

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

BindRen 1 g comprimidos revestidos por película

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 1 g de colestilan.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película.

Comprimido revestido por película de cor branca, forma oval, com aproximadamente 20,2 mm de comprimento e 10,7 mm de largura com a inscrição “BINDREN” (a tinta azul) num dos lados.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

BindRen é indicado para o tratamento de hiperfosfatemia em doentes adultos com Doença Renal Crónica (DRC) Estádio 5, que se encontram a receber hemodiálise ou diálise peritoneal.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose inicial recomendada é de 6-9 g por dia (2-3 g três vezes ao dia).

Os doentes que tomaram previamente outros aglutinantes de fosfato e que mudaram para BindRen devem iniciar com uma dose de 6-9 g por dia (2-3 g três vezes ao dia).

#### Titulação da dose

As concentrações séricas de fósforo devem ser monitorizadas. Se não for alcançada uma concentração sérica de fósforo aceitável, a dose pode ser aumentada em 3 g por dia (1 g três vezes ao dia) em intervalos de 2-3 semanas. A dose diária máxima de BindRen testada em ensaios clínicos foi de 15 g por dia (5 g três vezes ao dia).

#### Populações especiais

##### *Doentes idosos*

A experiência dos ensaios clínicos realizados em doentes com mais de 75 anos de idade é muito limitada.

##### *Compromisso renal*

BindRen é indicado para utilização em doentes com Doença Renal Crónica (DRC) Estádio 5, que se encontram a receber hemodiálise ou diálise peritoneal. Não existem dados disponíveis acerca da utilização de BindRen em doentes pré-diálise.

### *Afeção hepática grave*

Os doentes com afeção hepática grave foram excluídos dos ensaios clínicos. Consequentemente, a utilização de BindRen não é recomendada em doentes com afeção hepática grave (ver também secção 4.4). Não existem dados disponíveis.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de BindRen em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

BindRen é para ser administrado por via oral. Os comprimidos devem ser administrados inteiros. A dose diária de comprimidos BindRen deve ser administrada em três doses igualmente divididas com ou imediatamente após as refeições, com uma quantidade suficiente de água para ajudar a deglutição. A divisão da dose diária pode ser ajustada mediante recomendação do médico, tendo em consideração a ingestão alimentar de fosfato. Os doentes devem ser encorajados a aderir às dietas prescritas, baixas em potássio. O tratamento de níveis sanguíneos elevados de fósforo requer, normalmente, um tratamento a longo prazo.

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Obstrução intestinal.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A segurança e eficácia de BindRen não foram estudadas em doentes com:

- Disfagia ou perturbações da deglutição
- Doenças gastrointestinais graves, tais como obstipação crónica ou grave, estenose intestinal, divertículo intestinal, colite sigmóide, úlceras gastrointestinais ou uma grande cirurgia gastrointestinal recente
- Obstrução biliar
- Afeção hepática grave (ver também secção 4.2)
- Crises epiléticas
- História recente de peritonite em doentes com diálise peritoneal
- Albumina sérica <30 g/l

Consequentemente, a utilização de BindRen não é recomendada em doentes com estas doenças.

### Hiperparatireoidismo

A administração isolada de BinRen não é indicada para o controlo do hiperparatireoidismo.

### Obstrução intestinal e íleo/subíleo

Em casos muito raros, foi observada obstrução intestinal e íleo/subíleo em doentes durante o tratamento com BindRen. A obstipação pode ser um sintoma precedente. Os doentes com obstipação devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com BindRen. Em doentes que desenvolvam obstipação grave ou outros sintomas gastrointestinais graves, poderá ser necessário considerar um tratamento alternativo.

### Hemorragia gastrointestinal

Deverá ter-se precaução ao tratar doentes com condições com predisposição para hemorragia gastrointestinal, tais como história recente de hemorragia gastrointestinal, úlceras gastrointestinais, gastrite, diverticulose, colite e hemorróides.

### Hipocalcemia/hipercalcemia

Os doentes com compromisso renal podem desenvolver hipocalcemia ou hipercalcemia. BindRen não contém cálcio e não produz qualquer efeito nas concentrações séricas de cálcio durante um tratamento com duração máxima de um ano. As concentrações séricas de cálcio devem ser monitorizadas enquanto seguimento normal de um doente em diálise. Em caso de hipocalcemia, deverá ser administrado cálcio elementar como suplemento.

### Vitaminas lipossolúveis

BindRen não induziu qualquer redução clinicamente relevante na absorção das vitaminas A, D, E ou K durante estudos clínicos com duração máxima de um ano. No entanto, deverá ter-se precaução aquando do tratamento de doentes com uma suscetibilidade à vitamina K ou deficiências de vitaminas lipossolúveis, tais como doentes com síndromes de malabsorção e doentes tratados com anticoagulantes derivados da cumarina (por ex., a varfarina). Nestes doentes, recomenda-se a monitorização das concentrações das vitaminas A, D e E ou a avaliação do estado da vitamina K através da medição dos parâmetros de coagulação e a utilização de suplementos vitamínicos, se necessário.

### Carência de folato

BindRen não induziu uma redução clinicamente relevante na absorção de folato durante estudos clínicos com duração máxima de um ano. No entanto, a absorção intestinal de folato pode ser prejudicada durante o tratamento a longo prazo de BindRen. Nestes doentes, deverá monitorizar-se o estado sérico do folato e considerar-se a utilização de um suplemento de ácido fólico.

### Hipotiroidismo

Recomenda-se uma monitorização de perto dos doentes com hipotiroidismo que estejam a receber levotiroxina concomitantemente com BindRen (ver secção 4.5).

### Equilíbrio iónico sistémico

BindRen liga-se ao fosfato e ao ácido biliar com a libertação de cloreto que está disponível para absorção sistémica. Consequentemente, é possível ocorrer alterações no equilíbrio iónico sistémico com um aumento no cloreto e uma diminuição no bicarbonato. No entanto, BindRen não induziu quaisquer alterações clinicamente relevantes nos níveis de cloreto e bicarbonato num tratamento com duração máxima de um ano.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

BindRen não é absorvido do trato gastrointestinal, mas pode afetar a biodisponibilidade ou taxa de absorção de outros medicamentos. Adicionalmente, foi relatada uma biodisponibilidade reduzida de outros medicamentos devido a alterações na circulação enterohepática, por exemplo, hormonas esteróides com possível insuficiência da eficácia dos contraceptivos orais, em medicamentos com um mecanismo de ação similar ao BindRen. Aquando da administração de um medicamento em que a redução na biodisponibilidade pode ter um efeito clinicamente relevante na sua segurança ou eficácia, o medicamento deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 3 horas após a administração de BindRen. O tratamento concomitante com medicamentos com uma janela terapêutica estreita requer uma monitorização de perto das concentrações de fármaco ou reações adversas, ao iniciar ou proceder ao ajuste posológico de BindRen ou do medicamento concomitante.

Os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis. Não foram realizados estudos de interação a doses diárias >9 g, não sendo por isso possível excluir a ocorrência de efeitos de interação mais significativos a doses mais elevadas de BindRen.

Estudos de interação de uma única dose demonstraram que a biodisponibilidade de ciprofloxacina, varfarina e enalapril não foi afectada quando coadministrados com BindRen (6-9 g/dia). BindRen reduziu a biodisponibilidade de digoxina em 16%, a  $C_{máx}$  em 17% e a  $C_{máx}$  de enalapril em 27%.

Devido ao elevado potencial de ligação *in vitro* entre BindRen e a levotiroxina, recomenda-se uma monitorização mais rigorosa dos níveis da hormona tireoestimulante (TSH) em doentes que se encontram a receber BindRen e levotiroxina.

Não estão disponíveis quaisquer dados *in vivo* sobre a possível interação de BindRen na absorção dos medicamentos imunossuppressores mofetil, ciclosporina ou tacrolimus. No entanto, foram relatadas diminuições nas concentrações sanguíneas de medicamentos com um mecanismo de ação similar ao BindRen. Deverá ter-se precaução ao prescrever BindRen a doentes que se encontrem a receber imunossuppressores.

Os doentes com crises epiléticas foram excluídos dos ensaios clínicos com BindRen. Deverá ter-se precaução ao prescrever BindRen a doentes que se encontrem também a tomar medicamentos anticonvulsivantes.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

BindRen não é absorvido e não está disponível sistemicamente. Não se antecipam, por isso, quaisquer efeitos diretos de BindRen. No entanto, outros efeitos de BindRen podem afetar mulheres grávidas e a amamentar ou influenciar a fertilidade, ver secções 4.4 e 4.5.

##### Gravidez

Não existem dados disponíveis para avaliar a segurança e eficácia em mulheres grávidas.

As doentes que engravidarem e cuja avaliação benefício/risco confirmar a continuação do tratamento com BindRen poderão necessitar de um suplemento vitamínico, ver secção 4.4.

##### Amamentação

Não existem dados disponíveis para avaliar a segurança e eficácia em mulheres a amamentar.

As doentes que estejam a amamentar e cuja avaliação benefício/risco confirmar a continuação do tratamento com BindRen poderão necessitar de um suplemento vitamínico, ver secção 4.4.

##### Fertilidade

Não existem dados disponíveis para avaliar a potencial influência de BindRen na fertilidade.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de BindRen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

A população de segurança é constituída pelos estudos clínicos de Fase II e III que envolveram 1.410 doentes com DRC Estádio 5 submetidos a diálise e concomitantemente tratados com BindRen durante, no máximo, um ano. Os doentes receberam doses de, no máximo, 15 g por dia, em três doses divididas de 5 g.

Aproximadamente 30% dos doentes tiveram pelo menos uma reação adversa. As reações adversas mais graves foram hemorragia gastrointestinal (pouco frequente) e obstipação (frequente). As reações adversas mais frequentemente relatadas foram náuseas, dispepsia e vômitos (todos frequentes). A frequência das reações adversas aumentou com a dose.

##### Lista tabelada de reações adversas

Esta lista de frequências foi definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são classificadas por ordem decrescente de gravidade.

#### **Infecções e infestações**

Pouco frequentes:	Gastroenterite
<b>Doenças endócrinas</b>	
Pouco frequentes:	Hiperparatireoidismo
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Frequentes:	Hipocalcemia, apetite diminuído
Pouco frequentes:	Carência de folato, hipertrigliceridemia, polidipsia
Raros:	Carência de vitamina K, calcifilaxia, desequilíbrio electrolítico, sobrecarga de líquidos
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Pouco frequentes:	Insónia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Pouco frequentes:	Tremor, tonturas, cefaleia, disgeusia
<b>Cardiopatias</b>	
Raros:	Doença da artéria coronária
<b>Vasculopatias</b>	
Pouco frequentes:	Hematoma, hipotensão
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes:	Obstipação, dor abdominal, vómitos, distensão abdominal, náuseas, gastrite, dispepsia, diarreia, flatulência, mal-estar abdominal
Pouco frequentes:	Hemorragia gastrointestinal, esofagite, fecaloma, disfagia, alteração dos hábitos intestinais, boca seca
Raros:	Obstrução intestinal*
<b>Afecções hepatobiliares</b>	
Pouco frequentes:	Enzimas hepáticas aumentadas
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Pouco frequentes:	Urticária, erupção cutânea, prurido, xerose cutânea
Raros:	Dermatite alérgica, psoríase em gotas
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Pouco frequentes:	Espasmo muscular, dor musculoesquelética, artralgia, dorsalgia, dor nas extremidades
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Pouco frequentes:	Astenia

\*Um único caso com um resultado fatal

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

BindRen foi administrado a doentes submetidos a diálise em doses máximas de 15 g/dia continuamente durante, no máximo, um ano sem relatados de casos de sobredosagem. O potencial risco de sobredosagem pode incluir reações adversas ou um agravamento das reações adversas mencionadas na secção 4.8.

Não existem antídotos conhecidos do BindRen.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: **ainda não atribuído**. Código ATC: **ainda não atribuído**

BindRen contém colestilan. O colestilan é um polímero aglutinante de fosfato não absorvido, sem cálcio e não metálico. Os locais de ligação ficam parcialmente protonados no estômago e interagem através de uma ligação iónica e de hidrogénio com os aniões de fosfato dietético e ácidos biliares no duodeno. Ao ligar o fosfato presente nos alimentos no trato digestivo, o colestilan diminui a concentração sérica de fósforo. O colestilan também liga os ácidos biliares, reduzindo assim a concentração sérica de colesterol LDL. Observou-se igualmente que, no pool de ácidos biliares no trato gastrointestinal, esta substância reduz a glicose sérica. O colestilan pode igualmente ligar ácido úrico no trato gastrointestinal.

Foram realizados três estudos de Fase III e dois estudos de seguimento a longo prazo em doentes com DRC Estádio 5 submetidos a diálise para investigar a eficácia e segurança nesta população.

#### Fósforo sérico

##### *Estudo de dose fixa:*

Num estudo de dose fixa, com dupla ocultação, com duração de 12 semanas e que inclui cinco grupos de colestilan (3, 6, 9, 12 e 15 g/dia) e placebo, a dose de colestilan iguais ou superiores a 6 g/dia demonstraram uma redução no nível de fósforo sérico independente da dose. A redução média quadrada mínima a partir da linha de base até à semana 12, conforme comparada com o placebo, foi de 0,16, 0,21, 0,19 e 0,37 mmol/l a 6, 9, 12 e 15 g/dia respetivamente.

##### *Estudos de dose flexível:*

Foram realizados estudos de dose flexíveis similares, com duração de 12 semanas e em regime aberto, seguidos de um período de abstinência com dupla ocultação de 4 semanas (em comparação com placebo). No primeiro estudo, o nível médio de fósforo sérico foi de 2,33 mmol/l na linha de base e 1,96 mmol/l (redução média por 0,36 mmol/l) na semana 12 numa dose diária média de 11,5 g de colestilan. À semelhança do segundo estudo, o nível médio de fósforo sérico foi de 2,44 mmol/l na linha de base e 1,94 mmol/l (redução média por 0,50 mmol/l) na semana 12 numa dose diária média de 13,1 g de colestilan. A taxa de doentes que responderam ao tratamento (quer se traduza numa redução do fósforo sérico  $\leq 1,78$  mmol/l e/ou numa redução em relação à linha de base  $\geq 0,3$  mmol/l) foi de 50,4% e de 43,8% nos dois estudos, respetivamente (placebo 30,8% e 26,3%, respetivamente).

##### *Estudos de longo prazo:*

Dois estudos de dose flexível, em regime aberto e de longo prazo, demonstraram que a redução de fósforo sérico manteve-se durante um ano, no máximo. Após um ano, o nível médio de fósforo sérico foi de 1,89 mmol/l com uma redução significativa a partir da linha de base de 0,39 mmol/l e a taxa de resposta (nível de fósforo  $<1,78$  mmol/l) foi de 44%. A maioria dos doentes recebeu 12 ou 15 g/dia de colestilan nos estudos de longo prazo.

#### Cálcio sérico

Nos ensaios clínicos realizados, o colestilan não produziu qualquer efeito nos níveis séricos de cálcio durante um período máximo de um ano.

#### Produto dos íons de cálcio e fósforo sérico

O produto de íons de cálcio e fósforo foi reduzido em pelo menos 0,48 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> na semana 12 em comparação com o placebo a doses ≥9 g/dia num estudo de dose fixa e em 1,05 e 0,86 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> na semana 12 em dois estudos de dose flexível. O colestilan reduziu o produto dos íons de cálcio e fósforo em 0,90 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> após um ano.

#### Hormona da paratireóide sérica (PTH)

Na maioria dos estudos clínicos, o colestilan reduziu a PTH sérica em comparação com a linha de base, tendo sido significativa em termos estatísticos em relação ao placebo.

#### Colesterol sérico

O colestilan reduziu significativamente o colesterol LDL sérico em 17,8, 25,6, 29,4, 34,8 e 33,4% a 3, 6, 9, 12 e 15 g/dia na semana 12 em comparação com o placebo num estudo de dose fixa, respetivamente. O colestilan demonstrou igualmente reduções significativas a partir da linha de base em 35,3 e 30,1% na semana 12 em dois estudos de dose flexível e em 25,8% após um ano em estudos de longo prazo. As reduções no colesterol LDL também são refletidas em reduções significativas no colesterol total.

#### Hemoglobina glicosilada sérica A1c

Em indivíduos com HbA1c ≥7,0% na linha de base, o colestilan demonstrou uma redução de entre 0,36 e 1,38% na semana 12 no estudo de dose fixa e em 0,94 e 0,91% na semana 12 nos dois estudos de dose flexível. Após um ano de tratamento, foi observada uma redução de 1,12% na HbA1c.

#### Ácido úrico sérico

O colestilan foi também associado a uma redução dependente da dose nos níveis séricos de ácido úrico, com uma redução média de 43 micromol/l após um ano de tratamento.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

BindRen não foi absorvido no trato gastrointestinal de voluntários saudáveis após a administração oral de colestilan <sup>14</sup>C-radiomarcado.

Os resultados dos testes *in vitro* sugerem que os medicamentos com características aniónicas e/ou lipofílicas têm um potencial superior de se ligarem ao BindRen.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais diretos para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico ou toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. No entanto, não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em doses superiores a 2,5 vezes a dose clínica humana e os possíveis efeitos reprodutivos relacionados com a coagulação e hemorragia não foram avaliados.

Os parâmetros de hemorragia e de coagulação aumentada (PT e aPTT) foram evidentes em ratos após uma administração repetida. Considerou-se que estes resultaram de uma carência de vitamina K no seguimento de uma redução na absorção de vitaminas lipossolúveis (ver secção 4.4).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do comprimido

Água purificada  
Hidroxipropilcelulose  
Sílica coloidal anidra

Óleo de rícino hidrogenado

Revestimento

Hipromelose

Ésteres acéticos de mono e diglicéridos de ácidos gordos

Polissorbato 80

Tinta de impressão

Goma-laca

Índigo carmin; laca de alumínio (E132)

Cera de carnaúba

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

4 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Frascos de polietileno de alta densidade (PEAD), com uma cápsula de fecho de polipropileno e um selo de indução.

Blister de alumínio/policlorotrifluoroetileno/PVC.

Apresentações de 45, 99, 198, 270 ou 297 comprimidos por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.

Dashwood House

69 Old Broad Street

London

EC2M 1QS

United Kingdom

Tel.: +44 (0)207 065 5000

Fax: +44 (0)207 065 5050

E-mail: [info@mt-pharma-eu.com](mailto:info@mt-pharma-eu.com)

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/804/001-010

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21 de janeiro de 2013

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

BindRen 2 g granulado

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém 2 g de colestilan.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado.

Granulado revestido por película, de cor branca e forma cilíndrica, com aproximadamente 3,5 mm de comprimento e 3 mm de diâmetro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

BindRen é indicado para o tratamento de hiperfosfatemia em doentes adultos com Doença Renal Crónica (DRC) Estádio 5, que se encontram a receber hemodiálise ou diálise peritoneal.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose inicial recomendada é de 6-9 g por dia (2-3 g três vezes ao dia).

Os doentes que tomaram previamente outros aglutinantes de fosfato e que mudaram para BindRen devem iniciar com uma dose de 6-9 g por dia (2-3 g três vezes ao dia).

#### Titulação da dose

As concentrações séricas de fósforo devem ser monitorizadas. Se não for alcançada uma concentração sérica de fósforo aceitável, a dose pode ser aumentada em 3 g por dia (1 g três vezes ao dia) em intervalos de 2-3 semanas. A dose diária máxima de BindRen testada em ensaios clínicos foi de 15 g por dia (5 g três vezes ao dia).

#### Populações especiais

##### *Doentes idosos*

A experiência dos ensaios clínicos realizados em doentes com mais de 75 anos de idade é muito limitada.

##### *Compromisso renal*

BindRen é indicado para utilização em doentes com Doença Renal Crónica (DRC) Estádio 5, que se encontram a receber hemodiálise ou diálise peritoneal. Não existem dados disponíveis acerca da utilização de BindRen em doentes pré-diálise.

### *Afeção hepática grave*

Os doentes com afeção hepática grave foram excluídos dos ensaios clínicos. Consequentemente, a utilização de BindRen não é recomendada em doentes com afeção hepática grave (ver também secção 4.4). Não existem dados disponíveis.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de BindRen em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

BindRen é para ser administrado por via oral. O granulado deve ser tomado como um todo enquanto uma dose da saqueta. A dose diária de BindRen granulado deve ser administrada em três doses igualmente divididas com ou imediatamente após as refeições, com uma quantidade suficiente de água para ajudar a deglutição. A divisão da dose diária pode ser ajustada mediante recomendação do médico, tendo em consideração a ingestão alimentar de fosfato. Os doentes devem ser encorajados a aderir às dietas prescritas, baixas em potássio. O tratamento de níveis sanguíneos elevados de fósforo requer, normalmente, um tratamento a longo prazo.

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Obstrução intestinal.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A segurança e eficácia de BindRen não foram estudadas em doentes com:

- Disfagia ou perturbações da deglutição
- Doenças gastrointestinais graves, tais como obstipação crónica ou grave, estenose intestinal, divertículo intestinal, colite sigmóide, úlceras gastrointestinais ou uma grande cirurgia gastrointestinal recente
- Obstrução biliar
- Afeção hepática grave (ver também secção 4.2)
- Crises epiléticas
- História recente de peritonite em doentes com diálise peritoneal
- Albumina sérica <30 g/l

Consequentemente, a utilização de BindRen não é recomendada em doentes com estas doenças.

### Hiperparatireoidismo

A administração isolada de BindRen não é indicada para o controlo do hiperparatireoidismo.

### Obstrução intestinal e íleo/subíleo

Em casos muito raros, foi observada obstrução intestinal e íleo/subíleo em doentes durante o tratamento com BindRen. A obstipação pode ser um sintoma precedente. Os doentes com obstipação devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com BindRen. Em doentes que desenvolvam obstipação grave ou outros sintomas gastrointestinais graves, poderá ser necessário considerar um tratamento alternativo.

### Hemorragia gastrointestinal

Deverá ter-se precaução ao tratar doentes com condições com predisposição para hemorragia gastrointestinal, tais como história recente de hemorragia gastrointestinal, úlceras gastrointestinais, gastrite, diverticulose, colite e hemorróides.

### Hipocalcemia/hipercalcemia

Os doentes com compromisso renal podem desenvolver hipocalcemia ou hipercalcemia. BindRen não contém cálcio e não produz qualquer efeito nas concentrações séricas de cálcio durante um tratamento

com duração máxima de um ano. As concentrações séricas de cálcio devem ser monitorizadas enquanto seguimento normal de um doente em diálise. Em caso de hipocalcemia, deverá ser administrado cálcio elementar como suplemento.

#### Vitaminas lipossolúveis

BindRen não induziu qualquer redução clinicamente relevante na absorção das vitaminas A, D, E ou K durante estudos clínicos com duração máxima de um ano. No entanto, deverá ter-se precaução aquando do tratamento de doentes com uma suscetibilidade à vitamina K ou deficiências de vitaminas lipossolúveis, tais como doentes com síndromes de malabsorção e doentes tratados com anticoagulantes derivados da cumarina (por ex., a varfarina). Nestes doentes, recomenda-se a monitorização das concentrações das vitaminas A, D e E ou a avaliação do estado da vitamina K através da medição dos parâmetros de coagulação e a utilização de suplementos vitamínicos, se necessário.

#### Carência de folato

BindRen não induziu uma redução clinicamente relevante na absorção de folato durante estudos clínicos com duração máxima de um ano. No entanto, a absorção intestinal de folato pode ser prejudicada durante o tratamento a longo prazo de BindRen. Nestes doentes, deverá monitorizar-se o estado sérico do folato e considerar-se a utilização de um suplemento de ácido fólico.

#### Hipotiroidismo

Recomenda-se uma monitorização de perto dos doentes com hipotiroidismo que estejam a receber levotiroxina concomitantemente com BindRen (ver secção 4.5).

#### Equilíbrio iónico sistémico

BindRen liga-se ao fosfato e ao ácido biliar com a libertação de cloreto que está disponível para absorção sistémica. Consequentemente, é possível ocorrer alterações no equilíbrio iónico sistémico com um aumento no cloreto e uma diminuição no bicarbonato. No entanto, BindRen não induziu quaisquer alterações clinicamente relevantes nos níveis de cloreto e bicarbonato num tratamento com duração máxima de um ano.

### **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

BindRen não é absorvido do trato gastrointestinal, mas pode afetar a biodisponibilidade ou taxa de absorção de outros medicamentos. Adicionalmente, foi relatada uma biodisponibilidade reduzida de outros medicamentos devido a alterações na circulação enterohepática, por exemplo, hormonas esteróides com possível insuficiência da eficácia dos contraceptivos orais, em medicamentos com um mecanismo de ação similar ao BindRen. Aquando da administração de um medicamento em que a redução na biodisponibilidade pode ter um efeito clinicamente relevante na sua segurança ou eficácia, o medicamento deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 3 horas após a administração de BindRen. O tratamento concomitante com medicamentos com uma janela terapêutica estreita requer uma monitorização de perto das concentrações de fármaco ou reações adversas, ao iniciar ou proceder ao ajuste posológico de BindRen ou do medicamento concomitante.

Os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis. Não foram realizados estudos de interação a doses diárias >9 g, não sendo por isso possível excluir a ocorrência de efeitos de interação mais significativos a doses mais elevadas de BindRen.

Estudos de interação de uma única dose demonstraram que a biodisponibilidade de ciprofloxacina, varfarina e enalapril não foi afectada quando coadministrados com BindRen (6-9 g/dia). BindRen reduziu a biodisponibilidade de digoxina em 16%, a  $C_{máx}$  em 17% e a  $C_{máx}$  de enalapril em 27%.

Devido ao elevado potencial de ligação *in vitro* entre BindRen e a levotiroxina, recomenda-se uma monitorização mais rigorosa dos níveis da hormona tireoestimulante (TSH) em doentes que se encontram a receber BindRen e levotiroxina.

Não estão disponíveis quaisquer dados *in vivo* sobre a possível interação de BindRen na absorção dos medicamentos imunossuppressores mofetil, ciclosporina ou tacrolimus. No entanto, foram relatadas diminuições nas concentrações sanguíneas de medicamentos com um mecanismo de ação similar ao BindRen. Deverá ter-se precaução ao prescrever BindRen a doentes que se encontrem a receber imunossuppressores.

Os doentes com crises epiléticas foram excluídos dos ensaios clínicos com BindRen. Deverá ter-se precaução ao prescrever BindRen a doentes que se encontrem também a tomar medicamentos anticonvulsivantes.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

BindRen não é absorvido e não está disponível sistemicamente. Não se antecipam, por isso, quaisquer efeitos diretos de BindRen. No entanto, outros efeitos de BindRen podem afetar mulheres grávidas e a amamentar ou influenciar a fertilidade, ver secções 4.4 e 4.5.

##### Gravidez

Não existem dados disponíveis para avaliar a segurança e eficácia em mulheres grávidas.

As doentes que engravidarem e cuja avaliação benefício/risco confirmar a continuação do tratamento com BindRen poderão necessitar de um suplemento vitamínico, ver secção 4.4.

##### Amamentação

Não existem dados disponíveis para avaliar a segurança e eficácia em mulheres a amamentar.

As doentes que estejam a amamentar e cuja avaliação benefício/risco confirmar a continuação do tratamento com BindRen poderão necessitar de um suplemento vitamínico, ver secção 4.4.

##### Fertilidade

Não existem dados disponíveis para avaliar a potencial influência de BindRen na fertilidade.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de BindRen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

A população de segurança é constituída pelos estudos clínicos de Fase II e III que envolveram 1.410 doentes com DRC Estádio 5 submetidos a diálise e concomitantemente tratados com BindRen durante, no máximo, um ano. Os doentes receberam doses de, no máximo, 15 g por dia, em três doses divididas de 5 g.

Aproximadamente 30% dos doentes tiveram pelo menos uma reação adversa. As reações adversas mais graves foram hemorragia gastrointestinal (pouco frequente) e obstipação (frequente). As reações adversas mais frequentemente relatadas foram náuseas, dispepsia e vômitos (todos frequentes). A frequência das reações adversas aumentou com a dose.

##### Lista tabelada de reações adversas

Esta lista de frequências foi definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são classificadas por ordem decrescente de gravidade.

##### **Infecções e infestações**

Pouco frequentes:

Gastroenterite

##### **Doenças endócrinas**

Pouco frequentes:

Hiperparatireoidismo

## **Doenças do metabolismo e da nutrição**

Frequentes:

Hipocalcemia, apetite diminuído

Pouco frequentes:

Carência de folato, hipertrigliceridemia, polidipsia

Raros:

Carência de vitamina K, calcifilaxia, desequilíbrio electrolítico, sobrecarga de líquidos

## **Perturbações do foro psiquiátrico**

Pouco frequentes:

Insónia

## **Doenças do sistema nervoso**

Pouco frequentes:

Tremor, tonturas, cefaleia, disgeusia

## **Cardiopatias**

Raros:

Doença da artéria coronária

## **Vasculopatias**

Pouco frequentes:

Hematoma, hipotensão

## **Doenças gastrointestinais**

Frequentes:

Obstipação, dor abdominal, vómitos, distensão abdominal, náuseas, gastrite, dispepsia, diarreia, flatulência, mal-estar abdominal

Pouco frequentes:

Hemorragia gastrointestinal, esofagite, fecaloma, disfagia, alteração dos hábitos intestinais, boca seca

Raros:

Obstrução intestinal\*

## **Afecções hepatobiliares**

Pouco frequentes:

Enzimas hepáticas aumentadas

## **Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos**

Pouco frequentes:

Urticária, erupção cutânea, prurido, xerose cutânea

Raros:

Dermatite alérgica, psoríase em gotas

## **Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos**

Pouco frequentes:

Espasmo muscular, dor musculoesquelética, artralgia, dorsalgia, dor nas extremidades

## **Perturbações gerais e alterações no local de administração**

Pouco frequentes:

Astenia

\*Um único caso com um resultado fatal

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## **4.9 Sobredosagem**

BindRen foi administrado a doentes submetidos a diálise em doses máximas de 15 g/dia continuamente durante, no máximo, um ano sem relatados de casos de sobredosagem. O potencial risco de sobredosagem pode incluir reações adversas ou um agravamento das reações adversas mencionadas na secção 4.8.

Não existem antídotos conhecidos do BindRen.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: **ainda não atribuído**. Código ATC: **ainda não atribuído**

BindRen contém colestilan. O colestilan é um polímero aglutinante de fosfato não absorvido, sem cálcio e não metálico. Os locais de ligação ficam parcialmente protonados no estômago e interagem através de uma ligação iônica e de hidrogénio com os aniões de fosfato dietético e ácidos biliares no duodeno. Ao ligar o fosfato presente nos alimentos no trato digestivo, o colestilan diminui a concentração sérica de fósforo. O colestilan também liga os ácidos biliares, reduzindo assim a concentração sérica de colesterol LDL. Observou-se igualmente que, no pool de ácidos biliares no trato gastrointestinal, esta substância reduz a glicose sérica. O colestilan pode igualmente ligar ácido úrico no trato gastrointestinal.

Foram realizados três estudos de Fase III e dois estudos de seguimento a longo prazo em doentes com DRC Estádio 5 submetidos a diálise para investigar a eficácia e segurança nesta população.

#### Fósforo sérico

##### *Estudo de dose fixa:*

Num estudo de dose fixa, com dupla ocultação, com duração de 12 semanas e que inclui cinco grupos de colestilan (3, 6, 9, 12 e 15 g/dia) e placebo, a dose de colestilan iguais ou superiores a 6 g/dia demonstraram uma redução no nível de fósforo sérico independente da dose. A redução média quadrada mínima a partir da linha de base até à semana 12, conforme comparada com o placebo, foi de 0,16, 0,21, 0,19 e 0,37 mmol/l a 6, 9, 12 e 15 g/dia respetivamente.

##### *Estudos de dose flexível:*

Foram realizados estudos de dose flexíveis similares, com duração de 12 semanas e em regime aberto, seguidos de um período de abstinência com dupla ocultação de 4 semanas (em comparação com placebo). No primeiro estudo, o nível médio de fósforo sérico foi de 2,33 mmol/l na linha de base e 1,96 mmol/l (redução média por 0,36 mmol/l) na semana 12 numa dose diária média de 11,5 g de colestilan. À semelhança do segundo estudo, o nível médio de fósforo sérico foi de 2,44 mmol/l na linha de base e 1,94 mmol/l (redução média por 0,50 mmol/l) na semana 12 numa dose diária média de 13,1 g de colestilan. A taxa de doentes que responderam ao tratamento (quer se traduza numa redução do fósforo sérico  $\leq 1,78$  mmol/l e/ou numa redução em relação à linha de base  $\geq 0,3$  mmol/l) foi de 50,4% e de 43,8% nos dois estudos, respetivamente (placebo 30,8% e 26,3%, respetivamente).

##### *Estudos de longo prazo:*

Dois estudos de dose flexível, em regime aberto e de longo prazo, demonstraram que a redução de fósforo sérico manteve-se durante um ano, no máximo. Após um ano, o nível médio de fósforo sérico foi de 1,89 mmol/l com uma redução significativa a partir da linha de base de 0,39 mmol/l e a taxa de resposta (nível de fósforo  $< 1,78$  mmol/l) foi de 44%. A maioria dos doentes recebeu 12 ou 15 g/dia de colestilan nos estudos de longo prazo.

#### Cálcio sérico

Nos ensaios clínicos realizados, o colestilan não produziu qualquer efeito nos níveis séricos de cálcio durante um período máximo de um ano.

#### Produto dos iões de cálcio e fósforo sérico

O produto de iões de cálcio e fósforo foi reduzido em pelo menos  $0,48 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$  na semana 12 em comparação com o placebo a doses  $\geq 9$  g/dia num estudo de dose fixa e em 1,05 e 0,86  $\text{mmol}^2/\text{l}^2$  na semana 12 em dois estudos de dose flexível. O colestilan reduziu o produto dos iões de cálcio e fósforo em  $0,90 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$  após um ano.

### Hormona da paratireóide sérica (PTH)

Na maioria dos estudos clínicos, o colestilan reduziu a PTH sérica em comparação com a linha de base, tendo sido significativa em termos estatísticos em relação ao placebo.

### Colesterol sérico

O colestilan reduziu significativamente o colesterol LDL sérico em 17,8, 25,6, 29,4, 34,8 e 33,4% a 3, 6, 9, 12 e 15 g/dia na semana 12 em comparação com o placebo num estudo de dose fixa, respetivamente. O colestilan demonstrou igualmente reduções significativas a partir da linha de base em 35,3 e 30,1% na semana 12 em dois estudos de dose flexível e em 25,8% após um ano em estudos de longo prazo. As reduções no colesterol LDL também são refletidas em reduções significativas no colesterol total.

### Hemoglobina glicosilada sérica A1c

Em indivíduos com HbA1c  $\geq 7,0\%$  na linha de base, o colestilan demonstrou uma redução de entre 0,36 e 1,38% na semana 12 no estudo de dose fixa e em 0,94 e 0,91% na semana 12 nos dois estudos de dose flexível. Após um ano de tratamento, foi observada uma redução de 1,12% na HbA1c.

### Ácido úrico sérico

O colestilan foi também associado a uma redução dependente da dose nos níveis séricos de ácido úrico, com uma redução média de 43 micromol/l após um ano de tratamento.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

BindRen não foi absorvido no trato gastrointestinal de voluntários saudáveis após a administração oral de colestilan  $^{14}\text{C}$ -radiomarcado.

Os resultados dos testes *in vitro* sugerem que os medicamentos com características aniónicas e/ou lipofílicas têm um potencial superior de se ligarem ao BindRen.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais diretos para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico ou toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. No entanto, não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em doses superiores a 2,5 vezes a dose clínica humana e os possíveis efeitos reprodutivos relacionados com a coagulação e hemorragia não foram avaliados.

Os parâmetros de hemorragia e de coagulação aumentada (PT e aPTT) foram evidentes em ratos após uma administração repetida. Considerou-se que estes resultaram de uma carência de vitamina K no seguimento de uma redução na absorção de vitaminas lipossolúveis (ver secção 4.4).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do granulado

Água purificada

Hidroxipropilcelulose

Sílica coloidal anidra

Óleo de rícino hidrogenado

#### Revestimento

Etilcelulose

Hipromelose

Macrogol 8000

Citrato trietílico  
Dióxido de titânio  
Talco  
Álcool cetílico  
Laurilsulfato de sódio  
Óleo de rícino hidrogenado

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Saquetas de folha de alumínio (politereftalato de etileno/polietileno/folha de alumínio/policloreto de vinilideno).

Cada saqueta contém 2 g de granulado.

Apresentações:

30, 60 ou 90 saquetas por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

Telf.: +44 (0)207 065 5000

Fax: +44 (0)207 065 5050

E-mail: [info@mt-pharma-eu.com](mailto:info@mt-pharma-eu.com)

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/804/011-013

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21 de janeiro de 2013

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

BindRen 3 g granulado

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada saqueta contém 3 g de colestilan.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Granulado.

Granulado revestido por película, de cor branca e forma cilíndrica, com aproximadamente 3,5 mm de comprimento e 3 mm de diâmetro.

## 4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

### 4.1 Indicações terapêuticas

BindRen é indicado para o tratamento de hiperfosfatemia em doentes adultos com Doença Renal Crónica (DRC) Estádio 5, que se encontram a receber hemodiálise ou diálise peritoneal.

### 4.2 Posologia e modo de administração

#### Posologia

A dose inicial recomendada é de 6-9 g por dia (2-3 g três vezes ao dia).

Os doentes que tomaram previamente outros aglutinantes de fosfato e que mudaram para BindRen devem iniciar com uma dose de 6-9 g por dia (2-3 g três vezes ao dia).

#### Titulação da dose

As concentrações séricas de fósforo devem ser monitorizadas. Se não for alcançada uma concentração sérica de fósforo aceitável, a dose pode ser aumentada em 3 g por dia (1 g três vezes ao dia) em intervalos de 2-3 semanas. A dose diária máxima de BindRen testada em ensaios clínicos foi de 15 g por dia (5 g três vezes ao dia).

#### Populações especiais

##### *Doentes idosos*

A experiência dos ensaios clínicos realizados em doentes com mais de 75 anos de idade é muito limitada.

##### *Compromisso renal*

BindRen é indicado para utilização em doentes com Doença Renal Crónica (DRC) Estádio 5, que se encontram a receber hemodiálise ou diálise peritoneal. Não existem dados disponíveis acerca da utilização de BindRen em doentes pré-diálise.

### *Afeção hepática grave*

Os doentes com afeção hepática grave foram excluídos dos ensaios clínicos. Consequentemente, a utilização de BindRen não é recomendada em doentes com afeção hepática grave (ver também secção 4.4). Não existem dados disponíveis.

### *População pediátrica*

A segurança e eficácia de BindRen em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

### Modo de administração

BindRen é para ser administrado por via oral. O granulado deve ser tomado como um todo enquanto uma dose da saqueta. A dose diária de BindRen granulado deve ser administrada em três doses igualmente divididas com ou imediatamente após as refeições, com uma quantidade suficiente de água para ajudar a deglutição. A divisão da dose diária pode ser ajustada mediante recomendação do médico, tendo em consideração a ingestão alimentar de fosfato. Os doentes devem ser encorajados a aderir às dietas prescritas, baixas em potássio. O tratamento de níveis sanguíneos elevados de fósforo requer, normalmente, um tratamento a longo prazo.

## **4.3 Contraindicações**

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Obstrução intestinal.

## **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

A segurança e eficácia de BindRen não foram estudadas em doentes com:

- Disfagia ou perturbações da deglutição
- Doenças gastrointestinais graves, tais como obstipação crónica ou grave, estenose intestinal, divertículo intestinal, colite sigmóide, úlceras gastrointestinais ou uma grande cirurgia gastrointestinal recente
- Obstrução biliar
- Afeção hepática grave (ver também secção 4.2)
- Crises epiléticas
- História recente de peritonite em doentes com diálise peritoneal
- Albumina sérica <30 g/l

Consequentemente, a utilização de BindRen não é recomendada em doentes com estas doenças.

### Hiperparatireoidismo

A administração isolada de BinRen não é indicada para o controlo do hiperparatireoidismo.

### Obstrução intestinal e íleo/subíleo

Em casos muito raros, foi observada obstrução intestinal e íleo/subíleo em doentes durante o tratamento com BindRen. A obstipação pode ser um sintoma precedente. Os doentes com obstipação devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento com BindRen. Em doentes que desenvolvam obstipação grave ou outros sintomas gastrointestinais graves, poderá ser necessário considerar um tratamento alternativo.

### Hemorragia gastrointestinal

Deverá ter-se precaução ao tratar doentes com condições com predisposição para hemorragia gastrointestinal, tais como história recente de hemorragia gastrointestinal, úlceras gastrointestinais, gastrite, diverticulose, colite e hemorróides.

### Hipocalcemia/hipercalcemia

Os doentes com compromisso renal podem desenvolver hipocalcemia ou hipercalcemia. BindRen não contém cálcio e não produz qualquer efeito nas concentrações séricas de cálcio durante um tratamento com duração máxima de um ano. As concentrações séricas de cálcio devem ser monitorizadas enquanto seguimento normal de um doente em diálise. Em caso de hipocalcemia, deverá ser administrado cálcio elementar como suplemento.

### Vitaminas lipossolúveis

BindRen não induziu qualquer redução clinicamente relevante na absorção das vitaminas A, D, E ou K durante estudos clínicos com duração máxima de um ano. No entanto, deverá ter-se precaução aquando do tratamento de doentes com uma suscetibilidade à vitamina K ou deficiências de vitaminas lipossolúveis, tais como doentes com síndromes de malabsorção e doentes tratados com anticoagulantes derivados da cumarina (por ex., a varfarina). Nestes doentes, recomenda-se a monitorização das concentrações das vitaminas A, D e E ou a avaliação do estado da vitamina K através da medição dos parâmetros de coagulação e a utilização de suplementos vitamínicos, se necessário.

### Carência de folato

BindRen não induziu uma redução clinicamente relevante na absorção de folato durante estudos clínicos com duração máxima de um ano. No entanto, a absorção intestinal de folato pode ser prejudicada durante o tratamento a longo prazo de BindRen. Nestes doentes, deverá monitorizar-se o estado sérico do folato e considerar-se a utilização de um suplemento de ácido fólico.

### Hipotiroidismo

Recomenda-se uma monitorização de perto dos doentes com hipotiroidismo que estejam a receber levotiroxina concomitantemente com BindRen (ver secção 4.5).

### Equilíbrio iónico sistémico

BindRen liga-se ao fosfato e ao ácido biliar com a libertação de cloreto que está disponível para absorção sistémica. Consequentemente, é possível ocorrer alterações no equilíbrio iónico sistémico com um aumento no cloreto e uma diminuição no bicarbonato. No entanto, BindRen não induziu quaisquer alterações clinicamente relevantes nos níveis de cloreto e bicarbonato num tratamento com duração máxima de um ano.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

BindRen não é absorvido do trato gastrointestinal, mas pode afetar a biodisponibilidade ou taxa de absorção de outros medicamentos. Adicionalmente, foi relatada uma biodisponibilidade reduzida de outros medicamentos devido a alterações na circulação enterohepática, por exemplo, hormonas esteróides com possível insuficiência da eficácia dos contraceptivos orais, em medicamentos com um mecanismo de ação similar ao BindRen. Aquando da administração de um medicamento em que a redução na biodisponibilidade pode ter um efeito clinicamente relevante na sua segurança ou eficácia, o medicamento deve ser administrado pelo menos 1 hora antes ou 3 horas após a administração de BindRen. O tratamento concomitante com medicamentos com uma janela terapêutica estreita requer uma monitorização de perto das concentrações de fármaco ou reações adversas, ao iniciar ou proceder ao ajuste posológico de BindRen ou do medicamento concomitante.

Os estudos de interação foram realizados em voluntários saudáveis. Não foram realizados estudos de interação a doses diárias >9 g, não sendo por isso possível excluir a ocorrência de efeitos de interação mais significativos a doses mais elevadas de BindRen.

Estudos de interação de uma única dose demonstraram que a biodisponibilidade de ciprofloxacina, varfarina e enalapril não foi afectada quando coadministrados com BindRen (6-9 g/dia). BindRen reduziu a biodisponibilidade de digoxina em 16%, a  $C_{máx}$  em 17% e a  $C_{máx}$  de enalapril em 27%.

Devido ao elevado potencial de ligação *in vitro* entre BindRen e a levotiroxina, recomenda-se uma monitorização mais rigorosa dos níveis da hormona tireoestimulante (TSH) em doentes que se encontram a receber BindRen e levotiroxina.

Não estão disponíveis quaisquer dados *in vivo* sobre a possível interação de BindRen na absorção dos medicamentos imunossuppressores mofetil, ciclosporina ou tacrolimus. No entanto, foram relatadas diminuições nas concentrações sanguíneas de medicamentos com um mecanismo de ação similar ao BindRen. Deverá ter-se precaução ao prescrever BindRen a doentes que se encontrem a receber imunossuppressores.

Os doentes com crises epiléticas foram excluídos dos ensaios clínicos com BindRen. Deverá ter-se precaução ao prescrever BindRen a doentes que se encontrem também a tomar medicamentos anticonvulsivantes.

#### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

BindRen não é absorvido e não está disponível sistemicamente. Não se antecipam, por isso, quaisquer efeitos diretos de BindRen. No entanto, outros efeitos de BindRen podem afetar mulheres grávidas e a amamentar ou influenciar a fertilidade, ver secções 4.4 e 4.5.

##### Gravidez

Não existem dados disponíveis para avaliar a segurança e eficácia em mulheres grávidas.

As doentes que engravidarem e cuja avaliação benefício/risco confirmar a continuação do tratamento com BindRen poderão necessitar de um suplemento vitamínico, ver secção 4.4.

##### Amamentação

Não existem dados disponíveis para avaliar a segurança e eficácia em mulheres a amamentar.

As doentes que estejam a amamentar e cuja avaliação benefício/risco confirmar a continuação do tratamento com BindRen poderão necessitar de um suplemento vitamínico, ver secção 4.4.

##### Fertilidade

Não existem dados disponíveis para avaliar a potencial influência de BindRen na fertilidade.

#### **4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas**

Os efeitos de BindRen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

#### **4.8 Efeitos indesejáveis**

##### Resumo do perfil de segurança

A população de segurança é constituída pelos estudos clínicos de Fase II e III que envolveram 1.410 doentes com DRC Estádio 5 submetidos a diálise e concomitantemente tratados com BindRen durante, no máximo, um ano. Os doentes receberam doses de, no máximo, 15 g por dia, em três doses divididas de 5 g.

Aproximadamente 30% dos doentes tiveram pelo menos uma reação adversa. As reações adversas mais graves foram hemorragia gastrointestinal (pouco frequente) e obstipação (frequente). As reações adversas mais frequentemente relatadas foram náuseas, dispepsia e vômitos (todos frequentes). A frequência das reações adversas aumentou com a dose.

##### Lista tabelada de reações adversas

Esta lista de frequências foi definida utilizando a seguinte convenção: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ); frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência, as reações adversas são classificadas por ordem decrescente de gravidade.

#### **Infecções e infestações**

Pouco frequentes:	Gastroenterite
<b>Doenças endócrinas</b>	
Pouco frequentes:	Hiperparatireoidismo
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Frequentes:	Hipocalcemia, apetite diminuído
Pouco frequentes:	Carência de folato, hipertrigliceridemia, polidipsia
Raros:	Carência de vitamina K, calcifilaxia, desequilíbrio electrolítico, sobrecarga de líquidos
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Pouco frequentes:	Insónia
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Pouco frequentes:	Tremor, tonturas, cefaleia, disgeusia
<b>Cardiopatias</b>	
Raros:	Doença da artéria coronária
<b>Vasculopatias</b>	
Pouco frequentes:	Hematoma, hipotensão
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Frequentes:	Obstipação, dor abdominal, vômitos, distensão abdominal, náuseas, gastrite, dispepsia, diarreia, flatulência, mal-estar abdominal
Pouco frequentes:	Hemorragia gastrointestinal, esofagite, fecaloma, disfagia, alteração dos hábitos intestinais, boca seca
Raros:	Obstrução intestinal*
<b>Afecções hepatobiliares</b>	
Pouco frequentes:	Enzimas hepáticas aumentadas
<b>Afecções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
Pouco frequentes:	Urticária, erupção cutânea, prurido, xerose cutânea
Raros:	Dermatite alérgica, psoríase em gotas
<b>Afecções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos</b>	
Pouco frequentes:	Espasmo muscular, dor musculoesquelética, artralgia, dorsalgia, dor nas extremidades
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Pouco frequentes:	Astenia

\*Um único caso com um resultado fatal

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

## 4.9 Sobredosagem

BindRen foi administrado a doentes submetidos a diálise em doses máximas de 15 g/dia continuamente durante, no máximo, um ano sem relatados de casos de sobredosagem. O potencial risco de sobredosagem pode incluir reações adversas ou um agravamento das reações adversas mencionadas na secção 4.8.

Não existem antídotos conhecidos do BindRen.

## 5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: **ainda não atribuído**. Código ATC: **ainda não atribuído**

BindRen contém colestilan. O colestilan é um polímero aglutinante de fosfato não absorvido, sem cálcio e não metálico. Os locais de ligação ficam parcialmente protonados no estômago e interagem através de uma ligação iónica e de hidrogénio com os aniões de fosfato dietético e ácidos biliares no duodeno. Ao ligar o fosfato presente nos alimentos no trato digestivo, o colestilan diminui a concentração sérica de fósforo. O colestilan também liga os ácidos biliares, reduzindo assim a concentração sérica de colesterol LDL. Observou-se igualmente que, no pool de ácidos biliares no trato gastrointestinal, esta substância reduz a glicose sérica. O colestilan pode igualmente ligar ácido úrico no trato gastrointestinal.

Foram realizados três estudos de Fase III e dois estudos de seguimento a longo prazo em doentes com DRC Estádio 5 submetidos a diálise para investigar a eficácia e segurança nesta população.

#### Fósforo sérico

##### *Estudo de dose fixa:*

Num estudo de dose fixa, com dupla ocultação, com duração de 12 semanas e que inclui cinco grupos de colestilan (3, 6, 9, 12 e 15 g/dia) e placebo, a dose de colestilan iguais ou superiores a 6 g/dia demonstraram uma redução no nível de fósforo sérico independente da dose. A redução média quadrada mínima a partir da linha de base até à semana 12, conforme comparada com o placebo, foi de 0,16, 0,21, 0,19 e 0,37 mmol/l a 6, 9, 12 e 15 g/dia respetivamente.

##### *Estudos de dose flexível:*

Foram realizados estudos de dose flexíveis similares, com duração de 12 semanas e em regime aberto, seguidos de um período de abstinência com dupla ocultação de 4 semanas (em comparação com placebo). No primeiro estudo, o nível médio de fósforo sérico foi de 2,33 mmol/l na linha de base e 1,96 mmol/l (redução média por 0,36 mmol/l) na semana 12 numa dose diária média de 11,5 g de colestilan. À semelhança do segundo estudo, o nível médio de fósforo sérico foi de 2,44 mmol/l na linha de base e 1,94 mmol/l (redução média por 0,50 mmol/l) na semana 12 numa dose diária média de 13,1 g de colestilan. A taxa de doentes que responderam ao tratamento (quer se traduza numa redução do fósforo sérico  $\leq 1,78$  mmol/l e/ou numa redução em relação à linha de base  $\geq 0,3$  mmol/l) foi de 50,4% e de 43,8% nos dois estudos, respetivamente (placebo 30,8% e 26,3%, respetivamente).

##### *Estudos de longo prazo:*

Dois estudos de dose flexível, em regime aberto e de longo prazo, demonstraram que a redução de fósforo sérico manteve-se durante um ano, no máximo. Após um ano, o nível médio de fósforo sérico foi de 1,89 mmol/l com uma redução significativa a partir da linha de base de 0,39 mmol/l e a taxa de resposta (nível de fósforo  $<1,78$  mmol/l) foi de 44%. A maioria dos doentes recebeu 12 ou 15 g/dia de colestilan nos estudos de longo prazo.

#### Cálcio sérico

Nos ensaios clínicos realizados, o colestilan não produziu qualquer efeito nos níveis séricos de cálcio durante um período máximo de um ano.

#### Produto dos íons de cálcio e fósforo sérico

O produto de íons de cálcio e fósforo foi reduzido em pelo menos 0,48 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> na semana 12 em comparação com o placebo a doses ≥9 g/dia num estudo de dose fixa e em 1,05 e 0,86 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> na semana 12 em dois estudos de dose flexível. O colestilan reduziu o produto dos íons de cálcio e fósforo em 0,90 mmol<sup>2</sup>/l<sup>2</sup> após um ano.

#### Hormona da paratireóide sérica (PTH)

Na maioria dos estudos clínicos, o colestilan reduziu a PTH sérica em comparação com a linha de base, tendo sido significativa em termos estatísticos em relação ao placebo.

#### Colesterol sérico

O colestilan reduziu significativamente o colesterol LDL sérico em 17,8, 25,6, 29,4, 34,8 e 33,4% a 3, 6, 9, 12 e 15 g/dia na semana 12 em comparação com o placebo num estudo de dose fixa, respetivamente. O colestilan demonstrou igualmente reduções significativas a partir da linha de base em 35,3 e 30,1% na semana 12 em dois estudos de dose flexível e em 25,8% após um ano em estudos de longo prazo. As reduções no colesterol LDL também são refletidas em reduções significativas no colesterol total.

#### Hemoglobina glicosilada sérica A1c

Em indivíduos com HbA1c ≥7,0% na linha de base, o colestilan demonstrou uma redução de entre 0,36 e 1,38% na semana 12 no estudo de dose fixa e em 0,94 e 0,91% na semana 12 nos dois estudos de dose flexível. Após um ano de tratamento, foi observada uma redução de 1,12% na HbA1c.

#### Ácido úrico sérico

O colestilan foi também associado a uma redução dependente da dose nos níveis séricos de ácido úrico, com uma redução média de 43 micromol/l após um ano de tratamento.

### **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

BindRen não foi absorvido no trato gastrointestinal de voluntários saudáveis após a administração oral de colestilan <sup>14</sup>C-radiomarcado.

Os resultados dos testes *in vitro* sugerem que os medicamentos com características aniónicas e/ou lipofílicas têm um potencial superior de se ligarem ao BindRen.

### **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Os dados não clínicos não revelam riscos especiais diretos para o ser humano, segundo estudos convencionais de farmacologia de segurança, toxicidade de dose única e repetida, genotoxicidade, potencial carcinogénico ou toxicidade reprodutiva e desenvolvimento. No entanto, não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva em doses superiores a 2,5 vezes a dose clínica humana e os possíveis efeitos reprodutivos relacionados com a coagulação e hemorragia não foram avaliados.

Os parâmetros de hemorragia e de coagulação aumentada (PT e aPTT) foram evidentes em ratos após uma administração repetida. Considerou-se que estes resultaram de uma carência de vitamina K no seguimento de uma redução na absorção de vitaminas lipossolúveis (ver secção 4.4).

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

#### Núcleo do granulado

Água purificada  
Hidroxipropilcelulose  
Sílica coloidal anidra

Óleo de rícino hidrogenado

Revestimento

Etilcelulose

Hipromelose

Macrogol 8000

Citrato trietilico

Dióxido de titânio

Talco

Álcool cetílico

Laurilsulfato de sódio

Óleo de rícino hidrogenado

## **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

## **6.3 Prazo de validade**

3 anos

## **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

Saquetas de folha de alumínio (politereftalato de etileno/polietileno/folha de alumínio/policloreto de vinilideno).

Cada saqueta contém 3 g de granulado.

Apresentações:

30, 60 ou 90 saquetas por embalagem.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Não existem requisitos especiais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.

Dashwood House

69 Old Broad Street

London

EC2M 1QS

United Kingdom

Telf.: +44 (0)207 065 5000

Fax: +44 (0)207 065 5050

E-mail: [info@mt-pharma-eu.com](mailto:info@mt-pharma-eu.com)

**8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/804/014-016

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 21 de janeiro de 2013

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

Medicamento já não autorizado

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH  
Hildebrandstr. 12  
37081 Göttingen  
Alemanha

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento sujeito a receita médica.

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios Periódicos de Segurança Atualizados**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar o primeiro relatório periódico de segurança atualizado para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização. Subsequentemente, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá apresentar relatórios periódicos de segurança atualizados para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE. Esta lista encontra-se publicada no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos devem ser apresentados ao mesmo tempo.

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## **A. ROTULAGEM**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM EXTERIOR PARA BLISTERS - COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

BindRen 1 g comprimidos revestidos por película  
colestilan

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 1 g de colestilan.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

45 comprimidos revestidos por película  
99 comprimidos revestidos por película  
198 comprimidos revestidos por película  
270 comprimidos revestidos por película  
297 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Uso oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/804/006-010

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

BindRen 1 g comprimidos

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER” OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS – COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

BindRen 1 g comprimidos revestidos por película  
colestilan

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM PRIMÁRIA DE SAQUETAS COM GRANULADO 2 G**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

BindRen 2 g granulado  
colestilan

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada saqueta contém 2 g de colestilan.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado  
30 saquetas  
60 saquetas  
90 saquetas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Uso oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/804/011-013

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

BindRen 2 g granulado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM PRIMÁRIA DE SAQUETAS COM GRANULADO 3 G**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

BindRen 3 g granulado  
colestilan

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada saqueta contém 3 g de colestilan.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

Granulado  
30 saquetas  
60 saquetas  
90 saquetas

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Uso oral.  
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/804/014-016

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

BindRen 3 g granulado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETA PARA GRANULADO DE 2 G**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

BindRen 2 g granulado  
colestilan  
Uso oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

2 g

**6. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE  
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**SAQUETA PARA GRANULADO DE 3 G**

**1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

BindRen 3 g granulado  
colestilan  
Uso oral

**2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE**

3 g

**6. OUTRAS**

Medicamento já não autorizado

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

**EMBALAGEM PRIMÁRIA PARA FRASCOS - COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

BindRen 1 g comprimidos revestidos por película  
colestilan

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 1 g de colestilan.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

45 comprimidos revestidos por película  
99 comprimidos revestidos por película  
198 comprimidos revestidos por película  
270 comprimidos revestidos por película  
297 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Uso oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**

**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/804/001-005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

BindRen 1 g comprimidos

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO****RÓTULO DO FRASCO - COMPRIMIDOS REVESTIDOS POR PELÍCULA****1. NOME DO MEDICAMENTO**

BindRen 1 g comprimidos revestidos por película  
colestilan

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido revestido por película contém 1 g de colestilan.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES****4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

45 comprimidos revestidos por película  
99 comprimidos revestidos por película  
198 comprimidos revestidos por película  
270 comprimidos revestidos por película  
297 comprimidos revestidos por película

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.  
Uso oral

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/12/804/001-005

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

Medicamento sujeito a receita médica.

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

**B. FOLHETO INFORMATIVO**

Medicamento já não autorizado

## Folheto informativo: Informação para o doente

### BindRen 1 g comprimidos revestidos por película colestilan

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

#### **Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

#### **O que contém este folheto:**

1. O que é BindRen e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar BindRen
3. Como tomar BindRen
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar BindRen
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### **1. O que é BindRen e para que é utilizado**

BindRen contém a substância ativa colestilan. É utilizado para reduzir os níveis sanguíneos elevados de fósforo em doentes adultos submetidos a diálise devido a uma insuficiência renal.

Acerca dos níveis sanguíneos elevados de fósforo (hiperfosfatemia)

Se os seus rins já não funcionam adequadamente, poderá ser submetido a diálise, que substitui muitas das funções dos seus rins. É igualmente aconselhado a seguir uma dieta especial para reduzir a quantidade de fósforo que o seu organismo retira dos alimentos. Por vezes, a diálise e a dieta não são suficientes para travar o aumento dos níveis sanguíneos de fósforo, uma condição que lhe foi mencionada pelo seu médico como sendo hiperfosfatemia. Manter o nível sanguíneo de fósforo baixo é importante para manter os ossos e os vasos sanguíneos saudáveis e para prevenir a ocorrência de pele pruriginosa, dor nos ossos ou fraturas ósseas.

Como funciona o BindRen

O colestilan liga-se ao fósforo do sangue no trato digestivo para impedir a sua absorção na corrente sanguínea. O fósforo ligado ao colestilan é então excretado do seu organismo nas fezes. No entanto, mesmo estando a tomar BindRen, deve igualmente seguir a dieta especial recomendada pelo seu médico.

#### **2. O que precisa de saber antes de tomar BindRen**

##### **Não tome BindRen**

- se tem alergia ao colestilan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver uma obstrução intestinal (um bloqueio nos seus intestinos)

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar BindRen se tiver qualquer um dos seguintes problemas:

- problemas em engolir (deglutição)
- problemas graves com os movimentos intestinais ou do estômago, tais como prisão de ventre (obstipação), úlceras no estômago ou no intestino ou hemorroidas, dado que estes problemas podem conduzir a um risco acrescido de, por exemplo, hemorragia nos intestinos
- tiver sido submetido recentemente a uma grande cirurgia do estômago ou intestino
- obstrução da vesícula biliar
- problemas do fígado (hepáticos) graves
- convulsões
- história recente de inflamação da membrana que forma o revestimento da cavidade abdominal (barriga) (peritonite)
- níveis sanguíneos baixos de albumina (uma proteína)

Fale com o seu médico ou farmacêutico se alguma das seguintes situações se aplicar a si durante o seu tratamento com BindRen:

- se sofrer de obstipação, dado que o seu médico pode desejar monitorizar a sua função intestinal para detetar potenciais efeitos secundários (ver secção 4).
- se tiver sido informado de que sofre de um distúrbio que reduz a capacidade de absorção dos nutrientes dos intestinos (síndrome da má absorção) ou se tiver sido tratado com os medicamentos designados por anticoagulantes cumarínicos (por exemplo, a varfarina), dado que o seu médico pode desejar monitorizar o seu sangue e possivelmente solicitar-lhe que comece a tomar suplementos vitamínicos.
- se tiver níveis sanguíneos anormalmente baixos de cálcio. BindRen não contém cálcio e o seu médico pode prescrever adicionalmente comprimidos de cálcio.
- se tiver níveis sanguíneos anormalmente elevados de cálcio devido a uma atividade excessiva das glândulas paratiroides. BindRen, quando administrado isoladamente, não trata esta patologia, devendo ser-lhe prescritos outros medicamentos.

### **Crianças e adolescentes**

Não estão disponíveis dados acerca da segurança e eficácia de BindRen em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade). BindRen não deve ser utilizado em crianças e adolescentes.

### **Outros medicamentos e BindRen**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos para o ritmo do coração (cardíaco) irregular (como a digoxina), para tratar a tensão arterial alta (como o maleato de enalapril), anticonvulsivantes (como o ácido valpróico, fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, gabapentina, vigabatrina, zonisamida e levetiracetam), levotiroxina (utilizada para tratar a carência da hormona da tiróide), medicação contraceptiva oral (estrogénio, progestrona ou combinação de comprimidos), medicamentos imunossupressores (como a ciclosporina, micofenolato de mofetil, tacrolimus). Isto deve-se ao facto de o seu médico poder querer monitorizar a sua saúde, alterar a dose de BindRen ou de outro medicamento que esteja a tomar ou informá-lo para não tomar BindRen e outro medicamento ao mesmo tempo.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Se engravidar ou estiver a amamentar e o seu médico decidir que deve continuar o seu tratamento com BindRen, poderá pedir-lhe que tome também suplementos vitamínicos.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de BindRen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **3. Como tomar BindRen**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose inicial recomendada é 6-9 g por dia administrando 2 g ou 3 g três vezes ao dia com as refeições. O seu médico poderá optar por aumentar a dose para um total de 15 g por dia, dependendo do nível sanguíneo de fósforo. Informe o seu médico se não fizer regularmente três refeições por dia.

Tome BindRen por via oral.

Recomenda-se que tome os comprimidos como um todo junto com as refeições e uma pequena quantidade de água. O seu médico poderá aconselhá-lo a tomar suplementos de cálcio, vitamina D ou outras vitaminas ou medicamentos para além de BindRen.

Se tiver de tomar outros medicamentos, o seu médico informá-lo-á se pode tomar outros medicamentos ao mesmo tempo que o BindRen ou se tem de os tomar 1 hora antes ou 3 horas depois de tomar BindRen. O seu médico poderá considerar medir os níveis sanguíneos dos outros medicamentos que está a tomar.

#### **Se tomar mais BindRen do que deveria**

Informe o seu médico ou farmacêutico se tomar mais BindRen do que deveria.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar BindRen**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Continue com a dose seguinte à hora normal.

#### **Se parar de tomar BindRen**

O tratamento de níveis sanguíneos elevados de fósforo é, normalmente, necessário por longos períodos de tempo. É importante que continue a tomar BindRen até o seu médico deixar de o prescrever e que mantenha a sua dieta.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários mais graves são hemorragia no estômago ou intestino grosso (pouco frequente). Isto pode manifestar-se como sangue vivo ou sangue alterado nos seus vômitos ou, quando proveniente do intestino grosso, como fezes escuras ou com sangue.

A obstipação é frequente e se sofrer de obstipação persistente ou experienciar um agravamento da mesma, informe o seu médico ou farmacêutico uma vez que pode tratar-se do primeiro sinal de bloqueio dos intestinos.

Os efeitos secundários que se seguem foram observados em doentes que se encontravam a tomar BindRen:

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): sensação de enjoo (náuseas), vômitos, uma sensação de ardor no estômago, diarreia, inchaço abdominal, dor de estômago e dor intestinal, gases, apetite diminuído e baixo nível sanguíneo de cálcio.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): tensão arterial baixa, fraqueza, sede, cefaleia, tonturas, estremecimento, boca seca, dificuldades de deglutição, alteração do

sabor, azia, endurecimento das fezes, inflamação ou dor de estômago ou intestinal, alterações nos hábitos intestinais, insônia, comichão (prurido), pele seca (xerose cutânea), erupção da pele, urticária, manchas vermelhas com prurido, acumulação de sangue (hematoma), por exemplo, sob a pele, dor nas articulações, dor nas costas (dorsalgia), dor nos membros, dor ou espasmos dos músculos, aumento dos níveis sanguíneos de hormona paratiróide (uma proteína), determinados lípidos e enzimas hepáticas e um baixo nível de folato (uma vitamina).

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas): bloqueio dos intestinos, um baixo nível de vitamina K, obstrução dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco e inchaço dos tornozelos ou extremidades.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar BindRen**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem, no rótulo do frasco ou no blister após a abreviatura “VAL.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

### Blisters

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

### Frascos

O medicamento não necessita de qualquer temperatura especial de conservação. Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente e a prevenir o acesso acidental de crianças.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de BindRen**

A substância ativa é colestilan.

Cada comprimido revestido por película contém 1 g de colestilan.

Os outros componentes são água purificada, hidroxipropilcelulose, sílica coloidal anidra, óleo de rícino hidrogenado, hipromelose, ésteres acéticos de mono e diglicéridos de ácidos gordos, polissorbato 80, goma-laca, índigo carmim; laca de alumínio (E132) e cera de carnaúba.

### **Qual o aspeto de BindRen e conteúdo da embalagem**

Os comprimidos BindRen são comprimidos revestidos por película de cor branca e com forma oval com a inscrição “BINDREN” a tinta azul num dos lados. São fornecidos em blisters ou frascos em embalagens de 45, 99, 198, 270 ou 297 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH  
Hildebrandstr. 12  
37081 Göttingen  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

### **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  
London  
EC2M 1QS  
United Kingdom  
Tel/Tel./ Τηλ./Tlf/Tél/Sími/Tηλ: +44 (0) 20 7382 9000  
[medinfo@mt-pharma-eu.com](mailto:medinfo@mt-pharma-eu.com)

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

## Folheto informativo: Informação para o doente

**BindRen 2 g granulado**

**BindRen 3 g granulado**

colestilan

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

### O que contém este folheto:

1. O que é BindRen e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar BindRen
3. Como tomar BindRen
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar BindRen
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

#### 1. O que é BindRen e para que é utilizado

BindRen contém a substância ativa colestilan. É utilizado para reduzir os níveis sanguíneos elevados de fósforo em doentes adultos submetidos a diálise devido a uma insuficiência renal.

Acerca dos níveis sanguíneos elevados de fósforo (hiperfosfatemia)

Se os seus rins já não funcionam adequadamente, poderá ser submetido a diálise, que substitui muitas das funções dos seus rins. É igualmente aconselhado a seguir uma dieta especial para reduzir a quantidade de fósforo que o seu organismo retira dos alimentos. Por vezes, a diálise e a dieta não são suficientes para travar o aumento dos níveis sanguíneos de fósforo, uma condição que lhe foi mencionada pelo seu médico como sendo hiperfosfatemia. Manter o nível sanguíneo de fósforo baixo é importante para manter os ossos e os vasos sanguíneos saudáveis e para prevenir a ocorrência de pele pruriginosa, dor nos ossos ou fraturas ósseas.

Como funciona o BindRen

O colestilan liga-se ao fósforo do sangue no trato digestivo para impedir a sua absorção na corrente sanguínea. O fósforo ligado ao colestilan é então excretado do seu organismo nas fezes. No entanto, mesmo estando a tomar BindRen, deve igualmente seguir a dieta especial recomendada pelo seu médico.

#### 2. O que precisa de saber antes de tomar BindRen

##### Não tome BindRen

- se tem alergia ao colestilan ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se tiver uma obstrução intestinal (um bloqueio nos seus intestinos)

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar BindRen se tiver qualquer um dos seguintes problemas:

- problemas em engolir (deglutição)
- problemas graves com os movimentos intestinais ou do estômago, tais como prisão de ventre (obstipação), úlceras no estômago ou no intestino ou hemorroidas, dado que estes problemas podem conduzir a um risco acrescido de, por exemplo, hemorragia nos intestinos
- tiver sido submetido recentemente a uma grande cirurgia do estômago ou intestino
- obstrução da vesícula biliar
- problemas do fígado (hepáticos) graves
- convulsões
- história recente de inflamação da membrana que forma o revestimento da cavidade abdominal (barriga) (peritonite)
- níveis sanguíneos baixos de albumina (uma proteína)

Fale com o seu médico ou farmacêutico se alguma das seguintes situações se aplicar a si durante o seu tratamento com BindRen:

- se sofrer de obstipação, dado que o seu médico pode desejar monitorizar a sua função intestinal para detetar potenciais efeitos secundários (ver secção 4).
- se tiver sido informado de que sofre de um distúrbio que reduz a capacidade de absorção dos nutrientes dos intestinos (síndrome da má absorção) ou se tiver sido tratado com os medicamentos designados por anticoagulantes cumarínicos (por exemplo, a varfarina), dado que o seu médico pode desejar monitorizar o seu sangue e possivelmente solicitar-lhe que comece a tomar suplementos vitamínicos.
- se tiver níveis sanguíneos anormalmente baixos de cálcio. BindRen não contém cálcio e o seu médico pode prescrever adicionalmente comprimidos de cálcio.
- se tiver níveis sanguíneos anormalmente elevados de cálcio devido a uma atividade excessiva das glândulas paratiroides. BindRen, quando administrado isoladamente, não trata esta patologia, devendo ser-lhe prescritos outros medicamentos.

### **Crianças e adolescentes**

Não estão disponíveis dados acerca da segurança e eficácia de BindRen em crianças e adolescentes (com menos de 18 anos de idade). BindRen não deve ser utilizado em crianças e adolescentes.

### **Outros medicamentos e BindRen**

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos para o ritmo do coração (cardíaco) irregular (como a digoxina), para tratar a tensão arterial alta (como o maleato de enalapril), anticonvulsivantes (como o ácido valpróico, fenitoína, carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, topiramato, gabapentina, vigabatrina, zonisamida e levetiracetam), levotiroxina (utilizada para tratar a carência da hormona da tiróide), medicação contraceptiva oral (estrogénio, progestrona ou combinação de comprimidos), medicamentos imunossupressores (como a ciclosporina, micofenolato de mofetil, tacrolimus). Isto deve-se ao facto de o seu médico poder querer monitorizar a sua saúde, alterar a dose de BindRen ou de outro medicamento que esteja a tomar ou informá-lo para não tomar BindRen e outro medicamento ao mesmo tempo.

### **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento. Se engravidar ou estiver a amamentar e o seu médico decidir que deve continuar o seu tratamento com BindRen, poderá pedir-lhe que tome também suplementos vitamínicos.

### **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Os efeitos de BindRen sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

### **3. Como tomar BindRen**

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose inicial recomendada é 6-9 g por dia administrando 2 g ou 3 g três vezes ao dia com as refeições. O seu médico poderá optar por aumentar a dose para um total de 15 g por dia, dependendo do nível sanguíneo de fósforo. Informe o seu médico se não fizer regularmente três refeições por dia.

Tome BindRen por via oral.

Recomenda-se que tome BindRen granulado como uma só dose da saqueta com uma pequena quantidade de água. No entanto, se não conseguir engolir todo o conteúdo da saqueta de uma vez só, pode dividir o conteúdo da dose da saqueta em porções menores.

O seu médico poderá aconselhá-lo a tomar suplementos de cálcio, vitamina D ou outras vitaminas ou medicamentos para além de BindRen.

Se tiver de tomar outros medicamentos, o seu médico informá-lo-á se pode tomar outros medicamentos ao mesmo tempo que o BindRen ou se tem de os tomar 1 hora antes ou 3 horas depois de tomar BindRen. O seu médico poderá considerar medir os níveis sanguíneos dos outros medicamentos que está a tomar.

#### **Se tomar mais BindRen do que deveria**

Informe o seu médico ou farmacêutico se tomar mais BindRen do que deveria.

#### **Caso se tenha esquecido de tomar BindRen**

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Continue com a dose seguinte à hora normal.

#### **Se parar de tomar BindRen**

O tratamento de níveis sanguíneos elevados de fósforo é, normalmente, necessário por longos períodos de tempo. É importante que continue a tomar BindRen até o seu médico deixar de o prescrever e que mantenha a sua dieta.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

### **4. Efeitos secundários possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários mais graves são hemorragia no estômago ou intestino grosso (pouco frequente). Isto pode manifestar-se como sangue vivo ou sangue alterado nos seus vómitos ou, quando proveniente do intestino grosso, como fezes escuras ou com sangue.

A obstipação é frequente e se sofrer de obstipação persistente ou experienciar um agravamento da mesma, informe o seu médico ou farmacêutico uma vez que pode tratar-se do primeiro sinal de bloqueio dos intestinos.

Os efeitos secundários que se seguem foram observados em doentes que se encontravam a tomar BindRen:

Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): sensação de enjoo (náuseas), vómitos, uma sensação de ardor no estômago, diarreia, inchaço abdominal, dor de estômago e dor intestinal, gases, apetite diminuído e baixo nível sanguíneo de cálcio.

Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): tensão arterial baixa, fraqueza, sede, cefaleia, tonturas, estremelecimento, boca seca, dificuldades de deglutição, alteração do sabor, azia, endurecimento das fezes, inflamação ou dor de estômago ou intestinal, alterações nos hábitos intestinais, insônia, comichão (prurido), pele seca (xerose cutânea), erupção da pele, urticária, manchas vermelhas com prurido, acumulação de sangue (hematoma), por exemplo, sob a pele, dor nas articulações, dor nas costas (dorsalgia), dor nos membros, dor ou espasmos dos músculos, aumento dos níveis sanguíneos de hormona paratiróide (uma proteína), determinados lípidos e enzimas hepáticas e um baixo nível de folato (uma vitamina).

Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em 1.000 pessoas): bloqueio dos intestinos, um baixo nível de vitamina K, obstrução dos vasos sanguíneos que irrigam o músculo cardíaco e inchaço dos tornozelos ou extremidades.

### **Comunicação de efeitos secundários**

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

## **5. Como conservar BindRen**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem ou na saqueta após a abreviatura “VAL.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente e a prevenir o acesso accidental de crianças.

## **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

### **Qual a composição de BindRen**

A substância ativa é colestilan.

- BindRen 2 g granulado: cada saqueta contém 2 g de colestilan.
- BindRen 3 g granulado: cada saqueta contém 3 g de colestilan.

Os outros componentes são: água purificada, hidroxipropilcelulose, sílica coloidal anidra, óleo de rícino hidrogenado, etilcelulose, hipromelose, macrogol 8000, citrato trietilico, dióxido de titânio, talco, cetanol e laurilsulfato de sódio.

### **Qual o aspeto de BindRen e conteúdo da embalagem**

BindRen granulado são grânulos cilíndricos de cor branca. São fornecidos em saquetas de 2 g ou 3 g em embalagens de 30, 60 ou 90 saquetas.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

### **Fabricante**

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH  
Hildebrandstr. 12  
37081 Göttingen  
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado.

### **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, GR, HU, IE, IS, IT, LI, LT, LU, LV, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK**

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.  
Dashwood House  
69, Old Broad Street  
London  
EC2M 1QS  
United Kingdom  
Tel/Tel./ Τηλ./Tlf/Tél/Sími/Τηλ: +44 (0) 20 7382 9000  
[medinfo@mt-pharma-eu.com](mailto:medinfo@mt-pharma-eu.com)

**Este folheto foi revisto pela última vez em**

### **Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.