimati BindRen
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati BindRen
6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

1. Što je BindRen i za što se koristi

BindRen sadrži djelatnu tvar kolestilan. Primjenjuje se za snižavanje visokih razina fosfora u krvi u odraslih bolesnika koji su na dijalizi zbog loše funkcije bubrega.

O visokim razinama fosfora u krvi (hiperfosfatemija)

Ako Vam bubrezi ne rade uredno, ići ćete na dijalizu koja zamjenjuje mnoge funkcije bubrega. Također Vam se savjetuje da se pridržavate posebne dijeta kako biste smanjili unos fosfora u tijelo hranom. Ponekad, dijaliza i dijeta nisu dovoljne za sprječavanje porasta razine fosfora u krvi. Taj se poremećaj naziva hiperfosfatemija. Održavanje niske razine fosfora u krvi važno je za zdravlje kostiju i krvnih žila te za sprječavanje simptoma poput svrbeža kože, crvenila očiju, bolova u kostima ili prijeloma kostiju.

Kako BindRen djeluje

Kolestilan veže fosfor iz hrane u probavnom traktu i tako sprječava apsorpciju fosfora u krv. Fosfor vezan za kolestilan se potom izlučuje iz Vašeg tijela stolicom. Ako uzimate BindRen, i dalje se morate pridržavati posebne dijeta koju je preporučio Vaš liječnik.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati BindRen

Nemojte uzimati BindRen

- ako ste alergični na kolestilan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate opstrukciju crijeva (začepljenje crijeva).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete BindRen ako imate neke od sljedećih tegoba, budući da Vam ovaj lijek možda neće odgovarati:

- tegobe s gutanjem

- teške tegobe sa želucem ili pražnjenjem crijeva, kao što su zatvor, čirevi želuca ili crijeva ili hemoroidi, budući da ova stanja mogu dovesti do povećanog rizika od, npr., krvarenja u crijevima
- nedavni veliki kirurški zahvat na želucu ili crijevima
- opstrukcija žučnog mjehura
- teške tegobe s jetrom
- napadaji
- nedavna upala sluznice koja obavlja trbušnu šupljinu (peritonitis)
- niske razine albumina (proteina) u krvi.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako tijekom liječenja BindRenom nešto od slijedećeg vrijedi za Vas:

- imate zatvor, liječnik će možda htjeti pratiti funkciju Vaših crijeva kako bi prepoznao moguće nuspojave (vidjeti dio 4).
- rečeno Vam je da imate poremećaj zbog kojeg je smanjena sposobnost crijeva da apsorbiraju hranjive sastojke (malapsorpcijski sindrom) ili ako se liječite takozvanim kumarinskim antikoagulantima (npr. varfarinom), liječnik će Vam možda kontrolirati krv ili će Vam preporučiti uzimanje vitaminskih nadomjestaka.
- imate nenormalno niske razine kalcija u krvi. BindRen ne sadrži kalcij i liječnik Vam može dodatno propisati tablete kalcija.
- imate nenormalno visoke razine kalcija u krvi zbog prejake aktivnosti paratiroidnih žlijezda. Ovo se stanje ne može liječiti samo BindRenom pa Vam trebaju propisati druge lijekove.

Djeca i adolescenti

Nema dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti BindRena u djece i adolescenata (u dobi do 18 godina). BindRen se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i BindRen

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove za nepravilan srčani ritam (kao što je digoksin), za liječenje povišenog krvnog tlaka (kao što je enalapril maleat), antiepileptičke lijekove (kao što su valproična kiselina, fenitoin, karbamazepin, lamotrigin, okskarbazepin, topiramat, gabapentin, vigabatrin, zonisamid i levetiracetam), levotiroksin (primjenjuje se za liječenje manjka hormona štitne žlijezde), oralne kontraceptive (estrogen, progestogen ili kombinirane pilule), lijekove koji potiskuju imunološki sustav (kao što su ciklosporin, mikofenolat mofetil, takrolimus). Razlog tome je taj što će liječnik možda htjeti pratiti Vaše zdravstveno stanje, promijeniti dozu BindRena ili drugog lijeka koji uzimate ili Vam reći da ne uzimate BindRen i drugi lijek u isto vrijeme.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ako zatrudnite ili dojite, a Vaš liječnik odluči da trebate nastaviti s liječenjem BindRenom, liječnik će Vam možda preporučiti uzimanje vitaminskih nadomjestaka.

Upravljanje vozilima i strojevima

BindRen ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako uzimati BindRen

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena početna doza je 6-9 g na dan koja se uzima kao 2 g ili 3 g tri puta na dan uz obrok. Vaš liječnik može odlučiti povišiti dozu do ukupne doze od 15 g na dan ovisno o razini fosfora u krvi. Ako ne jedete redovito tri obroka na dan, molimo da o tome obavijestite liječnika.

BindRen uzimajte kroz usta.

Preporučuje se da uzimate tablete cijele, uz obrok i s malom količinom vode.

Liječnik Vam može savjetovati da uzimate kalcij, nadomjeske vitamina D i druge vitamine ili druge lijekove uz BindRen.

Ako morate uzimati druge lijekove, liječnik će Vas obavijestiti možete li uzimati te druge lijekove istovremeno s BindRenom ili trebate uzimati te druge lijekove 1 sat prije ili 3 sata poslije uzimanja BindRena. Liječnik može razmotriti i potrebu određivanja razine drugih lijekova u krvi.

Ako uzmete više BindRena nego što ste trebali

Ako uzmete previše BindRena, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Ako ste zaboravili uzeti BindRen

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene doze. Samo nastavite sa sljedećom dozom u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati BindRen

Liječenje visokih razina fosfora obično je dugotrajno. Važno je da nastavite uzimati BindRen onoliko dugo koliko Vam liječnik propiše lijek i da se pridržavate dijete.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave su krvarenje iz želuca ili debelog crijeva (manje često). To može izgledati kao svježa ili promijenjena krv u povraćenom sadržaju ili, kod krvarenja iz debelog crijeva, kao crna stolica ili stolica pomiješana s krvlju.

Zatvor je česta nuspojava i ako patite od upornog zatvora ili se zatvor pogoršava, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika, jer to može biti prvi znak blokade crijeva.

Sljedeće nuspojave također su opažene u bolesnika koji uzimaju BindRen:

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba) nuspojave: mučnina, povraćanje, žarenje u želucu, proljev, nadutost, bol u želucu i crijevima, vjetrovi, smanjen apetit i nizak kalcij u krvi.

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) nuspojave: niski krvni tlak, slabost, žeđ, glavobolja, omaglica, drhtanje, suha usta, poteškoće pri gutanju, promjene osjeta okusa, žgaravica, tvrda stolica, upala ili bol u želucu ili crijevima, promjena crijevnih navika, nesanica, svrbež, suha koža, osip, koprivnjača, crvene točke koje svrbe, nakupine krvi (hematomi) npr. ispod kože, bol u zglobovima, bol u leđima, bol u udovima, mišićni bol ili grčevi, povišene razine paratiroidnog hormona (jedne bjelančevine) u krvi, određenih masnoća u krvi i enzima jetre te niska razina folata (vitamina).

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba) nuspojave: blokada crijeva, niska razina vitamina K, začepljenje krvnih žila koje opskrbljuju srčani mišić i otok gležnjeva ili udova.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno (vidjeti ispod). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)
Odsjek za farmakovigilanciju
Robert Frangeša Mihanovića 9
10 000 Zagreb

Republika Hrvatska
Fax: + 385 (0)1 4884 119
Website: www.halmed.hr
e-mail: nuspojave@halmed.hr

5. Kako čuvati BindRen

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji, naljepnici bočice ili blisteru iza „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Blisteri

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Boce

Lijek ne zahtijeva čuvanje na određenoj temperaturi.

Bocu čuvati čvrsto zatvorenu radi zaštite od vlage.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša i spriječiti slučajni pristup djece tim lijekovima.

6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

Što BindRen sadrži

Djelatna tvar je kolestilan.

Jedna filmom obložena tableta sadrži 1 g kolestilana.

Drugi sastojci su pročišćena voda, hidroksipropilceluloza, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, hidrogenirano ricinusovo ulje, hipromeloza, esteri acetatne kiseline i mono- i diglicerida masnih kiselina, polisorbat 80, šelak, *indigo carmine aluminium lake* (E132) i karnauba vosak.

Kako BindRen izgleda i sadržaj pakovanja

BindRen tablete su bijele, ovalne filmom obložene tablete s oznakom “BINDREN” otisnutom plavom tintom na jednoj strani. Isporučuju se u blisterima ili bocama u kutijama s 45, 99, 198, 270 ili 297 tableta.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Velika Britanija

Proizvođač

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 12
37081 Göttingen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

Deutschland, Österreich

Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH
Willstätterstr. 30
40549 Düsseldorf
Njemačka
Tel: +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
Velika Britanija
Tel/Tel./ Τηλ/Tél/Sími/Τηλ: +44 (0) 20 7382 9000
medinfo@mt-pharma-eu.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.

Uputa o lijeku: Informacija za bolesnika

BindRen 2 g granule BindRen 3 g granule kolestilan

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika, ljekarnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je BindRen i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati BindRen
3. Kako uzimati BindRen
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati BindRen
6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

1. Što je BindRen i za što se koristi

BindRen sadrži djelatnu tvar kolestilan. Primjenjuje se za snižavanje visokih razina fosfora u krvi u odraslih bolesnika koji su na dijalizi zbog loše funkcije bubrega.

O visokim razinama fosfora u krvi (hiperfosfatemija)

Ako Vam bubrezi ne rade uredno, ići ćete na dijalizu koja zamjenjuje mnoge funkcije bubrega. Također Vam se savjetuje da se pridržavate posebne dijeta kako biste smanjili unos fosfora u tijelo hranom. Ponekad, dijaliza i dijeta nisu dovoljne za sprječavanje porasta razine fosfora u krvi. Taj se poremećaj naziva hiperfosfatemija. Održavanje niske razine fosfora u krvi važno je za zdravlje kostiju i krvnih žila te za sprječavanje simptoma poput svrbeža kože, crvenila očiju, bolova u kostima ili prijeloma kostiju.

Kako BindRen djeluje

Kolestilan veže fosfor iz hrane u probavnom traktu i tako sprječava apsorpciju fosfora u krv. Fosfor vezan za kolestilan se potom izlučuje iz Vašeg tijela stolicom. Ako uzimate BindRen, i dalje se morate pridržavati posebne dijeta koju je preporučio Vaš liječnik.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati BindRen

Nemojte uzimati BindRen

- ako ste alergični na kolestilan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.)
- ako imate opstrukciju crijeva (začepljenje crijeva).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete BindRen ako imate neke od sljedećih tegoba:

- tegobe s gutanjem

- teške tegobe sa želucem ili pražnjenjem crijeva, kao što su zatvor, čirevi želuca ili crijeva ili hemoroidi, budući da ova stanja mogu dovesti do povećanog rizika od, npr., krvarenja u crijevima
- nedavni veliki kirurški zahvat na želucu ili crijevima
- opstrukcija žučnog mjehura
- teške tegobe s jetrom
- napadaji
- nedavna upala sluznice koja obavlja trbušnu šupljinu (peritonitis)
- niske razine albumina (proteina) u krvi.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako tijekom liječenja BindRenom nešto od slijedećeg vrijedi za Vas:

- imate zatvor, liječnik će možda htjeti pratiti funkciju Vaših crijeva kako bi prepoznao moguće nuspojave (vidjeti dio 4).
- rečeno Vam je da imate poremećaj zbog kojeg je smanjena sposobnost crijeva da apsorbiraju hranjive sastojke (malapsorpcijski sindrom) ili ako se liječite takozvanim kumarinskim antikoagulantima (npr. varfarinom), liječnik će Vam možda kontrolirati krv ili će Vam preporučiti uzimanje vitaminskih nadomjestaka.
- imate nenormalno niske razine kalcija u krvi. BindRen ne sadrži kalcij i liječnik Vam može dodatno propisati tablete kalcija.
- imate nenormalno visoke razine kalcija u krvi zbog prejake aktivnosti paratiroidnih žlijezda. Ovo se stanje ne može liječiti samo BindRenom pa Vam trebaju propisati druge lijekove.

Djeca i adolescenti

Nema dostupnih podataka o sigurnosti i djelotvornosti BindRena u djece i adolescenata (u dobi do 18 godina). BindRen se ne smije primjenjivati u djece i adolescenata.

Drugi lijekovi i BindRen

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate ili ste nedavno uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove za nepravilan srčani ritam (kao što je digoksin), za liječenje povišenog krvnog tlaka (kao što je enalapril maleat), antiepileptičke lijekove (kao što su valproična kiselina, fenitoin, karbamazepin, lamotrigin, okskarbazepin, topiramat, gabapentin, vigabatrin, zonisamid i levetiracetam), levotiroksin (primjenjuje se za liječenje manjka hormona štitne žlijezde), oralne kontraceptive (estrogen, progestogen ili kombinirane pilule), lijekove koji potiskuju imunološki sustav (kao što su ciklosporin, mikofenolat mofetil, takrolimus). Razlog tome je taj što će liječnik možda htjeti pratiti Vaše zdravstveno stanje, promijeniti dozu BindRena ili drugog lijeka koji uzimate ili Vam reći da ne uzimate BindRen i drugi lijek u isto vrijeme.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Ako zatrudnite ili dojite, a Vaš liječnik odluči da trebate nastaviti s liječenjem BindRenom, liječnik će Vam možda preporučiti uzimanje vitaminskih nadomjestaka.

Upravljanje vozilima i strojevima

BindRen ne utječe ili zanemarivo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

3. Kako uzimati BindRen

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena početna doza je 6-9 g na dan koja se uzima kao 2 g ili 3 g tri puta na dan uz obrok. Vaš liječnik može odlučiti povišiti dozu do ukupne doze od 15 g na dan ovisno o razini fosfora u krvi. Ako ne jedete redovito tri obroka na dan, molimo da o tome obavijestite liječnika.

BindRen uzimajte kroz usta.

Preporučuje se da uzimate BindRen granule kao jednu dozu iz vrećice s malom količinom vode, u vrijeme ili neposredno nakon obroka. Međutim, ako ne možete progutati cijeli sadržaj vrećice odjednom, možete podijeliti sadržaj vrećice na manje dijelove.

Liječnik Vam može savjetovati da uzimate kalcij, nadomjeske vitamina D i druge vitamine ili druge lijekove uz BindRen.

Ako morate uzimati druge lijekove, liječnik će Vas obavijestiti možete li uzimati te druge lijekove istovremeno s BindRenom ili trebate uzimati te druge lijekove 1 sat prije ili 3 sata poslije uzimanja BindRena. Liječnik može razmotriti i potrebu određivanja razine drugih lijekova u krvi.

Ako uzmete više BindRena nego što ste trebali

Ako uzmete previše BindRena, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika.

Ako ste zaboravili uzeti BindRen

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljene doze. Samo nastavite sa sljedećom dozom u uobičajeno vrijeme.

Ako prestanete uzimati BindRen

Liječenje visokih razina fosfora obično je dugotrajno. Važno je da nastavite uzimati BindRen onoliko dugo koliko Vam liječnik propiše lijek i da se pridržavate dijete.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Najozbiljnije nuspojave su krvarenje iz želuca ili debelog crijeva (manje često). To može izgledati kao svježa ili promijenjena krv u povraćenom sadržaju ili, kod krvarenja iz debelog crijeva, kao crna stolica ili stolica pomiješana s krvlju.

Zatvor je česta nuspojava i ako patite od upornog zatvora ili se zatvor pogoršava, obavijestite svog liječnika ili ljekarnika, jer to može biti prvi znak blokade crijeva.

Sljedeće nuspojave također su opažene u bolesnika koji uzimaju BindRen:

Česte (mogu se javiti u manje od 1 na 10 osoba) nuspojave: mučnina, povraćanje, žarenje u želucu, proljev, nadutost, bol u želucu i crijevima, vjetрови, smanjen apetit i nizak kalcij u krvi.

Manje česte (mogu se javiti u manje od 1 na 100 osoba) nuspojave: niski krvni tlak, slabost, žeđ, glavobolja, omaglica, drhtanje, suha usta, poteškoće pri gutanju, promjene osjeta okusa, žgaravica, tvrda stolica, upala ili bol u želucu ili crijevima, promjena crijevnih navika, nesanica, svrbež, suha koža, osip, koprivnjača, crvene točke koje svrbe, nakupine krvi (hematomi) npr. ispod kože, bol u zglobovima, bol u leđima, bol u udovima, mišićni bol ili grčevi, povišene razine paratiroidnog hormona (jedne bjelančevine) u krvi, određenih masnoća u krvi i enzima jetre te niska razina folata (vitamina).

Rijetke (mogu se javiti u manje od 1 na 1000 osoba) nuspojave: blokada crijeva, niska razina vitamina K, začepljenje krvnih žila koje opskrbljuju srčani mišić i otok gležnjeva ili udova.

Prijavljivanje nuspojave

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. Ovo uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno (vidjeti ispod). Prijavljivanjem nuspojave možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)

Odsjek za farmakovigilanciju
Roberta Frangeša Mihanovića 9
10 000 Zagreb
Republika Hrvatska
Fax: + 385 (0)1 4884 119
Website: www.halmed.hr
e-mail: nuspojave@halmed.hr

5. Kako čuvati BindRen

Ovaj lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji ili vrećici iza „Rok valjanosti”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša i spriječiti slučajni pristup djece tim lijekovima.

6. Sadržaj pakovanja i druge informacije

Što BindRen sadrži

Djelatna tvar je kolestilan.

- BindRen 2 g granule: jedna vrećica sadrži 2 g kolestilana.
- BindRen 3 g granule: jedna vrećica sadrži 3 g kolestirana.

Drugi sastojci su pročišćena voda, hidroksipropilceluloza, koloidni, bezvodni silicijev dioksid, hidrogenirano ricinusovo ulje, etilceluloza, hipromeloza, makrogol 8000, trietilcitrat, titanijev dioksid, talk, cetanol i natrijev laurilsulfat.

Kako BindRen izgleda i sadržaj pakovanja

BindRen granule bijele, cilindrične granule. Isporučuju se u vrećicama od 2 g ili 3 g u kutijama s 30, 60 ili 90 vrećica.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakovanja.

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
London
EC2M 1QS
Velika Britanija

Proizvođač

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 12
37081 Göttingen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje gotovog lijeka u promet.

Deutschland, Österreich

Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH
Willstätterstr. 30
40549 Düsseldorf
Njemačka
Tel: +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
Velika Britanija
Tel/Tel./ Τηλ/Τηλ/Τηλ/Τηλ: +44 (0) 20 7382 9000
medinfo@mt-pharma-eu.com

Ova uputa je zadnji puta revidirana u**Drugi izvori informacija**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na web stranici Europske agencije za lijekove:
<http://www.ema.europa.eu>.