

BIJLAGE I

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BindRen 1 g filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 1 g colestilan.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet.

Witte, ovale, filmomhulde tablet van ongeveer 20,2 mm lang en 10,7 mm breed, waarop aan één zijde “BINDREN” is gedrukt (met blauwe inkt).

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BindRen is geïndiceerd voor de behandeling van hyperfosfatemie bij volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI) stadium 5, die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis is 6-9 g per dag (2-3 g driemaal daags).

Patiënten die eerder andere fosfaatbinders hebben gebruikt en die zijn overgestapt op BindRen dienen met 6-9 g per dag te beginnen (2-3 g driemaal daags).

Dosistitratie

Het fosforgehalte in serum dient te worden gecontroleerd. Indien er geen aanvaardbaar fosforgehalte in serum wordt bereikt, kan de dosis met 3 g per dag (1 g driemaal daags) worden verhoogd met 2-3 wekelijkse intervallen. De maximale dagelijkse dosis BindRen die tijdens klinisch onderzoek werd getest, was 15 g per dag (5 g driemaal daags).

Speciale patiëntengroepen

Geriatrische patiënten

Er is slechts zeer beperkte klinische onderzoekservaring bij patiënten boven de 75 jaar.

Nierfunctiestoornis

BindRen is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI) stadium 5, die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van BindRen bij predialysepatiënten.

Ernstige leverfunctiestoornis

Patiënten met ernstige leverfunctiestoornis werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. Daarom wordt het gebruik van BindRen niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.4). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BindRen bij kinderen en jongeren in de leeftijd onder 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

BindRen is bestemd voor oraal gebruik. De tabletten moeten in hun geheel worden ingenomen. De dagelijkse dosering BindRen-tabletten dient in drie gelijke doses te worden verdeeld en samen met, of meteen na een maaltijd te worden ingenomen met genoeg water om de tabletten door te slikken. De verdeling van de dagelijkse dosering kan na advies van een arts worden aangepast, afhankelijk van de hoeveelheid fosfaat in de voeding. Patiënten dienen te worden gestimuleerd om het voorgeschreven fosfaatarme dieet te blijven volgen. Behandeling van hoge fosfaatgehalten is normaal gesproken langdurig.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Darmobstructie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de veiligheid en werkzaamheid van BindRen bij patiënten met:

- dysfagie of slikstoornissen
- ernstige maag-darmstelselaandoeningen, zoals chronische of ernstige constipatie, intestinale stenose, darmdivertikel, ontsteking van het sigmoïd, maag-darmzweren of recente zware maag-darmoperatie
- obstructie van het galkanaal
- ernstige leverfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.2)
- epileptische aanvallen
- recente voorgeschiedenis van buikvliesontsteking bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan
- serumalbumine < 30 g/l.

Daarom wordt het gebruik van BindRen niet aanbevolen bij patiënten met deze aandoeningen of stoornissen.

Hyperparathyreoïdie

BindRen als monobehandeling is niet geïndiceerd voor de behandeling van hyperparathyreoïdie.

Darmobstructie en ileus/subileus

In zeer zeldzame gevallen werd er darmobstructie en ileus/subileus waargenomen bij patiënten die werden behandeld met BindRen. Constipatie kan een voorafgaand symptoom zijn. Patiënten met constipatie dienen tijdens de behandeling met BindRen nauwgezet te worden gemonitord. Bij patiënten die ernstige constipatie of andere ernstige symptomen met betrekking tot het maag-darmstelsel krijgen, moet mogelijk een alternatieve behandeling worden overwogen.

Maag-darmbloeding

Er moet voorzichtigheid worden betracht bij de behandeling van patiënten met aandoeningen die predisponeren voor maag-darmbloeding, zoals recente voorgeschiedenis van maag-darmbloeding, maag-darmzweren, gastritis, diverticulose, colitis en hemorroiden.

Hypocalciëmie/hypercalciëmie

Patiënten met nierfunctiestoornis kunnen hypercalciëmie of hypercalciëmie ontwikkelen. BindRen bevat geen calcium en heeft geen effect op het calciumgehalte in serum bij behandeling tot één jaar. Het calciumgehalte in serum dient te worden gemonitord zoals bij normale controles van dialysepatiënten. In geval van hypocalciëmie dient elementair calcium als supplement te worden gegeven.

Vetoplosbare vitamines

BindRen leidde niet tot een klinisch relevante afname in absorptie van vitamine A, D, E of K tijdens klinische onderzoeken die tot één jaar duurden. Er dient echter voorzichtigheid te worden betracht bij behandeling van patiënten die vatbaar zijn voor deficiëntie van vitamine K of vetoplosbare vitamines, zoals patiënten met een malabsorptiesyndroom en patiënten die worden behandeld met coumarine-anticoagulantia (bijv. warfarine). Het is aanbevolen om bij deze patiënten de gehalten van vitamine A, D en E in het bloed te monitoren of de vitamine K-status te beoordelen door middel van meting van stollingsparameters. De vitamines moeten zo nodig als supplement worden gegeven.

Folaatdeficiëntie

BindRen leidde tijdens klinische onderzoeken die tot één jaar duurden, niet tot een klinisch relevante afname in absorptie van folaat. De absorptie van folaat in de darmen kan echter verslechteren tijdens langdurige behandeling met BindRen. Het monitoren van de folaatstatus in serum en het geven van foliumzuur als supplement moet bij deze patiënten worden overwogen.

Hypothyreoïdie

Wanneer gelijktijdig met BindRen ook levothyroxine wordt toegediend is zorgvuldige controle van patiënten met hypothyreoïdie aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Systemische ionenbalans

BindRen bindt fosfaat en galzuur, waarbij chloride wordt afgegeven dat beschikbaar wordt voor systemische absorptie. Veranderingen in de systemische ionenbalans met een verhoging van de hoeveelheid chloride en afname van de hoeveelheid bicarbonaat zijn daarom mogelijk. BindRen heeft echter niet geleid tot een klinisch relevante verandering in chloride en bicarbonaat bij een behandeling van tot één jaar lang.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

BindRen wordt niet in het maag-darmkanaal geabsorbeerd, maar kan de biologische beschikbaarheid of absorptiesnelheid van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Bovendien werd er door veranderingen in de enterohepatische kringloop een verminderde biologische beschikbaarheid gemeld van andere geneesmiddelen met een soortgelijk werkingsmechanisme als dat van BindRen, bijvoorbeeld steroïde hormonen die de effectiviteit van orale anticonceptiemiddelen kunnen verlagen. Wanneer een geneesmiddel wordt gebruikt waarbij een afname van biologische beschikbaarheid een klinisch relevant effect kan hebben op de veiligheid of werkzaamheid, dient het geneesmiddel ten minste 1 uur voor, of 3 uur na inname van BindRen te worden toegediend. Bij gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster dienen de geneesmiddelconcentraties of bijwerkingen nauwgezet te worden gecontroleerd, zowel na initiatie of dosiswijziging van BindRen als van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel.

Er zijn onderzoeken naar interacties uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers. De doses bij deze interactieonderzoeken waren niet hoger dan 9 g per dag en wezenlijke interacties kunnen niet worden uitgesloten bij hogere doses BindRen.

Interactieonderzoeken met enkelvoudige doses toonden aan dat de biologische beschikbaarheid van ciprofloxacin, warfarine en enalapril niet werden beïnvloed door de gelijktijdige toediening van BindRen (bij 6-9 g/dag). BindRen verlaagde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 16% en C_{max} met 17%, en de C_{max} van enalapril met 27%.

Als gevolg van het hoge *in-vitro*-bindingsvermogen tussen BindRen en levothyroxine, is een meer nauwgezette monitoring van de hoeveelheid schildklierstimulerend hormoon (TSH) aanbevolen bij patiënten die BindRen en levothyroxine krijgen.

Er zijn geen *in-vivo*-gegevens beschikbaar over de mogelijke interactie van BindRen op de absorptie van de immunosuppressieve geneesmiddelen mycofenolaatmofetil, ciclosporine of tacrolimus. Er zijn echter afgenomen bloedspiegels waargenomen voor geneesmiddelen met een soortgelijk werkingsmechanisme als dat van BindRen. Er moet voorzichtigheid worden betracht wanneer BindRen wordt voorgeschreven aan patiënten die worden behandeld met immunosuppressieve geneesmiddelen.

Patiënten met epileptische aanvallen werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken naar BindRen. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer BindRen wordt voorgeschreven aan patiënten die ook anti-epileptica gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

BindRen wordt niet geabsorbeerd en is niet systemisch beschikbaar. Er worden dus geen directe effecten van BindRen verwacht. Er zijn echter andere effecten van BindRen die van invloed kunnen zijn op vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven of op de vruchtbaarheid, zie rubriek 4.4 en 4.5.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van colestilan bij zwangere vrouwen.

Patiënten die zwanger worden en voor wie door middel van een risico/baten-analyse wordt vastgesteld dat de behandeling met BindRen kan worden voortgezet, kunnen vitaminesupplementen nodig hebben, zie rubriek 4.4.

Borstvoeding

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van colestilan beschikbaar bij vrouwen die borstvoeding geven.

Patiënten die borstvoeding geven en voor wie door middel van een risico/baten-analyse wordt vastgesteld dat de behandeling met BindRen kan worden voortgezet, kunnen vitaminesupplementen nodig hebben, zie rubriek 4.4.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar om de mogelijke invloed van BindRen op de vruchtbaarheid te beoordelen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

BindRen heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidspopulatie werd verkregen uit klinische onderzoeken in fase II en III waarin 1410 patiënten met CKD stadium 5 die dialyse ondergingen, gedurende maximaal één jaar werden behandeld met BindRen. De patiënten kregen doses tot 15 g per dag, verdeeld over drie gelijke doses van 5 g.

Ongeveer 30% van de patiënten kreeg ten minste één bijwerking. De ernstigste bijwerkingen waren maag-darmbloedingen (soms) en constipatie (vaak). De vaakst voorkomende bijwerkingen waren misselijkheid, dyspepsie en braken (alle vaak voorkomend). De frequentie van bijwerkingen werd hoger naarmate de dosis hoger werd.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties zijn gedefinieerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: Gastro-enteritis

Endocriene aandoeningen

Soms: Hyperparathyreoïdie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Hypocalciëmie, verminderde eetlust

Soms: Folaatdeficiëntie, hypertriglyceridemie, polydipsie

Zelden: Vitamine K-deficiëntie, calcifylaxie, verstoorde elektrolytenbalans, vochtophoping

Psychische stoornissen

Soms: Slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: Tremor, duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie

Hartaandoeningen

Zelden: Coronaire hartziekte

Bloedvataandoeningen

Soms: Hematoom, hypotensie

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: Constipatie, buikpijn, braken, abdominale zwelling, misselijkheid, gastritis, dyspepsie, diarree, winderigheid, buikklachten

Soms: Maag-darmbloeding, oesofagitis, fecaloom, dysfagie, veranderingen in stoelgang, droge mond

Zelden: Darmobstructie*

Lever- en galaandoeningen

Soms: Verhoging van de leverenzymen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Urticaria, huiduitslag, pruritus, droge huid

Zelden: Allergische dermatitis, psoriasis guttata

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Spierkrampen, musculoskeletale pijn, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Asthenie

*Eén enkel geval met dodelijke afloop

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

BindRen werd in doses tot 15 g/dag gedurende maximaal één heel jaar toegediend bij dialysepatiënten zonder gevallen van overdosering. De mogelijke risico's van overdosering zijn onder andere bijwerkingen en verergering van bijwerkingen die zijn vermeld in rubriek 4.8.

Er zijn geen antidota voor BindRen bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: **nog niet toegewezen**. ATC-code: **nog niet toegewezen**

BindRen bevat colestilan. Colestilan is een niet-absorbeerbare, calciumvrije, metaalvrije, fosfaatbindende polymeer. De bindingsplaatsen worden gedeeltelijk geprotoneerd in de maag en interageren door ionbinding en waterstofbruggen met zowel fosfaatanionen in de voeding als galzuur in het duodenum. Door zich in het spijsverteringskanaal te binden aan fosfaat in de voeding verlaagt colestilan het fosfaatgehalte in serum. Colestilan bindt zich ook aan galzuur, waardoor het LDL-cholesterolgehalte in serum wordt verlaagd. Als gevolg van verandering in de hoeveelheid galzuur in het maag-darmkanaal werd ook een lager bloedsuikergehalte in het serum waargenomen. Colestilan kan zich ook binden aan urinezuur in het maag-darmkanaal.

Om de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met CKD stadium 5 die dialyse ondergaan te onderzoeken, zijn er drie fase III-onderzoeken en twee langdurige follow-uponderzoeken uitgevoerd in deze populatie.

Fosforgehalte in serum

Onderzoek met vaste dosis:

In een dubbelblind vaste-dosisonderzoek over 12 weken met vijf colestilan-groepen (3, 6, 9, 12 en 15 g/dag) en een placebogroep, werd aangetoond dat colestilan bij een dosis van 6 g/dag en meer tot een dosisafhankelijke afname van het fosforgehalte in serum leidde. De afname van het kleinste-kwadratengemiddelde van de baseline tot week 12, vergeleken met placebo, was 0,16, 0,21, 0,19 en 0,37 mmol/l bij respectievelijk 6, 9, 12 en 15 g/dag.

Onderzoek met flexibele dosis:

Er zijn twee soortgelijke, open-label, flexibele-dosisonderzoeken over 12 weken, gevolgd door een 4-weekse dubbelblinde terugtrekkingsperiode (vergeleken met placebo) uitgevoerd. In het eerste onderzoek was het gemiddelde fosforgehalte in serum 2,33 mmol/l bij de baseline en 1,96 mmol/l in week 12 (gemiddelde afname met 0,36 mmol/l) bij een gemiddelde dagelijkse dosis colestilan van 11,5 g. In het tweede onderzoek was het gemiddelde fosforgehalte in serum 2,44 mmol/l bij de baseline en 1,94 mmol/l in week 12 (gemiddelde afname met 0,50 mmol/l) bij een gemiddelde dagelijkse dosis colestilan van 13,1 g. Het percentage responders (ofwel een daling van het serumfosfor $\leq 1,78$ mmol/l en/of een daling ten opzichte van de baseline $\geq 0,3$ mmol/l) bedroeg respectievelijk 50,4 % en 43,8 % in de twee onderzoeken (placebo respectievelijk 30,8 % en 26,3 %).

Langetermijnonderzoeken:

In twee langdurige, open-label, flexibele-dosisonderzoeken werd aangetoond dat de verlaging van het fosforgehalte in serum tot één jaar werd aangehouden. Na één jaar was het gemiddelde fosforgehalte in serum 1,89 mmol/l: een significante verlaging ten opzichte van de baseline met 0,39 mmol/l. Het

percentage responders (fosforgehalte < 1,78 mmol/l) was 44%. Het merendeel van de patiënten in de langetermijnonderzoeken kreeg 12 of 15 g colestilan per dag.

Calciumgehalte in serum

Colestilan vertoonde in klinische onderzoeken geen effect op het calciumniveau in serum, gemeten over een periode van maximaal één jaar.

Calcium-fosforproduct in serum

Het calcium-fosforproduct in week 12 was met ten minste 0,48 mmol²/l² gereduceerd vergeleken met placebo bij doses ≥ 9 g/dag in het vaste-dosisonderzoek en met 1,05 en 0,86 mmol²/l² in week 12 in twee flexibele-dosisonderzoeken. Colestilan reduceerde het calcium-fosforproduct met 0,90 mmol²/l² na één jaar.

Bijschildklierhormoon (PTH)-gehalte in serum

In de meeste klinische onderzoeken zorgde colestilan voor een verlaging van het PTH-gehalte in serum vergeleken met de baseline, en was statistisch significant ten opzichte van placebo.

Cholesterolgehalte in serum

Colestilan zorgde in onderzoek met vaste doses voor een significante daling van het LDL-gehalte in serum van 17,8, 25,6, 29,4, 34,8 en 33,4% bij respectievelijk 3, 6, 9, 12 en 15 g/dag in week 12, vergeleken met placebo. Colestilan zorgde ook voor significante dalingen ten opzichte van baseline met 35,3 en 30,1% in week 12 in twee onderzoeken met flexibele doses, en met 25,8% na één jaar in langetermijnonderzoeken. De dalingen van het gehalte aan LDL-cholesterol weerspiegelen zich ook in een significante daling van het totale cholesterol.

Geglyceerde hemoglobine (A1c)-gehalte in serum

Bij proefpersonen met een baseline-HbA1c $\geq 7,0\%$ zorgde colestilan voor een afname met 0,36 tot 1,38% in week 12 in het vaste-dosisonderzoek, en met 0,94 en 0,91% in week 12 in de twee onderzoeken met flexibele doses. Na één jaar behandeling werd een afname in HbA1c van 1,12% waargenomen.

Urinezuurgehalte in serum

Colestilan stond ook in verband met een dosisafhankelijke afname van het urinezuurgehalte in serum, met een gemiddelde afname na één jaar behandeling van 43 μ mol/l.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

BindRen wordt niet geabsorbeerd in het maag-darmkanaal van gezonde vrijwilligers na orale toediening van met ¹⁴C radiogemerkt colestilan.

De resultaten van *in-vitro*-onderzoek wijzen erop dat geneesmiddelen met anionische en/of lipofiele kenmerken een groter vermogen hebben om zich te binden aan BindRen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een direct speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Onderzoeken naar reproductietoxiciteit zijn echter niet uitgevoerd bij hogere doses dan 2,5 maal de klinische dosis voor mensen en de mogelijke effecten op de reproductiviteit met betrekking tot stolling en bloeding zijn niet beoordeeld.

Bloeding en verhoogde stollingsparameters (PT en aPTT) kwamen voor bij ratten na herhaalde toediening. Deze werden beschouwd als het resultaat van een vitamine K-deficiëntie als gevolg van een daling van de geabsorbeerde hoeveelheid vetoplosbare vitamines (zie rubriek 4.4).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van de tablet

Gezuiverd water
Hydroxypropylcellulose
Colloïdaal watervrij silica
Gehydrogeneerde ricinusolie

Filmomhulling

Hypromellose
Aziijnzuuresters van mono- en diglyceriden van vetzuren
Polysorbaat 80

Inkt

Schellak
Indigotine (E132)
Carnaubawas

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur.
De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

HDPE-fles (polyetheen met een hoge dichtheid) met een dop van polypropreen en een inductie-verzegeling.

Aluminium/polychlorotrifluoretheen/PVC blisterverpakking.

Verpakkingsgrootten 45, 99, 198, 270 of 297 tabletten per doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69 Old Broad Street
Londen
EC2M 1QS
Verenigd Koninkrijk

Tel: +44 (0)207 065 5000

Fax: +44 (0)207 065 5050

E-mail: info@mt-pharma-eu.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/804/001-010

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 januari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BindRen 2 g, granulaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet bevat 2 g colestilan.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat.

Wit, cilindrisch, filmomhuld granulaat, elke korrel is ongeveer 3,5 mm lang en heeft een diameter van 3 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BindRen is geïndiceerd voor de behandeling van hyperfosfatemie bij volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI) stadium 5, die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis is 6-9 g per dag (2-3 g driemaal daags).

Patiënten die eerder andere fosfaatbinders hebben gebruikt en die zijn overgestapt op BindRen dienen met 6-9 g per dag te beginnen (2-3 g driemaal daags).

Dosistitratie

Het fosforgehalte in serum dient te worden gecontroleerd. Indien er geen aanvaardbaar fosforgehalte in serum wordt bereikt, kan de dosis met 3 g per dag (1 g driemaal daags) worden verhoogd met 2-3 wekelijkse intervallen. De maximale dagelijkse dosis BindRen die tijdens klinisch onderzoek werd getest, was 15 g per dag (5 g driemaal daags).

Speciale patiëntengroepen

Geriatrische patiënten

Er is slechts zeer beperkte klinische onderzoekservaring bij patiënten boven de 75 jaar.

Nierfunctiestoornis

BindRen is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI) stadium 5, die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van BindRen bij predialysepatiënten.

Ernstige leverfunctiestoornis

Patiënten met ernstige leverfunctiestoornis werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. Daarom wordt het gebruik van BindRen niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.4). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BindRen bij kinderen en jongeren in de leeftijd onder 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

BindRen is bestemd voor oraal gebruik. Het granulaat dient als één dosis uit het sachet in zijn geheel te worden ingenomen. De dagelijkse dosering BindRen-granulaat dient in drie gelijke doses te worden verdeeld en samen met, of meteen na een maaltijd te worden ingenomen met genoeg water om het granulaat door te slikken. De verdeling van de dagelijkse dosering kan na advies van een arts worden aangepast, afhankelijk van de hoeveelheid fosfaat in de voeding. Patiënten dienen te worden gestimuleerd om het voorgeschreven fosfaatarme dieet te blijven volgen. Behandeling van hoge fosfaatgehalten is normaal gesproken langdurig.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Darmobstructie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de veiligheid en werkzaamheid van BindRen bij patiënten met:

- dysfagie of slikstoornissen
- ernstige maag-darmstelselaandoeningen, zoals chronische of ernstige constipatie, intestinale stenose, darmdivertikel, ontsteking van het sigmoïd, maag-darmzweren of recente zware maag-darmoperatie
- obstructie van het galkanaal
- ernstige leverfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.2)
- epileptische aanvallen
- recente voorgeschiedenis van buikvliesontsteking bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan
- serumalbumine < 30 g/l.

Daarom wordt het gebruik van BindRen niet aanbevolen bij patiënten met deze aandoeningen of stoornissen.

Hyperparathyreoïdie

BindRen als monobehandeling is niet geïndiceerd voor de behandeling van hyperparathyreoïdie.

Darmobstructie en ileus/subileus

In zeer zeldzame gevallen werd er darmobstructie en ileus/subileus waargenomen bij patiënten die werden behandeld met BindRen. Constipatie kan een voorafgaand symptoom zijn. Patiënten met constipatie dienen tijdens de behandeling met BindRen nauwgezet te worden gemonitord. Bij patiënten die ernstige constipatie of andere ernstige symptomen met betrekking tot het maag-darmstelsel krijgen, moet mogelijk een alternatieve behandeling worden overwogen.

Maag-darmbloeding

Er moet voorzichtigheid worden betracht bij de behandeling van patiënten met aandoeningen die predisponeren voor maag-darmbloeding, zoals recente voorgeschiedenis van maag-darmbloeding, maag-darmzweren, gastritis, diverticulose, colitis en hemorroiden.

Hypocalciëmie/hypercalciëmie

Patiënten met nierfunctiestoornis kunnen hypercalciëmie of hypercalciëmie ontwikkelen. BindRen bevat geen calcium en heeft geen effect op het calciumgehalte in serum bij behandeling tot één jaar. Het calciumgehalte in serum dient te worden gemonitord zoals bij normale controles van dialysepatiënten. In geval van hypocalciëmie dient elementair calcium als supplement te worden gegeven.

Vetoplosbare vitamines

BindRen leidde niet tot een klinisch relevante afname in absorptie van vitamine A, D, E of K tijdens klinische onderzoeken die tot één jaar duurden. Er dient echter voorzichtigheid te worden betracht bij behandeling van patiënten die vatbaar zijn voor deficiëntie van vitamine K of vetoplosbare vitamines, zoals patiënten met een malabsorptiesyndroom en patiënten die worden behandeld met coumarine-anticoagulantia (bijv. warfarine). Het is aanbevolen om bij deze patiënten de gehalten van vitamine A, D en E in het bloed te monitoren of de vitamine K-status te beoordelen door middel van meting van stollingsparameters. De vitamines moeten zo nodig als supplement worden gegeven.

Folaatdeficiëntie

BindRen leidde tijdens klinische onderzoeken die tot één jaar duurden, niet tot een klinisch relevante afname in absorptie van folaat. De absorptie van folaat in de darmen kan echter verslechteren tijdens langdurige behandeling met BindRen. Het monitoren van de folaatstatus in serum en het geven van foliumzuur als supplement moet bij deze patiënten worden overwogen.

Hypothyreoïdie

Wanneer gelijktijdig met BindRen ook levothyroxine wordt toegediend is zorgvuldige controle van patiënten met hypothyreoïdie aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Systemische ionenbalans

BindRen bindt fosfaat en galzuur, waarbij chloride wordt afgegeven dat beschikbaar wordt voor systemische absorptie. Veranderingen in de systemische ionenbalans met een verhoging van de hoeveelheid chloride en afname van de hoeveelheid bicarbonaat zijn daarom mogelijk. BindRen heeft echter niet geleid tot een klinisch relevante verandering in chloride en bicarbonaat bij een behandeling van tot één jaar lang.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

BindRen wordt niet in het maag-darmkanaal geabsorbeerd, maar kan de biologische beschikbaarheid of absorptiesnelheid van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Bovendien werd er door veranderingen in de enterohepatische kringloop een verminderde biologische beschikbaarheid gemeld van andere geneesmiddelen met een soortgelijk werkingsmechanisme als dat van BindRen, bijvoorbeeld steroïde hormonen die de effectiviteit van orale anticonceptiemiddelen kunnen verlagen. Wanneer een geneesmiddel wordt gebruikt waarbij een afname van biologische beschikbaarheid een klinisch relevant effect kan hebben op de veiligheid of werkzaamheid, dient het geneesmiddel ten minste 1 uur voor, of 3 uur na inname van BindRen te worden toegediend. Bij gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster dienen de geneesmiddelconcentraties of bijwerkingen nauwgezet te worden gecontroleerd, zowel na initiatie of dosiswijziging van BindRen als van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel.

Er zijn onderzoeken naar interacties uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers. De doses bij deze interactieonderzoeken waren niet hoger dan 9 g per dag en wezenlijke interacties kunnen niet worden uitgesloten bij hogere doses BindRen.

Interactieonderzoeken met enkelvoudige doses toonden aan dat de biologische beschikbaarheid van ciprofloxacin, warfarine en enalapril niet werden beïnvloed door de gelijktijdige toediening van BindRen (bij 6-9 g/dag). BindRen verlaagde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 16% en C_{max} met 17%, en de C_{max} van enalapril met 27%.

Als gevolg van het hoge *in-vitro*-bindingsvermogen tussen BindRen en levothyroxine, is een meer nauwgezette monitoring van de hoeveelheid schildklierstimulerend hormoon (TSH) aanbevolen bij patiënten die BindRen en levothyroxine krijgen.

Er zijn geen *in-vivo*-gegevens beschikbaar over de mogelijke interactie van BindRen op de absorptie van de immunosuppressieve geneesmiddelen mycofenolaatmofetil, ciclosporine of tacrolimus. Er zijn echter afgenomen bloedspiegels waargenomen voor geneesmiddelen met een soortgelijk werkingsmechanisme als dat van BindRen. Er moet voorzichtigheid worden betracht wanneer BindRen wordt voorgeschreven aan patiënten die worden behandeld met immunosuppressieve geneesmiddelen.

Patiënten met epileptische aanvallen werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken naar BindRen. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer BindRen wordt voorgeschreven aan patiënten die ook anti-epileptica gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

BindRen wordt niet geabsorbeerd en is niet systemisch beschikbaar. Er worden dus geen directe effecten van BindRen verwacht. Er zijn echter andere effecten van BindRen die van invloed kunnen zijn op vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven of op de vruchtbaarheid, zie rubriek 4.4 en 4.5.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van colestilan bij zwangere vrouwen.

Patiënten die zwanger worden en voor wie door middel van een risico/baten-analyse wordt vastgesteld dat de behandeling met BindRen kan worden voortgezet, kunnen vitaminesupplementen nodig hebben, zie rubriek 4.4.

Borstvoeding

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van colestilan beschikbaar bij vrouwen die borstvoeding geven.

Patiënten die borstvoeding geven en voor wie door middel van een risico/baten-analyse wordt vastgesteld dat de behandeling met BindRen kan worden voortgezet, kunnen vitaminesupplementen nodig hebben, zie rubriek 4.4.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar om de mogelijke invloed van BindRen op de vruchtbaarheid te beoordelen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

BindRen heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidspopulatie werd verkregen uit klinische onderzoeken in fase II en III waarin 1410 patiënten met CKD stadium 5 die dialyse ondergingen, gedurende maximaal één jaar werden behandeld met BindRen. De patiënten kregen doses tot 15 g per dag, verdeeld over drie gelijke doses van 5 g.

Ongeveer 30% van de patiënten kreeg ten minste één bijwerking. De ernstigste bijwerkingen waren maag-darmbloedingen (soms) en constipatie (vaak). De vaakst voorkomende bijwerkingen waren misselijkheid, dyspepsie en braken (alle vaak voorkomend). De frequentie van bijwerkingen werd hoger naarmate de dosis hoger werd.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties zijn gedefinieerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: Gastro-enteritis

Endocriene aandoeningen

Soms: Hyperparathyreoïdie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Hypocalciëmie, verminderde eetlust

Soms: Folaatdeficiëntie, hypertriglyceridemie, polydipsie

Zelden: Vitamine K-deficiëntie, calcifylaxie, verstoorde elektrolytenbalans, vochtophoping

Psychische stoornissen

Soms: Slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: Tremor, duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie

Hartaandoeningen

Zelden: Coronaire hartziekte

Bloedvataandoeningen

Soms: Hematoom, hypotensie

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: Constipatie, buikpijn, braken, abdominale zwelling, misselijkheid, gastritis, dyspepsie, diarree, winderigheid, buikklachten

Soms: Maag-darmbloeding, oesofagitis, fecaloom, dysfagie, veranderingen in stoelgang, droge mond

Zelden: Darmobstructie*

Lever- en galaandoeningen

Soms: Verhoging van de leverenzymen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Urticaria, huiduitslag, pruritus, droge huid

Zelden: Allergische dermatitis, psoriasis guttata

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Spierkrampen, musculoskeletale pijn, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Asthenie

*Eén enkel geval met dodelijke afloop

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

BindRen werd in doses tot 15 g/dag gedurende maximaal één heel jaar toegediend bij dialysepatiënten zonder gevallen van overdosering. De mogelijke risico's van overdosering zijn onder andere bijwerkingen en verergering van bijwerkingen die zijn vermeld in rubriek 4.8.

Er zijn geen antidota voor BindRen bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: **nog niet toegewezen**. ATC-code: **nog niet toegewezen**

BindRen bevat colestilan. Colestilan is een niet-absorbeerbare, calciumvrije, metaalvrije, fosfaatbindende polymeer. De bindingsplaatsen worden gedeeltelijk geprotoneerd in de maag en interageren door ionbinding en waterstofbruggen met zowel fosfaatanionen in de voeding als galzuur in het duodenum. Door zich in het spijsverteringskanaal te binden aan fosfaat in de voeding verlaagt colestilan het fosfaatgehalte in serum. Colestilan bindt zich ook aan galzuur, waardoor het LDL-cholesterolgehalte in serum wordt verlaagd. Als gevolg van verandering in de hoeveelheid galzuur in het maag-darmkanaal werd ook een lager bloedsuikergehalte in het serum waargenomen. Colestilan kan zich ook binden aan urinezuur in het maag-darmkanaal.

Om de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met CKD stadium 5 die dialyse ondergaan te onderzoeken, zijn er drie fase III-onderzoeken en twee langdurige follow-uponderzoeken uitgevoerd in deze populatie.

Fosforgehalte in serum

Onderzoek met vaste dosis:

In een dubbelblind vaste-dosisonderzoek over 12 weken met vijf colestilan-groepen (3, 6, 9, 12 en 15 g/dag) en een placebogroep, werd aangetoond dat colestilan bij een dosis van 6 g/dag en meer tot een dosisafhankelijke afname van het fosforgehalte in serum leidde. De afname van het kleinste-kwadratengemiddelde van de baseline tot week 12, vergeleken met placebo, was 0,16, 0,21, 0,19 en 0,37 mmol/l bij respectievelijk 6, 9, 12 en 15 g/dag.

Onderzoek met flexibele dosis:

Er zijn twee soortgelijke, open-label, flexibele-dosisonderzoeken over 12 weken, gevolgd door een 4-weekse dubbelblinde terugtrekkingsperiode (vergeleken met placebo) uitgevoerd. In het eerste onderzoek was het gemiddelde fosforgehalte in serum 2,33 mmol/l bij de baseline en 1,96 mmol/l in week 12 (gemiddelde afname met 0,36 mmol/l) bij een gemiddelde dagelijkse dosis colestilan van 11,5 g. In het tweede onderzoek was het gemiddelde fosforgehalte in serum 2,44 mmol/l bij de baseline en 1,94 mmol/l in week 12 (gemiddelde afname met 0,50 mmol/l) bij een gemiddelde dagelijkse dosis colestilan van 13,1 g. Het percentage responders (ofwel een daling van het serumfosfor $\leq 1,78$ mmol/l en/of een daling ten opzichte van de baseline $\geq 0,3$ mmol/l) bedroeg respectievelijk 50,4 % en 43,8 % in de twee onderzoeken (placebo respectievelijk 30,8 % en 26,3 %).

Langetermijnonderzoeken:

In twee langdurige, open-label, flexibele-dosisonderzoeken werd aangetoond dat de verlaging van het fosforgehalte in serum tot één jaar werd aangehouden. Na één jaar was het gemiddelde fosforgehalte in serum 1,89 mmol/l: een significante verlaging ten opzichte van de baseline met 0,39 mmol/l. Het

percentage responders (fosforgehalte < 1,78 mmol/l) was 44%. Het merendeel van de patiënten in de langetermijnonderzoeken kreeg 12 of 15 g colestilan per dag.

Calciumgehalte in serum

Colestilan vertoonde in klinische onderzoeken geen effect op het calciumniveau in serum, gemeten over een periode van maximaal één jaar.

Calcium-fosforproduct in serum

Het calcium-fosforproduct in week 12 was met ten minste 0,48 mmol²/l² gereduceerd vergeleken met placebo bij doses ≥ 9 g/dag in het vaste-dosisonderzoek en met 1,05 en 0,86 mmol²/l² in week 12 in twee flexibele-dosisonderzoeken. Colestilan reduceerde het calcium-fosforproduct met 0,90 mmol²/l² na één jaar.

Bijschildklierhormoon (PTH)-gehalte in serum

In de meeste klinische onderzoeken zorgde colestilan voor een verlaging van het PTH-gehalte in serum vergeleken met de baseline, en was statistisch significant ten opzichte van placebo.

Cholesterolgehalte in serum

Colestilan zorgde in onderzoek met vaste doses voor een significante daling van het LDL-gehalte in serum van 17,8, 25,6, 29,4, 34,8 en 33,4% bij respectievelijk 3, 6, 9, 12 en 15 g/dag in week 12, vergeleken met placebo. Colestilan zorgde ook voor significante dalingen ten opzichte van baseline met 35,3 en 30,1% in week 12 in twee onderzoeken met flexibele doses, en met 25,8% na één jaar in langetermijnonderzoeken. De dalingen van het gehalte aan LDL-cholesterol weerspiegelen zich ook in een significante daling van het totale cholesterol.

Geglyceerde hemoglobine (A1c)-gehalte in serum

Bij proefpersonen met een baseline-HbA1c ≥ 7,0% zorgde colestilan voor een afname met 0,36 tot 1,38% in week 12 in het vaste-dosisonderzoek, en met 0,94 en 0,91% in week 12 in de twee onderzoeken met flexibele doses. Na één jaar behandeling werd een afname in HbA1c van 1,12% waargenomen.

Urinezuurgehalte in serum

Colestilan stond ook in verband met een dosisafhankelijke afname van het urinezuurgehalte in serum, met een gemiddelde afname na één jaar behandeling van 43 µmol/l.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

BindRen wordt niet geabsorbeerd in het maag-darmkanaal van gezonde vrijwilligers na orale toediening van met ¹⁴C radiogemerkt colestilan.

De resultaten van *in-vitro*-onderzoek wijzen erop dat geneesmiddelen met anionische en/of lipofiele kenmerken een groter vermogen hebben om zich te binden aan BindRen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een direct speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Onderzoeken naar reproductietoxiciteit zijn echter niet uitgevoerd bij hogere doses dan 2,5 maal de klinische dosis voor mensen en de mogelijke effecten op de reproductiviteit met betrekking tot stolling en bloeding zijn niet beoordeeld.

Bloeding en verhoogde stollingsparameters (PT en aPTT) kwamen voor bij ratten na herhaalde toediening. Deze werden beschouwd als het resultaat van een vitamine K-deficiëntie als gevolg van een daling van de geabsorbeerde hoeveelheid vetoplosbare vitamines (zie rubriek 4.4).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van het granulaat

Gezuiverd water
Hydroxypropylcellulose
Colloïdaal watervrij silica
Gehydrogeneerde ricinusolie

Filmomhulling

Ethylcellulose
Hypromellose
Macrogol 8000
Triethylcitraat
Titaandioxide
Talk
Cetylalcohol
Natriumdodecylsulfaat
Gehydrogeneerde ricinusolie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachets uit folielaminaat
(polyetheentereftalaat/polyetheen/aluminiumfolie/polyetheen/polyvinylideenchloride).
Elk sachet bevat 2 g granulaat.

Verpakkingsgrootten:
30, 60 of 90 sachets per doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69 Old Broad Street
Londen
EC2M 1QS
Verenigd Koninkrijk

Tel: +44 (0)207 065 5000

Fax: +44 (0)207 065 5050

E-mail: info@mt-pharma-eu.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/804/011-013

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 januari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BindRen 3 g, granulaat

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elk sachet bevat 3 g colestilan.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Granulaat.

Wit, cilindrisch, filmomhuld granulaat, elke korrel is ongeveer 3,5 mm lang en heeft een diameter van 3 mm.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BindRen is geïndiceerd voor de behandeling van hyperfosfatemie bij volwassen patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI) stadium 5, die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De aanbevolen aanvangsdosis is 6-9 g per dag (2-3 g driemaal daags).

Patiënten die eerder andere fosfaatbinders hebben gebruikt en die zijn overgestapt op BindRen dienen met 6-9 g per dag te beginnen (2-3 g driemaal daags).

Dosistitratie

Het fosforgehalte in serum dient te worden gecontroleerd. Indien er geen aanvaardbaar fosforgehalte in serum wordt bereikt, kan de dosis met 3 g per dag (1 g driemaal daags) worden verhoogd met 2-3 wekelijkse intervallen. De maximale dagelijkse dosis BindRen die tijdens klinisch onderzoek werd getest, was 15 g per dag (5 g driemaal daags).

Speciale patiëntengroepen

Geriatrische patiënten

Er is slechts zeer beperkte klinische onderzoekservaring bij patiënten boven de 75 jaar.

Nierfunctiestoornis

BindRen is geïndiceerd voor gebruik bij patiënten met chronische nierinsufficiëntie (CNI) stadium 5, die hemodialyse of peritoneale dialyse ondergaan. Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van BindRen bij predialysepatiënten.

Ernstige leverfunctiestoornis

Patiënten met ernstige leverfunctiestoornis werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken. Daarom wordt het gebruik van BindRen niet aanbevolen bij patiënten met ernstige leverfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.4). Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BindRen bij kinderen en jongeren in de leeftijd onder 18 jaar zijn nog niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

BindRen is bestemd voor oraal gebruik. Het granulaat dient als één dosis uit het sachet in zijn geheel te worden ingenomen. De dagelijkse dosering BindRen-granulaat dient in drie gelijke doses te worden verdeeld en samen met, of meteen na een maaltijd te worden ingenomen met genoeg water om het granulaat door te slikken. De verdeling van de dagelijkse dosering kan na advies van een arts worden aangepast, afhankelijk van de hoeveelheid fosfaat in de voeding. Patiënten dienen te worden gestimuleerd om het voorgeschreven fosfaatarme dieet te blijven volgen. Behandeling van hoge fosfaatgehalten is normaal gesproken langdurig.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Darmobstructie.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de veiligheid en werkzaamheid van BindRen bij patiënten met:

- dysfagie of slikstoornissen
- ernstige maag-darmstelselaandoeningen, zoals chronische of ernstige constipatie, intestinale stenose, darmdivertikel, ontsteking van het sigmoïd, maag-darmzweren of recente zware maag-darmoperatie
- obstructie van het galkanaal
- ernstige leverfunctiestoornis (zie ook rubriek 4.2)
- epileptische aanvallen
- recente voorgeschiedenis van buikvliesontsteking bij patiënten die peritoneale dialyse ondergaan
- serumalbumine < 30 g/l.

Daarom wordt het gebruik van BindRen niet aanbevolen bij patiënten met deze aandoeningen of stoornissen.

Hyperparathyreoïdie

BindRen als monobehandeling is niet geïndiceerd voor de behandeling van hyperparathyreoïdie.

Darmobstructie en ileus/subileus

In zeer zeldzame gevallen werd er darmobstructie en ileus/subileus waargenomen bij patiënten die werden behandeld met BindRen. Constipatie kan een voorafgaand symptoom zijn. Patiënten met constipatie dienen tijdens de behandeling met BindRen nauwgezet te worden gemonitord. Bij patiënten die ernstige constipatie of andere ernstige symptomen met betrekking tot het maag-darmstelsel krijgen, moet mogelijk een alternatieve behandeling worden overwogen.

Maag-darmbloeding

Er moet voorzichtigheid worden betracht bij de behandeling van patiënten met aandoeningen die predisponeren voor maag-darmbloeding, zoals recente voorgeschiedenis van maag-darmbloeding, maag-darmzweren, gastritis, diverticulose, colitis en hemorroiden.

Hypocalciëmie/hypercalciëmie

Patiënten met nierfunctiestoornis kunnen hypercalciëmie of hypercalciëmie ontwikkelen. BindRen bevat geen calcium en heeft geen effect op het calciumgehalte in serum bij behandeling tot één jaar. Het calciumgehalte in serum dient te worden gemonitord zoals bij normale controles van dialysepatiënten. In geval van hypocalciëmie dient elementair calcium als supplement te worden gegeven.

Vetoplosbare vitamines

BindRen leidde niet tot een klinisch relevante afname in absorptie van vitamine A, D, E of K tijdens klinische onderzoeken die tot één jaar duurden. Er dient echter voorzichtigheid te worden betracht bij behandeling van patiënten die vatbaar zijn voor deficiëntie van vitamine K of vetoplosbare vitamines, zoals patiënten met een malabsorptiesyndroom en patiënten die worden behandeld met coumarine-anticoagulantia (bijv. warfarine). Het is aanbevolen om bij deze patiënten de gehalten van vitamine A, D en E in het bloed te monitoren of de vitamine K-status te beoordelen door middel van meting van stollingsparameters. De vitamines moeten zo nodig als supplement worden gegeven.

Folaatdeficiëntie

BindRen leidde tijdens klinische onderzoeken die tot één jaar duurden, niet tot een klinisch relevante afname in absorptie van folaat. De absorptie van folaat in de darmen kan echter verslechteren tijdens langdurige behandeling met BindRen. Het monitoren van de folaatstatus in serum en het geven van foliumzuur als supplement moet bij deze patiënten worden overwogen.

Hypothyreoïdie

Wanneer gelijktijdig met BindRen ook levothyroxine wordt toegediend is zorgvuldige controle van patiënten met hypothyreoïdie aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Systemische ionenbalans

BindRen bindt fosfaat en galzuur, waarbij chloride wordt afgegeven dat beschikbaar wordt voor systemische absorptie. Veranderingen in de systemische ionenbalans met een verhoging van de hoeveelheid chloride en afname van de hoeveelheid bicarbonaat zijn daarom mogelijk. BindRen heeft echter niet geleid tot een klinisch relevante verandering in chloride en bicarbonaat bij een behandeling van tot één jaar lang.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

BindRen wordt niet in het maag-darmkanaal geabsorbeerd, maar kan de biologische beschikbaarheid of absorptiesnelheid van andere geneesmiddelen beïnvloeden. Bovendien werd er door veranderingen in de enterohepatische kringloop een verminderde biologische beschikbaarheid gemeld van andere geneesmiddelen met een soortgelijk werkingsmechanisme als dat van BindRen, bijvoorbeeld steroïde hormonen die de effectiviteit van orale anticonceptiemiddelen kunnen verlagen. Wanneer een geneesmiddel wordt gebruikt waarbij een afname van biologische beschikbaarheid een klinisch relevant effect kan hebben op de veiligheid of werkzaamheid, dient het geneesmiddel ten minste 1 uur voor, of 3 uur na inname van BindRen te worden toegediend. Bij gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen met een smal therapeutisch venster dienen de geneesmiddelconcentraties of bijwerkingen nauwgezet te worden gecontroleerd, zowel na initiatie of dosiswijziging van BindRen als van het gelijktijdig toegediende geneesmiddel.

Er zijn onderzoeken naar interacties uitgevoerd bij gezonde vrijwilligers. De doses bij deze interactieonderzoeken waren niet hoger dan 9 g per dag en wezenlijke interacties kunnen niet worden uitgesloten bij hogere doses BindRen.

Interactieonderzoeken met enkelvoudige doses toonden aan dat de biologische beschikbaarheid van ciprofloxacin, warfarine en enalapril niet werden beïnvloed door de gelijktijdige toediening van BindRen (bij 6-9 g/dag). BindRen verlaagde de biologische beschikbaarheid van digoxine met 16% en C_{max} met 17%, en de C_{max} van enalapril met 27%.

Als gevolg van het hoge *in-vitro*-bindingsvermogen tussen BindRen en levothyroxine, is een meer nauwgezette monitoring van de hoeveelheid schildklierstimulerend hormoon (TSH) aanbevolen bij patiënten die BindRen en levothyroxine krijgen.

Er zijn geen *in-vivo*-gegevens beschikbaar over de mogelijke interactie van BindRen op de absorptie van de immunosuppressieve geneesmiddelen mycofenolaatmofetil, ciclosporine of tacrolimus. Er zijn echter afgenomen bloedspiegels waargenomen voor geneesmiddelen met een soortgelijk werkingsmechanisme als dat van BindRen. Er moet voorzichtigheid worden betracht wanneer BindRen wordt voorgeschreven aan patiënten die worden behandeld met immunosuppressieve geneesmiddelen.

Patiënten met epileptische aanvallen werden uitgesloten van deelname aan klinische onderzoeken naar BindRen. Voorzichtigheid moet worden betracht wanneer BindRen wordt voorgeschreven aan patiënten die ook anti-epileptica gebruiken.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

BindRen wordt niet geabsorbeerd en is niet systemisch beschikbaar. Er worden dus geen directe effecten van BindRen verwacht. Er zijn echter andere effecten van BindRen die van invloed kunnen zijn op vrouwen die zwanger zijn of borstvoeding geven of op de vruchtbaarheid, zie rubriek 4.4 en 4.5.

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van colestilan bij zwangere vrouwen.

Patiënten die zwanger worden en voor wie door middel van een risico/baten-analyse wordt vastgesteld dat de behandeling met BindRen kan worden voortgezet, kunnen vitaminesupplementen nodig hebben, zie rubriek 4.4.

Borstvoeding

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van colestilan beschikbaar bij vrouwen die borstvoeding geven.

Patiënten die borstvoeding geven en voor wie door middel van een risico/baten-analyse wordt vastgesteld dat de behandeling met BindRen kan worden voortgezet, kunnen vitaminesupplementen nodig hebben, zie rubriek 4.4.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar om de mogelijke invloed van BindRen op de vruchtbaarheid te beoordelen.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

BindRen heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De veiligheidspopulatie werd verkregen uit klinische onderzoeken in fase II en III waarin 1410 patiënten met CKD stadium 5 die dialyse ondergingen, gedurende maximaal één jaar werden behandeld met BindRen. De patiënten kregen doses tot 15 g per dag, verdeeld over drie gelijke doses van 5 g.

Ongeveer 30% van de patiënten kreeg ten minste één bijwerking. De ernstigste bijwerkingen waren maag-darmbloedingen (soms) en constipatie (vaak). De vaakst voorkomende bijwerkingen waren misselijkheid, dyspepsie en braken (alle vaak voorkomend). De frequentie van bijwerkingen werd hoger naarmate de dosis hoger werd.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De frequenties zijn gedefinieerd als volgt: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Infecties en parasitaire aandoeningen

Soms: Gastro-enteritis

Endocriene aandoeningen

Soms: Hyperparathyreoïdie

Voedings- en stofwisselingsstoornissen

Vaak: Hypocalciëmie, verminderde eetlust

Soms: Folaatdeficiëntie, hypertriglyceridemie, polydipsie

Zelden: Vitamine K-deficiëntie, calcifylaxie, verstoorde elektrolytenbalans, vochtophoping

Psychische stoornissen

Soms: Slapeloosheid

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: Tremor, duizeligheid, hoofdpijn, dysgeusie

Hartaandoeningen

Zelden: Coronaire hartziekte

Bloedvataandoeningen

Soms: Hematoom, hypotensie

Maag-darmstelselaandoeningen

Vaak: Constipatie, buikpijn, braken, abdominale zwelling, misselijkheid, gastritis, dyspepsie, diarree, winderigheid, buikklachten

Soms: Maag-darmbloeding, oesofagitis, fecaloom, dysfagie, veranderingen in stoelgang, droge mond

Zelden: Darmobstructie*

Lever- en galaandoeningen

Soms: Verhoging van de leverenzymen

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Urticaria, huiduitslag, pruritus, droge huid

Zelden: Allergische dermatitis, psoriasis guttata

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Spierkrampen, musculoskeletale pijn, artralgie, rugpijn, pijn in ledematen

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Asthenie

*Eén enkel geval met dodelijke afloop

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

BindRen werd in doses tot 15 g/dag gedurende maximaal één heel jaar toegediend bij dialysepatiënten zonder gevallen van overdosering. De mogelijke risico's van overdosering zijn onder andere bijwerkingen en verergering van bijwerkingen die zijn vermeld in rubriek 4.8.

Er zijn geen antidota voor BindRen bekend.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: **nog niet toegewezen**. ATC-code: **nog niet toegewezen**

BindRen bevat colestilan. Colestilan is een niet-absorbeerbare, calciumvrije, metaalvrije, fosfaatbindende polymeer. De bindingsplaatsen worden gedeeltelijk geprotoneerd in de maag en interageren door ionbinding en waterstofbruggen met zowel fosfaatanionen in de voeding als galzuur in het duodenum. Door zich in het spijsverteringskanaal te binden aan fosfaat in de voeding verlaagt colestilan het fosfaatgehalte in serum. Colestilan bindt zich ook aan galzuur, waardoor het LDL-cholesterolgehalte in serum wordt verlaagd. Als gevolg van verandering in de hoeveelheid galzuur in het maag-darmkanaal werd ook een lager bloedsuikergehalte in het serum waargenomen. Colestilan kan zich ook binden aan urinezuur in het maag-darmkanaal.

Om de werkzaamheid en veiligheid bij patiënten met CKD stadium 5 die dialyse ondergaan te onderzoeken, zijn er drie fase III-onderzoeken en twee langdurige follow-uponderzoeken uitgevoerd in deze populatie.

Fosforgehalte in serum

Onderzoek met vaste dosis:

In een dubbelblind vaste-dosisonderzoek over 12 weken met vijf colestilan-groepen (3, 6, 9, 12 en 15 g/dag) en een placebogroep, werd aangetoond dat colestilan bij een dosis van 6 g/dag en meer tot een dosisafhankelijke afname van het fosforgehalte in serum leidde. De afname van het kleinste-kwadratengemiddelde van de baseline tot week 12, vergeleken met placebo, was 0,16, 0,21, 0,19 en 0,37 mmol/l bij respectievelijk 6, 9, 12 en 15 g/dag.

Onderzoek met flexibele dosis:

Er zijn twee soortgelijke, open-label, flexibele-dosisonderzoeken over 12 weken, gevolgd door een 4-weekse dubbelblinde terugtrekkingsperiode (vergeleken met placebo) uitgevoerd. In het eerste onderzoek was het gemiddelde fosforgehalte in serum 2,33 mmol/l bij de baseline en 1,96 mmol/l in week 12 (gemiddelde afname met 0,36 mmol/l) bij een gemiddelde dagelijkse dosis colestilan van 11,5 g. In het tweede onderzoek was het gemiddelde fosforgehalte in serum 2,44 mmol/l bij de baseline en 1,94 mmol/l in week 12 (gemiddelde afname met 0,50 mmol/l) bij een gemiddelde dagelijkse dosis colestilan van 13,1 g. Het percentage responders (ofwel een daling van het serumfosfor $\leq 1,78$ mmol/l en/of een daling ten opzichte van de baseline $\geq 0,3$ mmol/l) bedroeg respectievelijk 50,4 % en 43,8 % in de twee onderzoeken (placebo respectievelijk 30,8 % en 26,3 %).

Langetermijnonderzoeken:

In twee langdurige, open-label, flexibele-dosisonderzoeken werd aangetoond dat de verlaging van het fosforgehalte in serum tot één jaar werd aangehouden. Na één jaar was het gemiddelde fosforgehalte in serum 1,89 mmol/l: een significante verlaging ten opzichte van de baseline met 0,39 mmol/l. Het

percentage responders (fosforgehalte < 1,78 mmol/l) was 44%. Het merendeel van de patiënten in de langetermijnonderzoeken kreeg 12 of 15 g colestilan per dag.

Calciumgehalte in serum

Colestilan vertoonde in klinische onderzoeken geen effect op het calciumniveau in serum, gemeten over een periode van maximaal één jaar.

Calcium-fosforproduct in serum

Het calcium-fosforproduct in week 12 was met ten minste 0,48 mmol²/l² gereduceerd vergeleken met placebo bij doses ≥ 9 g/dag in het vaste-dosisonderzoek en met 1,05 en 0,86 mmol²/l² in week 12 in twee flexibele-dosisonderzoeken. Colestilan reduceerde het calcium-fosforproduct met 0,90 mmol²/l² na één jaar.

Bijschildklierhormoon (PTH)-gehalte in serum

In de meeste klinische onderzoeken zorgde colestilan voor een verlaging van het PTH-gehalte in serum vergeleken met de baseline, en was statistisch significant ten opzichte van placebo.

Cholesterolgehalte in serum

Colestilan zorgde in onderzoek met vaste doses voor een significante daling van het LDL-gehalte in serum van 17,8, 25,6, 29,4, 34,8 en 33,4% bij respectievelijk 3, 6, 9, 12 en 15 g/dag in week 12, vergeleken met placebo. Colestilan zorgde ook voor significante dalingen ten opzichte van baseline met 35,3 en 30,1% in week 12 in twee onderzoeken met flexibele doses, en met 25,8% na één jaar in langetermijnonderzoeken. De dalingen van het gehalte aan LDL-cholesterol weerspiegelen zich ook in een significante daling van het totale cholesterol.

Geglyceerde hemoglobine (A1c)-gehalte in serum

Bij proefpersonen met een baseline-HbA1c $\geq 7,0\%$ zorgde colestilan voor een afname met 0,36 tot 1,38% in week 12 in het vaste-dosisonderzoek, en met 0,94 en 0,91% in week 12 in de twee onderzoeken met flexibele doses. Na één jaar behandeling werd een afname in HbA1c van 1,12% waargenomen.

Urinezuurgehalte in serum

Colestilan stond ook in verband met een dosisafhankelijke afname van het urinezuurgehalte in serum, met een gemiddelde afname na één jaar behandeling van 43 μ mol/l.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

BindRen wordt niet geabsorbeerd in het maag-darmkanaal van gezonde vrijwilligers na orale toediening van met ¹⁴C radiogemerkt colestilan.

De resultaten van *in-vitro*-onderzoek wijzen erop dat geneesmiddelen met anionische en/of lipofiele kenmerken een groter vermogen hebben om zich te binden aan BindRen.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een direct speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij enkelvoudige en herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit. Onderzoeken naar reproductietoxiciteit zijn echter niet uitgevoerd bij hogere doses dan 2,5 maal de klinische dosis voor mensen en de mogelijke effecten op de reproductiviteit met betrekking tot stolling en bloeding zijn niet beoordeeld.

Bloeding en verhoogde stollingsparameters (PT en aPTT) kwamen voor bij ratten na herhaalde toediening. Deze werden beschouwd als het resultaat van een vitamine K-deficiëntie als gevolg van een daling van de geabsorbeerde hoeveelheid vetoplosbare vitamines (zie rubriek 4.4).

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Kern van het granulaat

Gezuiverd water
Hydroxypropylcellulose
Colloïdaal watervrij silica
Gehydrogeneerde ricinusolie

Filmomhulling

Ethylcellulose
Hypromellose
Macrogol 8000
Triethylcitraat
Titaandioxide
Talk
Cetylalcohol
Natriumdodecylsulfaat
Gehydrogeneerde ricinusolie

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Sachets uit folielaminaat
(polyetheentereftalaat/polyetheen/aluminiumfolie/polyetheen/polyvinylideenchloride).
Elk sachet bevat 3 g granulaat.

Verpakkingsgrootten:
30, 60 of 90 sachets per doos.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69 Old Broad Street
Londen
EC2M 1QS
Verenigd Koninkrijk

Tel: +44 (0)207 065 5000

Fax: +44 (0)207 065 5050

E-mail: info@mt-pharma-eu.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/804/014-016

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 21 januari 2013

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 12
37081 Göttingen
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel.

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

• Periodieke veiligheidsverslagen (PSUR's)

De vergunninghouder dient het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na de toekenning van de vergunning in. Vervolgens dient de vergunninghouder voor dit geneesmiddel periodieke veiligheidsverslagen in, overeenkomstig de vereisten zoals uiteengezet in de lijst van uniale referentiedata en indieningsfrequenties voor periodieke veiligheidsverslagen (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107 quater, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG. Deze lijst is gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

• Risk Management Plan (RMP-risicobeheerplan)

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-updates.

Een RMP-update wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Mocht het tijdstip van indiening van een periodiek veiligheidsverslag en indiening van de RMP-update samenvallen, dan kunnen beide gelijktijdig worden ingediend.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING VOOR BLISTERS MET FILMOMHULDE TABLETTEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

BindRen 1 g filmomhulde tabletten
colestilan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 1 g colestilan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

45 filmomhulde tabletten
99 filmomhulde tabletten
198 filmomhulde tabletten
270 filmomhulde tabletten
297 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
Londen
EC2M 1QS
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/804/006-010

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

BindRen 1 g tabletten

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKING - FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BindRen 1 g filmomhulde tabletten
colestilan

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING - 2 G GRANULAAT IN SACHETS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BindRen 2 g granulaat
colestilan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elk sachet bevat 2 g colestilan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat
30 sachets
60 sachets
90 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
Londen
EC2M 1QS
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/12/804/011-013

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

BindRen 2 g granulaat

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING - 3 G GRANULAAT IN SACHETS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BindRen 3 g granulaat
colestilan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elk sachet bevat 3 g colestilan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Granulaat
30 sachets
60 sachets
90 sachets

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
Londen
EC2M 1QS
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN
--

EU/1/12/804/014-016

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

BindRen 3 g granulaat

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHET VOOR 2 G GRANULAAT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

BindRen 2 g granulaat
colestilan
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

2 g

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE TEN MINSTE OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

SACHET VOOR 3 G GRANULAAT

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

BindRen 3 g granulaat
colestilan
Oraal gebruik

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Voor gebruik de bijsluiter lezen.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Charge

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

3 g

6. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**BUITENVERPAKKING VOOR FLESSEN - FILMOMHULDE TABLETTEN****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

BindRen 1 g filmomhulde tabletten
colestilan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 1 g colestilan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN**4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD**

45 filmomhulde tabletten
99 filmomhulde tabletten
198 filmomhulde tabletten
270 filmomhulde tabletten
297 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG**8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM**

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
Londen
EC2M 1QS
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/804/001-005

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

BindRen 1 g tabletten

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

FLESETIKET - FILMOMHULDE TABLETTEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BindRen 1 g filmomhulde tabletten
colestilan

2. GEHALTE AAN WERKZA(A)M(E) BESTANDDE(E)L(EN)

Elke filmomhulde tablet bevat 1 g colestilan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

45 filmomhulde tabletten
99 filmomhulde tabletten
198 filmomhulde tabletten
270 filmomhulde tabletten
297 filmomhulde tabletten

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor gebruik de bijsluiter lezen.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
Londen
EC2M 1QS
Verenigd Koninkrijk

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/804/001-005

13. PARTIJNUMMER

Charge

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

B. BIJSLUITER

Geneesmiddel niet langer geregistreerd

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

BindRen 1 g, filmomhulde tabletten Colestilan

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel ingenomen?

BindRen bevat het werkzame bestanddeel colestilan. Het wordt gebruikt om een hoog fosforgehalte in het bloed te verlagen bij volwassen patiënten die dialyse ondergaan wegens een slechte nierfunctie.

Informatie over een hoog fosforgehalte in het bloed (hyperfosfatemie)

Als uw nieren niet meer goed werken, kan het nodig zijn dat u dialyse moet ondergaan die veel van de functies van uw nieren vervangt. U heeft ook het advies gekregen om een speciaal dieet te volgen om de hoeveelheid fosfor die u via de voeding binnen krijgt, te verminderen. Soms zijn dialyse en een dieet niet voldoende om te verhinderen dat het fosforgehalte in het bloed te hoog wordt. De medische term voor een hoog fosforgehalte in het bloed is hyperfosfatemie. Een laag fosforgehalte in het bloed is belangrijk om de botten en bloedvaten gezond te houden en om jeukende huid, rode ogen, botpijn of botbreuken te voorkomen.

Hoe BindRen werkt

Colestilan bindt zich in het spijsverteringskanaal aan de fosfor die u via de voeding binnen krijgt en verhindert daardoor dat het in het bloed wordt opgenomen. De aan colestilan gebonden fosfor wordt daarop via de ontlasting uit het lichaam verwijderd. Tijdens het gebruik van BindRen moet u echter het speciale dieet dat uw arts heeft aanbevolen blijven volgen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U heeft een darmafsluiting (darmobstructie).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u één van de volgende problemen ondervindt:

- problemen met slikken
- ernstige problemen met de maag of stoelgang, zoals verstopping (constipatie), zweren in de maag of darmen of aambeien. Deze klachten kunnen namelijk leiden tot een verhoogd risico op bijv. bloeding in de darmen.
- een recente zware maag- of darmoperatie
- verstopping van de galblaas
- een ernstige leverstoornis
- epileptische aanvallen
- een recente voorgeschiedenis van ontsteking van het buikvlies (vlies dat de binnenkant van de buikholte bekleedt). Dit wordt ook peritonitis genoemd.
- een laag albuminegehalte in het bloed (albumine is een eiwit).

Neem contact op met uw arts of apotheker als tijdens de behandeling met BindRen een van de volgende situaties voorkomt:

- U krijgt last van verstopping. De arts wil dan misschien uw darmfunctie controleren om te kijken of er sprake is van bijwerkingen van het geneesmiddel (zie rubriek 4).
- Men heeft u verteld dat u een aandoening heeft die het vermogen van de darmen om voedingsstoffen op te nemen vermindert (malabsorptiesyndroom) of u wordt behandeld met een coumarine-antistollingsmiddel (bijv. warfarine). Uw arts wil dan misschien uw bloed controleren en kan u verzoeken om vitaminesupplementen te gaan gebruiken.
- U heeft een abnormaal laag calciumgehalte in het bloed. BindRen bevat geen calcium en uw arts kan u extra calciumtabletten voorschrijven.
- U heeft een abnormaal hoog calciumgehalte in het bloed vanwege een overactiviteit van de bijnierschlier. BindRen alleen is niet genoeg om deze aandoening te behandelen en u moet andere geneesmiddelen voorgeschreven krijgen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en effectiviteit van BindRen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. BindRen mag daarom niet worden gebruikt door kinderen en jongeren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast BindRen nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Hieronder vallen geneesmiddelen tegen hartritmestoornissen (zoals digoxine), tegen hoge bloeddruk (zoals enalaprilmaleaat), anti-epileptica (zoals valproïnezuur, fenytoïne, carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, topiramaat, gabapentine, vigabatrine, zonisamide en levetiracetam), levothyroxine (wordt gebruikt om tekort aan schildklierhormoon te behandelen), orale anticonceptiemiddelen (oestrogeen, progestageen, of combinatiepillen), immunosuppressieve geneesmiddelen (zoals cyclosporine, mycofenolaatmofetil, tacrolimus). Deze informatie heeft uw arts nodig om eventueel uw gezondheid te controleren, de dosis te wijzigen van BindRen of de andere geneesmiddelen die u gebruikt, of u te vertellen dat u BindRen niet samen met de andere geneesmiddelen moet gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Als u zwanger wordt of u geeft borstvoeding, en uw arts beslist dat u de behandeling met BindRen moet voortzetten, kan uw arts u vragen om ook vitaminesupplementen te nemen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

BindRen heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke aanvangsdosering is 6-9 g per dag, ingenomen als 2 g of 3 g driemaal daags tijdens de maaltijd. Uw arts kan beslissen om de dosering te verhogen tot maximaal 15 g per dag, afhankelijk van het fosforgehalte in uw bloed. Als u niet regelmatig drie maaltijden op één dag eet, vertel dit dan aan uw arts.

Neem BindRen via de mond in.

Het is aanbevolen dat u de tabletten in hun geheel tijdens de maaltijd met wat water inneemt.

Uw arts kan u adviseren om naast BindRen ook calcium-en vitamine D-supplementen en andere vitamines of geneesmiddelen te nemen.

Als u andere geneesmiddelen moet gebruiken, zal uw arts u vertellen of u de andere geneesmiddelen gelijktijdig met BindRen kunt innemen, of de andere geneesmiddelen 1 uur voor of 3 uur na toediening van BindRen moet innemen. Uw arts kan overwegen om de bloedspiegels te meten van de andere geneesmiddelen die u gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel BindRen heeft ingenomen, vertel dit dan aan uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem uw volgende dosis gewoon op het normale tijdstip.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Normaal gesproken is lange tijd nodig om een hoog fosforgehalte in het bloed te behandelen. Het is belangrijk dat u BindRen blijft gebruiken zolang uw arts dit voorschrijft en dat u zich houdt aan het dieet.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerkingen zijn bloedingen in de maag of dikke darm (komt soms voor). Dit kan zich uiten als vers of veranderd bloed in uw braaksel, of, als er sprake is van bloeding in de dikke darm, als zwarte ontlasting of ontlasting met bloed.

Constipatie (verstopping) komt vaak voor en als u aanhoudende of erger wordende constipatie heeft, vertel dit dan aan uw arts of apotheker, aangezien dit het eerste teken kan zijn van een darmafsluiting.

De volgende bijwerkingen zijn ook waargenomen bij patiënten die BindRen gebruiken:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 patiënten): misselijkheid, braken, een brandend gevoel in de maag, diarree, opgeblazen gevoel, maag- en darmpijn, winderigheid, een verminderde eetlust en een laag calciumgehalte in het bloed.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 patiënten): lage bloeddruk, zwakte, dorst, hoofdpijn, duizeligheid, beven, droge mond, moeite met slikken, veranderde smaak, brandend maagzuur, hardere ontlasting, ontsteking of pijn in de maag of darm, veranderde stoelgang, slapeloosheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, netelroos, jeukende rode vlekjes, ophoping van

bloed (hematoom of bloeding) bijv. onder de huid, gewrichtspijn, rugpijn, pijn in de ledematen, spierpijn of -krampen, verhoogde gehalten in het bloed van bijschildklierhormoon (een eiwit), bepaalde lipiden en leverenzymen en een laag folaatgehalte (een vitamine).

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1.000 patiënten): darmafsluiting, een laag vitamine K-gehalte, verstopping van de bloedvaten naar de hartspier en zwelling van enkels of armen en benen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiting staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos, het flesetiket of de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Blisterverpakkingen

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Fles

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities wat betreft de temperatuur. De fles zorgvuldig gesloten houden ter bescherming tegen vocht.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht. Ook wordt verhinderd dat kinderen het geneesmiddel per ongeluk innemen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is colestilan.

Elke filmomhulde tablet bevat 1 g colestilan.

De andere stoffen in dit middel zijn gezuiverd water, hydroxypropylcellulose, colloïdaal watervrij silica, gehydrogeneerde ricinusolie, hypromellose, azijnzuuresters van mono- en diglyceriden van vetzuren, polysorbaat 80, schellak, indigotine (E 132) en carnaubawas.

Hoe ziet BindRen eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

BindRen-tabletten zijn witte, ovale, filmomhulde tabletten, waarop aan één zijde met blauwe inkt "BINDREN" is gedrukt. Ze worden geleverd in blisterverpakkingen of flesjes, in dozen van 45, 99, 198, 270 of 297 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
Londen
EC2M 1QS
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 12
37081 Göttingen
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Deutschland/Österreich

Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH
Willstätterstr. 30
40549 Düsseldorf
Deutschland
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
Londen
EC2M 1QS
Verenigd Koninkrijk
Tel/Tel./ Τηλ./Tél/Sími/Τηλ: +44 (0) 20 7382 9000
medinfo@mt-pharma-eu.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

BindRen 2 g, granulaat

BindRen 3 g, granulaat

Colestilan

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u veel last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Waarvoor wordt dit middel ingenomen?

BindRen bevat het werkzame bestanddeel colestilan. Het wordt gebruikt om een hoog fosforgehalte in het bloed te verlagen bij volwassen patiënten die dialyse ondergaan wegens een slechte nierfunctie.

Informatie over een hoog fosforgehalte in het bloed (hyperfosfatemie)

Als uw nieren niet meer goed werken, kan het nodig zijn dat u dialyse moet ondergaan die veel van de functies van uw nieren vervangt. U heeft ook het advies gekregen om een speciaal dieet te volgen om de hoeveelheid fosfor die u via de voeding binnen krijgt, te verminderen. Soms zijn dialyse en een dieet niet voldoende om te verhinderen dat het fosforgehalte in het bloed te hoog wordt. De medische term voor een hoog fosforgehalte in het bloed is hyperfosfatemie. Een laag fosforgehalte in het bloed is belangrijk om de botten en bloedvaten gezond te houden en om jeukende huid, rode ogen, botpijn of botbreuken te voorkomen.

Hoe BindRen werkt

Colestilan bindt zich in het spijsverteringskanaal aan de fosfor die u via de voeding binnen krijgt en verhindert daardoor dat het in het bloed wordt opgenomen. De aan colestilan gebonden fosfor wordt daarop via de ontlasting uit het lichaam verwijderd. Tijdens het gebruik van BindRen moet u echter het speciale dieet dat uw arts heeft aanbevolen blijven volgen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor één van de stoffen die in dit geneesmiddel zitten. Deze stoffen kunt u vinden onder rubriek 6.
- U heeft een darmafsluiting (darmobstructie).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt als u één van de volgende problemen ondervindt:

- problemen met slikken
- ernstige problemen met de maag of stoelgang, zoals verstopping (constipatie), zweren in de maag of darmen of aambeien. Deze klachten kunnen namelijk leiden tot een verhoogd risico op bijv. bloeding in de darmen.
- een recente zware maag- of darmoperatie
- verstopping van de galblaas
- een ernstige leverstoornis
- epileptische aanvallen
- een recente voorgeschiedenis van ontsteking van het buikvlies (vlies dat de binnenkant van de buikholte bekleedt). Dit wordt ook peritonitis genoemd.
- een laag albuminegehalte in het bloed (albumine is een eiwit).

Neem contact op met uw arts of apotheker als tijdens de behandeling met BindRen een van de volgende situaties voorkomt:

- U krijgt last van verstopping. De arts wil dan misschien uw darmfunctie controleren om te kijken of er sprake is van bijwerkingen van het geneesmiddel (zie rubriek 4).
- Men heeft u verteld dat u een aandoening heeft die het vermogen van de darmen om voedingsstoffen op te nemen vermindert (malabsorptiesyndroom) of u wordt behandeld met een coumarine-antistollingsmiddel (bijv. warfarine). Uw arts wil dan misschien uw bloed controleren en kan u verzoeken om vitaminesupplementen te gaan gebruiken.
- U heeft een abnormaal laag calciumgehalte in het bloed. BindRen bevat geen calcium en uw arts kan u extra calciumtabletten voorschrijven.
- U heeft een abnormaal hoog calciumgehalte in het bloed vanwege een overactiviteit van de bijnierschlier. BindRen alleen is niet genoeg om deze aandoening te behandelen en u moet andere geneesmiddelen voorgeschreven krijgen.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de veiligheid en effectiviteit van BindRen bij kinderen en jongeren tot 18 jaar. BindRen mag daarom niet worden gebruikt door kinderen en jongeren.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast BindRen nog andere geneesmiddelen, of heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Hieronder vallen geneesmiddelen tegen hartritmestoornissen (zoals digoxine), tegen hoge bloeddruk (zoals enalaprilmaleaat), anti-epileptica (zoals valproïnezuur, fenytoïne, carbamazepine, lamotrigine, oxcarbazepine, topiramaat, gabapentine, vigabatrine, zonisamide en levetiracetam), levothyroxine (wordt gebruikt om tekort aan schildklierhormoon te behandelen), orale anticonceptiemiddelen (oestrogeen, progestageen, of combinatiepillen), immunosuppressieve geneesmiddelen (zoals cyclosporine, mycofenolaatmofetil, tacrolimus). Deze informatie heeft uw arts nodig om eventueel uw gezondheid te controleren, de dosis te wijzigen van BindRen of de andere geneesmiddelen die u gebruikt, of u te vertellen dat u BindRen niet samen met de andere geneesmiddelen moet gebruiken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Als u zwanger wordt of u geeft borstvoeding, en uw arts beslist dat u de behandeling met BindRen moet voortzetten, kan uw arts u vragen om ook vitaminesupplementen te nemen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

BindRen heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

De gebruikelijke aanvangsdosering is 6-9 g per dag, ingenomen als 2 g of 3 g driemaal daags tijdens de maaltijd. Uw arts kan beslissen om de dosering te verhogen tot maximaal 15 g per dag, afhankelijk van het fosforgehalte in uw bloed. Als u niet regelmatig drie maaltijden op één dag eet, vertel dit dan aan uw arts.

Neem BindRen via de mond in.

Het is aanbevolen om het BindRen-granulaat als één dosis uit het sachet met wat water in zijn geheel in te nemen tijdens of direct na de maaltijd. Als de inhoud van een heel sachet echter te groot is om in één keer door te slikken, kunt u de inhoud van het sachet in kleinere porties verdelen.

Uw arts kan u adviseren om naast BindRen ook calcium- en vitamine D-supplementen en andere vitamines of geneesmiddelen te nemen.

Als u andere geneesmiddelen moet gebruiken, zal uw arts u vertellen of u de andere geneesmiddelen gelijktijdig met BindRen kunt innemen, of de andere geneesmiddelen 1 uur voor of 3 uur na toediening van BindRen moet innemen. Uw arts kan overwegen om de bloedspiegels te meten van de andere geneesmiddelen die u gebruikt.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel BindRen heeft ingenomen, vertel dit dan aan uw arts of apotheker.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen. Neem uw volgende dosis gewoon op het normale tijdstip.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Normaal gesproken is lange tijd nodig om een hoog fosforgehalte in het bloed te behandelen. Het is belangrijk dat u BindRen blijft gebruiken zolang uw arts dit voorschrijft en dat u zich houdt aan het dieet.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken.

De ernstigste bijwerkingen zijn bloedingen in de maag of dikke darm (komt soms voor). Dit kan zich uiten als vers of veranderd bloed in uw braaksel, of, als er sprake is van bloeding in de dikke darm, als zwarte ontlasting of ontlasting met bloed.

Constipatie (verstopping) komt vaak voor en als u aanhoudende of erger wordende constipatie heeft, vertel dit dan aan uw arts of apotheker, aangezien dit het eerste teken kan zijn van een darmafsluiting.

De volgende bijwerkingen zijn ook waargenomen bij patiënten die BindRen gebruikten:

Vaak voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 10 patiënten): misselijkheid, braken, een brandend gevoel in de maag, diarree, opgeblazen gevoel, maag- en darmpijn, winderigheid, een verminderde eetlust en een laag calciumgehalte in het bloed.

Soms voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 100 patiënten): lage bloeddruk, zwakte, dorst, hoofdpijn, duizeligheid, beven, droge mond, moeite met slikken, veranderde smaak, brandend maagzuur, hardere ontlasting, ontsteking of pijn in de maag of darm, veranderde stoelgang, slapeloosheid, jeuk, droge huid, huiduitslag, netelroos, jeukende rode vlekjes, ophoping van bloed (hematoom of bloeduitstorting) bijv. onder de huid, gewrichtspijn, rugpijn, pijn in de ledematen, spierpijn of -krampen, verhoogde gehalten in het bloed van bijschildklierhormoon (een eiwit), bepaalde lipiden en leverenzymen en een laag folaatgehalte (een vitamine).

Zelden voorkomende bijwerkingen (kunnen optreden bij maximaal 1 op de 1.000 patiënten): darmafsluiting, een laag vitamine K-gehalte, verstopping van de bloedvaten naar de hartspier en zwelling van enkels of armen en benen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos of het sachet na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht. Ook wordt verhinderd dat kinderen het geneesmiddel per ongeluk innemen.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

De werkzame stof in dit middel is colestilan.

BindRen 2 g granulaat: elk sachet bevat 2 g colestilan.

BindRen 3 g granulaat: elk sachet bevat 3 g colestilan.

De andere stoffen in dit middel zijn gezuiverd water, hydroxypropylcellulose, colloïdaal watervrij silica, gehydrogeneerde ricinusolie, ethylcellulose, hypromellose, macrogol 8000, triethylcitraat, titaandioxide, talk, cetylalcohol en natriumdodecylsulfaat

Hoe ziet BindRen eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

BindRen-granulaat bestaat uit witte cilindrische korrels. Ze worden geleverd in sachets met 2 g of 3 g granulaat in dozen met 30, 60 of 90 sachets.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.
Dashwood House
69, Old Broad Street
Londen
EC2M 1QS
Verenigd Koninkrijk

Fabrikant

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 12
37081 Göttingen
Duitsland

Neem voor alle informatie met betrekking tot dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen.

Deutschland/Österreich

Mitsubishi Tanabe Pharma GmbH
Willstätterstr. 30
40549 Düsseldorf
Deutschland
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
Londen
EC2M 1QS
Verenigd Koninkrijk
Tel/Tel./ Τηλ./Tél/Sími/Τηλ.: +44 (0) 20 7382 9000
medinfo@mt-pharma-eu.com

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau (<http://www.ema.europa.eu>).