

ALLEGATO I
RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BindRen 1 g compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 1 g di colestilano.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film.

Compressa bianca, di forma ovale, rivestita con film, di 20,2 mm di lunghezza e 10,7 mm di larghezza con "BINDREN" impresso su un lato (con inchiostro blu).

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BindRen è indicato per il trattamento dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con malattia renale cronica (MRC) di Stadio 5 che ricevono l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 6-9 g al giorno (2-3 g tre volte al giorno).

I pazienti che hanno assunto in precedenza altri leganti del fosfato che passano a BindRen devono iniziare ad assumere 6-9 g al giorno (2-3 g tre volte al giorno).

Titolazione della dose

Le concentrazioni sieriche di fosforo devono essere monitorate. Se non viene ottenuta una concentrazione sierica di fosforo accettabile, la dose può essere aumentata di 3 g al giorno (1 g tre volte al giorno) con 2-3 intervalli settimanali. La dose massima giornaliera di BindRen testata nelle sperimentazioni cliniche era pari a 15 g al giorno (5 g tre volte al giorno).

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

L'esperienza degli studi clinici in pazienti di età superiore ai 75 anni è molto limitata.

Insufficienza renale

L'uso di BindRen è indicato in pazienti con malattia renale cronica (MRC) di Stadio 5 che ricevono l'emodialisi o la dialisi peritoneale. Non sono disponibili dati sull'uso di BindRen in pazienti in predialisi.

Grave insufficienza epatica

I pazienti con grave insufficienza epatica sono stati esclusi dagli studi clinici. Di conseguenza, l'uso di BindRen non è raccomandato in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere anche paragrafo 4.4). Non ci sono dati disponibili.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di BindRen nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

BindRen è destinato all'uso orale. Le compresse devono essere assunte intere. La dose giornaliera delle compresse di BindRen deve essere assunta in tre dosi ugualmente suddivise con o immediatamente dopo i pasti con una quantità d'acqua sufficiente ad aiutare la deglutizione. La suddivisione della dose giornaliera può essere aggiustata dal medico tenendo conto dell'assunzione di fosfato con la dieta. I pazienti devono essere incoraggiati a seguire la dieta prescritta a basso contenuto di fosfato. In genere, il trattamento degli alti livelli di fosforo nel sangue richiede il trattamento a lungo termine.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ostruzione intestinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La sicurezza e l'efficacia di BindRen non sono state studiate in pazienti con:

- Disfagia o disturbi della deglutizione
- Gravi disturbi gastrointestinali come stipsi cronica o severa, stenosi intestinale, diverticolo intestinale, colite sigmoide, ulcere gastrointestinali, o recente intervento chirurgico gastrointestinale maggiore
- Ostruzione biliare
- Insufficienza epatica grave (vedere anche paragrafo 4.2)
- Disturbi convulsivi
- Recente anamnesi di peritonite in pazienti in dialisi peritoneale
- Albumina sierica < 30 g/l

Di conseguenza, l'uso di BindRen è sconsigliato in pazienti con questi disturbi.

Iperparatiroidismo

BindRen da solo non è indicato per il controllo dell'iperparatiroidismo.

Ostruzione intestinale e ileo/subileo

In casi molto rari, sono stati osservati ostruzione intestinale e ileo/subileo nei pazienti durante il trattamento con BindRen. La stipsi può essere un sintomo precedente. I pazienti costipati devono essere accuratamente monitorati durante il trattamento con BindRen. Nei pazienti che sviluppano stipsi severa o altri gravi sintomi gastrointestinali, può essere necessario un trattamento alternativo.

Emorragia gastrointestinale

Si deve usare cautela nel trattare pazienti con condizioni che predispongono all'emorragia gastrointestinale, come recente anamnesi di emorragia gastrointestinale, ulcere gastrointestinali, gastrite, diverticolite, colite ed emorroidi.

Ipocalcemia/ipercalcemia

I pazienti con insufficienza renale potrebbero sviluppare ipocalcemia o ipercalcemia. BindRen non contiene calcio, e non ha alcun effetto sulle concentrazioni sieriche di calcio nel trattamento fino a un anno. Le concentrazioni sieriche di calcio devono essere monitorate come normale follow-up di un paziente in dialisi. Il calcio elementare deve essere somministrato come integratore in caso di ipocalcemia.

Vitamine liposolubili

BindRen non ha indotto alcuna riduzione clinicamente rilevante nell'assorbimento delle vitamine A, D, E o K negli studi clinici fino a un anno. Tuttavia, si deve prestare attenzione nel trattare i pazienti con una suscettibilità alla vitamina K o carenza di vitamine liposolubili, come i pazienti con sindromi da malassorbimento e pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici (ad es. warfarina). In questi pazienti, si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni di vitamina A, D ed E o la valutazione dello stato della vitamina K attraverso la misurazione dei parametri di coagulazione e, se necessario, occorre integrare le vitamine.

Carenza di acido folico

BindRen non ha indotto alcuna riduzione clinicamente rilevante nell'assorbimento di acido folico negli studi clinici fino a un anno. Tuttavia, l'assorbimento di acido folico a livello intestinale potrebbe essere danneggiato nel trattamento a lungo termine con BindRen. In questi pazienti, si deve effettuare il monitoraggio dello stato dell'acido folico sierico e l'integrazione di acido folico.

Ipotiroidismo

Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti con ipotiroidismo quando la levotiroxina viene somministrata in concomitanza con BindRen (vedere paragrafo 4.5).

Equilibrio sistemico di ioni

BindRen lega il fosfato e gli acidi biliari, con il rilascio di cloruro che è disponibile per l'assorbimento sistemico. Sono quindi possibili variazioni nell'equilibrio sistemico di ioni con un aumento del cloruro e una riduzione del bicarbonato. Tuttavia, BindRen non ha introdotto alcuna variazione clinicamente significativa nel cloruro e nel bicarbonato nel trattamento fino a un anno.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

BindRen non viene assorbito da tratto gastrointestinale ma può incidere sulla biodisponibilità o sul tasso di assorbimento di altri medicinali. Inoltre, è stata segnalata una ridotta biodisponibilità di altri medicinali mediante variazioni nella circolazione enteroepatica, ad esempio, ormoni steroidei con potenziale danneggiamento dell'efficacia dei contraccettivi orali, per i medicinali con un meccanismo d'azione simile a BindRen. Nel somministrare qualsiasi medicinale in cui una riduzione della biodisponibilità potrebbe avere un effetto clinicamente rilevante sulla sicurezza o l'efficacia, il medicinale deve essere somministrato almeno 1 ora prima, o 3 ore dopo l'assunzione di BindRen. Il trattamento concomitante con medicinali con una finestra terapeutica ristretta richiede l'attento monitoraggio delle concentrazioni di farmaco o delle reazioni avverse, all'inizio o alla regolazione della dose di BindRen o del medicinale concomitante.

Studi di interazione sono stati condotti su volontari sani. Non sono state studiate interazioni a dosi > 9 g al giorno, e non possono essere esclusi effetti di interazione maggiori a dosi superiori di BindRen.

Studi d'interazione della singola dose hanno dimostrato che la biodisponibilità di ciprofloxacina, warfarina ed enalapril non è stata influenzata quando somministrati in concomitanza con BindRen (6-9 g/die). BindRen ha ridotto la biodisponibilità di digossina del 16% e della C_{max} del 17%, e la C_{max} di enalapril del 27%.

Dato l'alto potenziale di legame *in vitro* tra BindRen e la levotiroxina, si raccomanda un monitoraggio ancora più accurato dei livelli di ormone tireostimolante (TSH) nei pazienti che ricevono BindRen e levotiroxina.

Non sono disponibili dati *in vivo* sulla possibile interazione di BindRen sull'assorbimento dei medicinali immunosoppressori micofenolato mofetile, ciclosporina o tacrolimus. Tuttavia, sono state segnalate concentrazioni nel sangue ridotte per i medicinali con un meccanismo d'azione simile a BindRen. Si deve usare cautela nel prescrivere BindRen ai pazienti che ricevono immunosoppressori.

I pazienti con disturbi convulsivi sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche con BindRen. Si deve usare cautela nel prescrivere BindRen ai pazienti che assumono anche medicinali anticonvulsivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

BindRen non viene assorbito e non è disponibile a livello sistemico. Non sono quindi previsti effetti diretti di BindRen. Tuttavia, altri effetti di BindRen possono incidere sulle donne in gravidanza o allattamento o influenzare la fertilità, vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

Gravidanza

Non ci sono dati disponibili per valutare la sicurezza e l'efficacia nelle donne in gravidanza. Nelle pazienti che iniziano una gravidanza, e laddove una valutazione beneficio/rischio confermi il proseguimento del trattamento con BindRen, può essere necessaria l'integrazione di vitamine, vedere paragrafo 4.4.

Allattamento

Non ci sono dati disponibili per valutare la sicurezza e l'efficacia nelle donne in allattamento. Nelle pazienti in allattamento, e laddove una valutazione beneficio/rischio confermi il proseguimento del trattamento con BindRen, può essere necessaria l'integrazione di vitamine, vedere paragrafo 4.4.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili per valutare la potenziale influenza di BindRen sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

BindRen non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Studi clinici di Fase II e III che coinvolgevano 1.410 pazienti con MRC di Stadio 5 in dialisi trattati con BindRen fino a un anno costituivano la popolazione di sicurezza. I pazienti ricevevano dosi fino a 15 g al giorno, in tre dosi suddivise di 5 g.

Circa il 30% dei pazienti ha manifestato almeno una reazione avversa. Le reazioni avverse più gravi sono state l'emorragia gastrointestinale (non comune) e la stipsi (comune). Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state nausea, dispepsia e vomito (tutte comuni). La frequenza delle reazioni avverse aumentava con la dose.

Tabella delle reazioni avverse

Un elenco delle frequenze è stato definito usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono classificate in ordine di gravità decrescente.

Infezioni ed infestazioni

Non comune:

Gastroenterite

Patologie endocrine

Non comune:

Iperparatiroidismo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune:	Ipocalcemia, riduzione dell'appetito
Non comune:	Carenza di acido folico, ipertrigliceridemia, polidipsia
Raro:	Carenza di vitamina K, calcifilassi, squilibrio elettrolitico, sovraccarico idrico

Disturbi psichiatrici

Non comune:	Insonnia
-------------	----------

Patologie del sistema nervoso

Non comune:	Tremore, vertigini, cefalea, disgeusia
-------------	--

Patologie cardiache

Raro:	Coronaropatia
-------	---------------

Patologie vascolari

Non comune:	Ematoma, ipotensione
-------------	----------------------

Patologie gastrointestinali

Comune:	Stipsi, dolore addominale, vomito, distensione addominale, nausea, gastrite, dispepsia, diarrea, flatulenza, disturbo addominale
Non comune:	Emorragia gastrointestinale, esofagite, fecaloma, disfagia, variazione nelle abitudini intestinali, secchezza delle fauci
Raro:	Ostruzione intestinale*

Patologie epatobiliari

Non comune:	Aumento degli enzimi epatici
-------------	------------------------------

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune:	Orticaria, eritema cutaneo, prurito, secchezza cutanea
Raro:	Dermatite allergica, psoriasi guttata

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune:	Spasmi muscolari, dolori muscoloscheletrici, artralgia, mal di schiena, dolore alle estremità
-------------	---

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune:	Astenia
-------------	---------

*Un singolo caso con esito fatale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

BindRen è stato somministrato ai pazienti in dialisi in dosi fino a 15 g/die fino a un anno costantemente senza alcun caso di sovradosaggio. Il rischio potenziale di sovradosaggio potrebbe includere reazioni avverse o un peggioramento delle reazioni avverse menzionate nel paragrafo 4.8.

Non vi sono antidoti noti a BindRen.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: **non ancora assegnata**. Codice ATC: **non ancora assegnato**

BindRen contiene colestilano. Il colestilano è un polimero legante del fosfato non metallico, non calcico. I siti di legame diventano parzialmente protonati nello stomaco e interagiscono attraverso il legame ionico e idrogeno sia con l'apporto dietetico di anioni di fosfato che con gli acidi biliari nel duodeno. Legando il fosfato dal cibo nel tratto digestivo, il colestilano riduce la concentrazione di fosforo nel siero. Inoltre, il colestilano lega gli acidi biliari, abbassando quindi la concentrazione di colesterolo LDL nel siero. Inoltre, si è osservato che le variazioni nel pool degli acidi biliari nel tratto gastrointestinale riducono anche il glucosio nel siero. Il colestilano può anche legare l'acido urico nel tratto gastrointestinale.

Tre studi di Fase III e due studi di follow-up a lungo termine sono stati eseguiti in pazienti con MRC di Stadio 5 in dialisi, al fine di investigare l'efficacia e la sicurezza in questa popolazione.

Fosforo nel siero

Studio a dose fissa:

In uno studio a dose fissa di 12 settimane, in doppio cieco, con cinque gruppi di colestilano (3, 6, 9, 12 e 15 g/die) e placebo, il colestilano a 6 g/die e oltre ha dimostrato una riduzione dose-dipendente nel livello di fosforo nel siero. La riduzione media con il metodo dei minimi quadrati dal basale alla settimana 12 rispetto al placebo era pari rispettivamente a 0,16, 0,21, 0,19 e 0,37 mmol/l a 6, 9, 12 e 15 g/die.

Studi a dose flessibile:

Sono stati eseguiti due studi simili a dose flessibile, di 12 settimane, in aperto, seguiti da un periodo di ritiro in doppio cieco di 4 settimane (confronto rispetto al placebo). Nel primo studio, il livello medio di fosforo nel siero era pari a 2,33 mmol/l al basale e a 1,96 mmol/l (riduzione media di 0,36 mmol/l) alla settimana 12 con una dose giornaliera media di colestilano pari a 11,5 g. In modo simile, nel secondo studio, il livello medio di fosforo nel siero era pari a 2,44 mmol/l al basale e a 1,94 mmol/l (riduzione media di 0,50 mmol/l) alla settimana 12 con una dose giornaliera media di colestilano pari a 13,1 g. La percentuale di risposta (una riduzione di fosforo nel siero $\leq 1,78$ mmol/l e/o una riduzione rispetto al basale $\geq 0,3$ mmol/l) era rispettivamente del 50,4% e del 43,8% nei due studi (placebo 30,8% e 26,3%, rispettivamente).

Studi a lungo termine:

Due studi a dose flessibile, a lungo termine, in aperto hanno dimostrato che la riduzione di fosforo nel siero veniva mantenuta fino a un anno. Dopo un anno, il livello medio di fosforo nel siero era pari a 1,89 mmol/l con una riduzione significativa rispetto al basale di 0,39 mmol/l e la percentuale di risposta (livello di fosforo $< 1,78$ mmol/l) era del 44%. La maggior parte dei pazienti riceveva 12 o 15 g/die di colestilano negli studi a lungo termine.

Calcio nel siero

Negli studi clinici, il colestilano non ha avuto effetti sui livelli di calcio nel siero in un periodo fino a un anno.

Prodotto ionico calcio/fosforo nel siero

Il prodotto ionico calcio/fosforo è stato ridotto di almeno $0,48 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ alla settimana 12 rispetto al placebo a dosi ≥ 9 g/die in uno studio a dose fissa e di $1,05$ e $0,86 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ alla settimana 12 in due studi a dose flessibile. Il colestilano ha ridotto il prodotto ionico calcio/fosforo di $0,90 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ dopo un anno.

Ormone paratiroideo (PTH) nel siero

Nella maggior parte degli studi clinici, il colestilano ha ridotto il PTH nel siero rispetto al basale, ed è stato statisticamente significativo rispetto al placebo.

Colesterolo nel siero

Il colestilano ha ridotto significativamente il colesterolo LDL nel siero rispettivamente del 17,8, 25,6, 29,4, 34,8 e 33,4% a 3, 6, 9, 12 e 15 g/die alla settimana 12 rispetto al placebo in uno studio a dose fissa. Il colestilano ha inoltre dimostrato riduzioni significative rispetto al basale del 35,3 e 30,1% alla settimana 12 in due studi a dose flessibile, e del 25,8% dopo un anno negli studi a lungo termine. Le riduzioni nel colesterolo LDL sono inoltre rispecchiate in riduzioni significative nel colesterolo totale.

Emoglobina glicosilata A1c nel siero

Nei soggetti con HbA1c al basale $\geq 7,0\%$, il colestilano ha dimostrato una riduzione compresa tra lo 0,36 e l'1,38% alla settimana 12 nello studio a dose fissa, e tra lo 0,94 e lo 0,91% alla settimana 12 nei due studi a dose flessibile. Dopo un anno di trattamento, è stata osservata una riduzione dell'1,12% nella HbA1c.

Acido urico nel siero

Il colestilano è stato inoltre associato alla riduzione dose-dipendente dell'acido urico nel siero, con una riduzione media di 43 micromoli/l dopo un anno di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

BindRen non viene assorbito nel tratto gastrointestinale di volontari sani dopo la somministrazione orale di colestilano ^{14}C -radioetichettato.

I risultati dei test *in vitro* suggeriscono che i medicinali con caratteristiche anioniche e/o lipofile hanno un maggiore potenziale di legarsi a BindRen.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari diretti per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi singole e ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Tuttavia, non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva a dosi superiori a 2,5 volte la dose clinica per l'uomo, e non sono stati valutati i possibili effetti riproduttivi relativi alla coagulazione e all'emorragia.

Emorragia e parametri di coagulazione accresciuti (PT e aPTT) erano evidenti nei ratti dopo la somministrazione ripetuta. Questi erano dovuti a una carenza di vitamina K dopo una riduzione nell'assorbimento di vitamine liposolubili (vedere paragrafo 4.4).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Acqua purificata
Idrossipropilcellulosa
Silice anidra colloidale
Olio di ricino idrogenato

Rivestimento della compressa

Ipromellosa
Esteri dell'acido acetico di mono e digliceridi degli acidi grassi
Polisorbato 80

Inchiostro da stampa
Gommalacca
Indigo carmine – lacca di alluminio (E132)
Cera di carnauba

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna temperatura particolare di conservazione.
Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi in polietilene ad alta densità (HDPE), con tappo in polipropilene e sigillo ad induzione.

Blister in alluminio/policlorotrifluoroetilene/PVC.

Dimensioni della confezione da 45, 99, 198, 270 o 297 compresse per cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

Tel.: +44 (0)207 065 5000

Fax: +44 (0)207 065 5050

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/804/001-010

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BindRen 2 g granuli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 2 g di colestilano.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granuli.

Granuli bianchi, cilindrici, rivestiti con film, ciascuno di circa 3,5 mm di lunghezza e 3 mm di diametro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BindRen è indicato per il trattamento dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con malattia renale cronica (MRC) di Stadio 5 che ricevono l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 6-9 g al giorno (2-3 g tre volte al giorno).

I pazienti che hanno assunto in precedenza altri leganti del fosfato che passano a BindRen devono iniziare ad assumere 6-9 g al giorno (2-3 g tre volte al giorno).

Titolazione della dose

Le concentrazioni sieriche di fosforo devono essere monitorate. Se non viene ottenuta una concentrazione sierica di fosforo accettabile, la dose può essere aumentata di 3 g al giorno (1 g tre volte al giorno) con 2-3 intervalli settimanali. La dose massima giornaliera di BindRen testata nelle sperimentazioni cliniche era pari a 15 g al giorno (5 g tre volte al giorno).

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

L'esperienza degli studi clinici in pazienti di età superiore ai 75 anni è molto limitata.

Insufficienza renale

L'uso di BindRen è indicato in pazienti con malattia renale cronica (MRC) di Stadio 5 che ricevono l'emodialisi o la dialisi peritoneale. Non sono disponibili dati sull'uso di BindRen in pazienti in predialisi.

Grave insufficienza epatica

I pazienti con grave insufficienza epatica sono stati esclusi dagli studi clinici. Di conseguenza, l'uso di BindRen non è raccomandato in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere anche paragrafo 4.4). Non ci sono dati disponibili.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di BindRen nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

BindRen è destinato all'uso orale. I granuli devono essere assunti integralmente come singola dose della bustina. La dose giornaliera di BindRen deve essere assunta in tre dosi ugualmente suddivise con o immediatamente dopo i pasti con una quantità d'acqua sufficiente ad aiutare la deglutizione. La suddivisione della dose giornaliera può essere aggiustata dal medico tenendo conto dell'assunzione di fosfato con la dieta. I pazienti devono essere incoraggiati a seguire la dieta prescritta a basso contenuto di fosfato. In genere, il trattamento degli alti livelli di fosforo nel sangue richiede il trattamento a lungo termine.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ostruzione intestinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La sicurezza e l'efficacia di BindRen non sono state studiate in pazienti con:

- Disfagia o disturbi della deglutizione
- Gravi disturbi gastrointestinali come stipsi cronica o severa, stenosi intestinale, diverticolo intestinale, colite sigmoide, ulcere gastrointestinali, o recente intervento chirurgico gastrointestinale maggiore
- Ostruzione biliare
- Insufficienza epatica grave (vedere anche paragrafo 4.2)
- Disturbi convulsivi
- Recente anamnesi di peritonite in pazienti in dialisi peritoneale
- Albumina sierica < 30 g/l

Di conseguenza, l'uso di BindRen è sconsigliato in pazienti con questi disturbi.

Iperparatiroidismo

BindRen da solo non è indicato per il controllo dell'iperparatiroidismo.

Ostruzione intestinale e ileo/subileo

In casi molto rari, sono stati osservati ostruzione intestinale e ileo/subileo nei pazienti durante il trattamento con BindRen. La stipsi può essere un sintomo precedente. I pazienti costipati devono essere accuratamente monitorati durante il trattamento con BindRen. Nei pazienti che sviluppano stipsi severa o altri gravi sintomi gastrointestinali, può essere necessario un trattamento alternativo.

Emorragia gastrointestinale

Si deve usare cautela nel trattare pazienti con condizioni che predispongono all'emorragia gastrointestinale, come recente anamnesi di emorragia gastrointestinale, ulcere gastrointestinali, gastrite, diverticolite, colite ed emorroidi.

Ipocalcemia/ipercalcemia

I pazienti con insufficienza renale potrebbero sviluppare ipocalcemia o ipercalcemia. BindRen non contiene calcio, e non ha alcun effetto sulle concentrazioni sieriche di calcio nel trattamento fino a un anno. Le concentrazioni sieriche di calcio devono essere monitorate come normale follow-up di un paziente in dialisi. Il calcio elementare deve essere somministrato come integratore in caso di ipocalcemia.

Vitamine liposolubili

BindRen non ha indotto alcuna riduzione clinicamente rilevante nell'assorbimento delle vitamine A, D, E o K negli studi clinici fino a un anno. Tuttavia, si deve prestare attenzione nel trattare i pazienti con una suscettibilità alla vitamina K o carenza di vitamine liposolubili, come i pazienti con sindromi da malassorbimento e pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici (ad es. warfarina). In questi pazienti, si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni di vitamina A, D ed E o la valutazione dello stato della vitamina K attraverso la misurazione dei parametri di coagulazione e, se necessario, occorre integrare le vitamine.

Carenza di acido folico

BindRen non ha indotto alcuna riduzione clinicamente rilevante nell'assorbimento di acido folico negli studi clinici fino a un anno. Tuttavia, l'assorbimento di acido folico a livello intestinale potrebbe essere danneggiato nel trattamento a lungo termine con BindRen. In questi pazienti, si deve effettuare il monitoraggio dello stato dell'acido folico sierico e l'integrazione di acido folico.

Ipotiroidismo

Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti con ipotiroidismo quando la levotiroxina viene somministrata in concomitanza con BindRen (vedere paragrafo 4.5).

Equilibrio sistemico di ioni

BindRen lega il fosfato e gli acidi biliari, con il rilascio di cloruro che è disponibile per l'assorbimento sistemico. Sono quindi possibili variazioni nell'equilibrio sistemico di ioni con un aumento del cloruro e una riduzione del bicarbonato. Tuttavia, BindRen non ha introdotto alcuna variazione clinicamente significativa nel cloruro e nel bicarbonato nel trattamento fino a un anno.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

BindRen non viene assorbito da tratto gastrointestinale ma può incidere sulla biodisponibilità o sul tasso di assorbimento di altri medicinali. Inoltre, è stata segnalata una ridotta biodisponibilità di altri medicinali mediante variazioni nella circolazione enteroepatica, ad esempio, ormoni steroidei con potenziale danneggiamento dell'efficacia dei contraccettivi orali, per i medicinali con un meccanismo d'azione simile a BindRen. Nel somministrare qualsiasi medicinale in cui una riduzione della biodisponibilità potrebbe avere un effetto clinicamente rilevante sulla sicurezza o l'efficacia, il medicinale deve essere somministrato almeno 1 ora prima, o 3 ore dopo l'assunzione di BindRen. Il trattamento concomitante con medicinali con una finestra terapeutica ristretta richiede l'attento monitoraggio delle concentrazioni di farmaco o delle reazioni avverse, all'inizio o alla regolazione della dose di BindRen o del medicinale concomitante.

Studi di interazione sono stati condotti su volontari sani. Non sono state studiate interazioni a dosi > 9 g al giorno, e non possono essere esclusi effetti di interazione maggiori a dosi superiori di BindRen.

Studi d'interazione della singola dose hanno dimostrato che la biodisponibilità di ciprofloxacina, warfarina ed enalapril non è stata influenzata quando somministrati in concomitanza con BindRen (6-9 g/die). BindRen ha ridotto la biodisponibilità di digossina del 16% e della C_{max} del 17%, e la C_{max} di enalapril del 27%.

Dato l'alto potenziale di legame *in vitro* tra BindRen e la levotiroxina, si raccomanda un monitoraggio ancora più accurato dei livelli di ormone tireostimolante (TSH) nei pazienti che ricevono BindRen e levotiroxina.

Non sono disponibili dati *in vivo* sulla possibile interazione di BindRen sull'assorbimento dei medicinali immunosoppressori micofenolato mofetile, ciclosporina o tacrolimus. Tuttavia, sono state segnalate concentrazioni nel sangue ridotte per i medicinali con un meccanismo d'azione simile a BindRen. Si deve usare cautela nel prescrivere BindRen ai pazienti che ricevono immunosoppressori.

I pazienti con disturbi convulsivi sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche con BindRen. Si deve usare cautela nel prescrivere BindRen ai pazienti che assumono anche medicinali anticonvulsivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

BindRen non viene assorbito e non è disponibile a livello sistemico. Non sono quindi previsti effetti diretti di BindRen. Tuttavia, altri effetti di BindRen possono incidere sulle donne in gravidanza o allattamento o influenzare la fertilità, vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

Gravidanza

Non ci sono dati disponibili per valutare la sicurezza e l'efficacia nelle donne in gravidanza. Nelle pazienti che iniziano una gravidanza, e laddove una valutazione beneficio/rischio confermi il proseguimento del trattamento con BindRen, può essere necessaria l'integrazione di vitamine, vedere paragrafo 4.4.

Allattamento

Non ci sono dati disponibili per valutare la sicurezza e l'efficacia nelle donne in allattamento. Nelle pazienti in allattamento, e laddove una valutazione beneficio/rischio confermi il proseguimento del trattamento con BindRen, può essere necessaria l'integrazione di vitamine, vedere paragrafo 4.4.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili per valutare la potenziale influenza di BindRen sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

BindRen non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Studi clinici di Fase II e III che coinvolgevano 1.410 pazienti con MRC di Stadio 5 in dialisi trattati con BindRen fino a un anno costituivano la popolazione di sicurezza. I pazienti ricevevano dosi fino a 15 g al giorno, in tre dosi suddivise di 5 g.

Circa il 30% dei pazienti ha manifestato almeno una reazione avversa. Le reazioni avverse più gravi sono state l'emorragia gastrointestinale (non comune) e la stipsi (comune). Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state nausea, dispepsia e vomito (tutte comuni). La frequenza delle reazioni avverse aumentava con la dose.

Tabella delle reazioni avverse

Un elenco delle frequenze è stato definito usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono classificate in ordine di gravità decrescente.

Infezioni ed infestazioni

Non comune:

Gastroenterite

Patologie endocrine

Non comune:

Iperparatiroidismo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune:	Ipocalcemia, riduzione dell'appetito
Non comune:	Carenza di acido folico, ipertrigliceridemia, polidipsia
Raro:	Carenza di vitamina K, calcifilassi, squilibrio elettrolitico, sovraccarico idrico

Disturbi psichiatrici

Non comune:	Insonnia
-------------	----------

Patologie del sistema nervoso

Non comune:	Tremore, vertigini, cefalea, disgeusia
-------------	--

Patologie cardiache

Raro:	Coronaropatia
-------	---------------

Patologie vascolari

Non comune:	Ematoma, ipotensione
-------------	----------------------

Patologie gastrointestinali

Comune:	Stipsi, dolore addominale, vomito, distensione addominale, nausea, gastrite, dispepsia, diarrea, flatulenza, disturbo addominale
Non comune:	Emorragia gastrointestinale, esofagite, fecaloma, disfagia, variazione nelle abitudini intestinali, secchezza delle fauci
Raro:	Ostruzione intestinale*

Patologie epatobiliari

Non comune:	Aumento degli enzimi epatici
-------------	------------------------------

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune:	Orticaria, eritema cutaneo, prurito, secchezza cutanea
Raro:	Dermatite allergica, psoriasi guttata

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune:	Spasmi muscolari, dolori muscoloscheletrici, artralgia, mal di schiena, dolore alle estremità
-------------	---

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune:	Astenia
-------------	---------

*Un singolo caso con esito fatale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

BindRen è stato somministrato ai pazienti in dialisi in dosi fino a 15 g/die fino a un anno costantemente senza alcun caso di sovradosaggio. Il rischio potenziale di sovradosaggio potrebbe includere reazioni avverse o un peggioramento delle reazioni avverse menzionate nel paragrafo 4.8.

Non vi sono antidoti noti a BindRen.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: **non ancora assegnata**. Codice ATC: **non ancora assegnato**

BindRen contiene colestilano. Il colestilano è un polimero legante del fosfato non metallico, non calcico. I siti di legame diventano parzialmente protonati nello stomaco e interagiscono attraverso il legame ionico e idrogeno sia con l'apporto dietetico di anioni di fosfato che con gli acidi biliari nel duodeno. Legando il fosfato dal cibo nel tratto digestivo, il colestilano riduce la concentrazione di fosforo nel siero. Inoltre, il colestilano lega gli acidi biliari, abbassando quindi la concentrazione di colesterolo LDL nel siero. Inoltre, si è osservato che le variazioni nel pool degli acidi biliari nel tratto gastrointestinale riducono anche il glucosio nel siero. Il colestilano può anche legare l'acido urico nel tratto gastrointestinale.

Tre studi di Fase III e due studi di follow-up a lungo termine sono stati eseguiti in pazienti con MRC di Stadio 5 in dialisi, al fine di investigare l'efficacia e la sicurezza in questa popolazione.

Fosforo nel siero

Studio a dose fissa:

In uno studio a dose fissa di 12 settimane, in doppio cieco, con cinque gruppi di colestilano (3, 6, 9, 12 e 15 g/die) e placebo, il colestilano a 6 g/die e oltre ha dimostrato una riduzione dose-dipendente nel livello di fosforo nel siero. La riduzione media con il metodo dei minimi quadrati dal basale alla settimana 12 rispetto al placebo era pari rispettivamente a 0,16, 0,21, 0,19 e 0,37 mmol/l a 6, 9, 12 e 15 g/die.

Studi a dose flessibile:

Sono stati eseguiti due studi simili a dose flessibile, di 12 settimane, in aperto, seguiti da un periodo di ritiro in doppio cieco di 4 settimane (confronto rispetto al placebo). Nel primo studio, il livello medio di fosforo nel siero era pari a 2,33 mmol/l al basale e a 1,96 mmol/l (riduzione media di 0,36 mmol/l) alla settimana 12 con una dose giornaliera media di colestilano pari a 11,5 g. In modo simile, nel secondo studio, il livello medio di fosforo nel siero era pari a 2,44 mmol/l al basale e a 1,94 mmol/l (riduzione media di 0,50 mmol/l) alla settimana 12 con una dose giornaliera media di colestilano pari a 13,1 g. La percentuale di risposta (una riduzione di fosforo nel siero $\leq 1,78$ mmol/l e/o una riduzione rispetto al basale $\geq 0,3$ mmol/l) era rispettivamente del 50,4% e del 43,8% nei due studi (placebo 30,8% e 26,3%, rispettivamente).

Studi a lungo termine:

Due studi a dose flessibile, a lungo termine, in aperto hanno dimostrato che la riduzione di fosforo nel siero veniva mantenuta fino a un anno. Dopo un anno, il livello medio di fosforo nel siero era pari a 1,89 mmol/l con una riduzione significativa rispetto al basale di 0,39 mmol/l e la percentuale di risposta (livello di fosforo $< 1,78$ mmol/l) era del 44%. La maggior parte dei pazienti riceveva 12 o 15 g/die di colestilano negli studi a lungo termine.

Calcio nel siero

Negli studi clinici, il colestilano non ha avuto effetti sui livelli di calcio nel siero in un periodo fino a un anno.

Prodotto ionico calcio/fosforo nel siero

Il prodotto ionico calcio/fosforo è stato ridotto di almeno 0,48 mmol²/l² alla settimana 12 rispetto al placebo a dosi ≥ 9 g/die in uno studio a dose fissa e di 1,05 e 0,86 mmol²/l² alla settimana 12 in due studi a dose flessibile. Il colestilano ha ridotto il prodotto ionico calcio/fosforo di 0,90 mmol²/l² dopo un anno.

Ormone paratiroideo (PTH) nel siero

Nella maggior parte degli studi clinici, il colestilano ha ridotto il PTH nel siero rispetto al basale, ed è stato statisticamente significativo rispetto al placebo.

Colesterolo nel siero

Il colestilano ha ridotto significativamente il colesterolo LDL nel siero rispettivamente del 17,8, 25,6, 29,4, 34,8 e 33,4% a 3, 6, 9, 12 e 15 g/die alla settimana 12 rispetto al placebo in uno studio a dose fissa. Il colestilano ha inoltre dimostrato riduzioni significative rispetto al basale del 35,3 e 30,1% alla settimana 12 in due studi a dose flessibile, e del 25,8% dopo un anno negli studi a lungo termine. Le riduzioni nel colesterolo LDL sono inoltre rispecchiate in riduzioni significative nel colesterolo totale.

Emoglobina glicosilata A1c nel siero

Nei soggetti con HbA1c al basale $\geq 7,0\%$, il colestilano ha dimostrato una riduzione compresa tra lo 0,36 e l'1,38% alla settimana 12 nello studio a dose fissa, e tra lo 0,94 e lo 0,91% alla settimana 12 nei due studi a dose flessibile. Dopo un anno di trattamento, è stata osservata una riduzione dell'1,12% nella HbA1c.

Acido urico nel siero

Il colestilano è stato inoltre associato alla riduzione dose-dipendente dell'acido urico nel siero, con una riduzione media di 43 micromoli/l dopo un anno di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

BindRen non viene assorbito nel tratto gastrointestinale di volontari sani dopo la somministrazione orale di colestilano ^{14}C -radioetichettato.

I risultati dei test *in vitro* suggeriscono che i medicinali con caratteristiche anioniche e/o lipofile hanno un maggiore potenziale di legarsi a BindRen.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari diretti per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi singole e ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Tuttavia, non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva a dosi superiori a 2,5 volte la dose clinica per l'uomo, e non sono stati valutati i possibili effetti riproduttivi relativi alla coagulazione e all'emorragia.

Emorragia e parametri di coagulazione accresciuti (PT e aPTT) erano evidenti nei ratti dopo la somministrazione ripetuta. Questi erano dovuti a una carenza di vitamina K dopo una riduzione nell'assorbimento di vitamine liposolubili (vedere paragrafo 4.4).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo del granulo

Acqua purificata
Idrossipropilcellulosa
Silice anidra colloidale
Olio di ricino idrogenato

Rivestimento della compressa

Etilcellulosa
Ipromellosa
Macrogol 8000

Trietil citrato
Diossido di titanio
Talco
Alcol cetilico
Laurilsolfato di sodio
Olio di ricino idrogenato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine in laminato (polietilene tereftalato/polietilene/carta d'alluminio/polietilene/cloruro di polivinilidene).

Ogni bustina contiene 2 g di granuli.

Dimensioni della confezione:

30, 60 o 90 bustine per cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.

Dashwood House

69 Old Broad Street

London

EC2M 1QS

Regno Unito

Tel.: +44 (0)207 065 5000

Fax: +44 (0)207 065 5050

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/804/011-013

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BindRen 3 g granuli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni bustina contiene 3 g di colestilano.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Granuli.

Granuli bianchi, cilindrici, rivestiti con film, ciascuno di circa 3,5 mm di lunghezza e 3 mm di diametro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BindRen è indicato per il trattamento dell'iperfosfatemia in pazienti adulti con malattia renale cronica (MRC) di Stadio 5 che ricevono l'emodialisi o la dialisi peritoneale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose iniziale raccomandata è di 6-9 g al giorno (2-3 g tre volte al giorno).

I pazienti che hanno assunto in precedenza altri leganti del fosfato che passano a BindRen devono iniziare ad assumere 6-9 g al giorno (2-3 g tre volte al giorno).

Titolazione della dose

Le concentrazioni sieriche di fosforo devono essere monitorate. Se non viene ottenuta una concentrazione sierica di fosforo accettabile, la dose può essere aumentata di 3 g al giorno (1 g tre volte al giorno) con 2-3 intervalli settimanali. La dose massima giornaliera di BindRen testata nelle sperimentazioni cliniche era pari a 15 g al giorno (5 g tre volte al giorno).

Popolazioni speciali

Popolazione anziana

L'esperienza degli studi clinici in pazienti di età superiore ai 75 anni è molto limitata.

Insufficienza renale

L'uso di BindRen è indicato in pazienti con malattia renale cronica (MRC) di Stadio 5 che ricevono l'emodialisi o la dialisi peritoneale. Non sono disponibili dati sull'uso di BindRen in pazienti in predialisi.

Grave insufficienza epatica

I pazienti con grave insufficienza epatica sono stati esclusi dagli studi clinici. Di conseguenza, l'uso di BindRen non è raccomandato in pazienti con grave insufficienza epatica (vedere anche paragrafo 4.4). Non ci sono dati disponibili.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di BindRen nei bambini e negli adolescenti di età inferiore ai 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

BindRen è destinato all'uso orale. I granuli devono essere assunti integralmente come singola dose della bustina. La dose giornaliera di BindRen deve essere assunta in tre dosi ugualmente suddivise con o immediatamente dopo i pasti con una quantità d'acqua sufficiente ad aiutare la deglutizione. La suddivisione della dose giornaliera può essere aggiustata dal medico tenendo conto dell'assunzione di fosfato con la dieta. I pazienti devono essere incoraggiati a seguire la dieta prescritta a basso contenuto di fosfato. In genere, il trattamento degli alti livelli di fosforo nel sangue richiede il trattamento a lungo termine.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Ostruzione intestinale.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

La sicurezza e l'efficacia di BindRen non sono state studiate in pazienti con:

- Disfagia o disturbi della deglutizione
- Gravi disturbi gastrointestinali come stipsi cronica o severa, stenosi intestinale, diverticolo intestinale, colite sigmoide, ulcere gastrointestinali, o recente intervento chirurgico gastrointestinale maggiore
- Ostruzione biliare
- Insufficienza epatica grave (vedere anche paragrafo 4.2)
- Disturbi convulsivi
- Recente anamnesi di peritonite in pazienti in dialisi peritoneale
- Albumina sierica < 30 g/l

Di conseguenza, l'uso di BindRen è sconsigliato in pazienti con questi disturbi.

Iperparatiroidismo

BindRen da solo non è indicato per il controllo dell'iperparatiroidismo.

Ostruzione intestinale e ileo/subileo

In casi molto rari, sono stati osservati ostruzione intestinale e ileo/subileo nei pazienti durante il trattamento con BindRen. La stipsi può essere un sintomo precedente. I pazienti costipati devono essere accuratamente monitorati durante il trattamento con BindRen. Nei pazienti che sviluppano stipsi severa o altri gravi sintomi gastrointestinali, può essere necessario un trattamento alternativo.

Emorragia gastrointestinale

Si deve usare cautela nel trattare pazienti con condizioni che predispongono all'emorragia gastrointestinale, come recente anamnesi di emorragia gastrointestinale, ulcere gastrointestinali, gastrite, diverticolite, colite ed emorroidi.

Ipocalcemia/ipercalcemia

I pazienti con insufficienza renale potrebbero sviluppare ipocalcemia o ipercalcemia. BindRen non contiene calcio, e non ha alcun effetto sulle concentrazioni sieriche di calcio nel trattamento fino a un anno. Le concentrazioni sieriche di calcio devono essere monitorate come normale follow-up di un paziente in dialisi. Il calcio elementare deve essere somministrato come integratore in caso di ipocalcemia.

Vitamine liposolubili

BindRen non ha indotto alcuna riduzione clinicamente rilevante nell'assorbimento delle vitamine A, D, E o K negli studi clinici fino a un anno. Tuttavia, si deve prestare attenzione nel trattare i pazienti con una suscettibilità alla vitamina K o carenza di vitamine liposolubili, come i pazienti con sindromi da malassorbimento e pazienti trattati con anticoagulanti cumarinici (ad es. warfarina). In questi pazienti, si raccomanda il monitoraggio delle concentrazioni di vitamina A, D ed E o la valutazione dello stato della vitamina K attraverso la misurazione dei parametri di coagulazione e, se necessario, occorre integrare le vitamine.

Carenza di acido folico

BindRen non ha indotto alcuna riduzione clinicamente rilevante nell'assorbimento di acido folico negli studi clinici fino a un anno. Tuttavia, l'assorbimento di acido folico a livello intestinale potrebbe essere danneggiato nel trattamento a lungo termine con BindRen. In questi pazienti, si deve effettuare il monitoraggio dello stato dell'acido folico sierico e l'integrazione di acido folico.

Ipotiroidismo

Si raccomanda un attento monitoraggio dei pazienti con ipotiroidismo quando la levotiroxina viene somministrata in concomitanza con BindRen (vedere paragrafo 4.5).

Equilibrio sistemico di ioni

BindRen lega il fosfato e gli acidi biliari, con il rilascio di cloruro che è disponibile per l'assorbimento sistemico. Sono quindi possibili variazioni nell'equilibrio sistemico di ioni con un aumento del cloruro e una riduzione del bicarbonato. Tuttavia, BindRen non ha introdotto alcuna variazione clinicamente significativa nel cloruro e nel bicarbonato nel trattamento fino a un anno.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

BindRen non viene assorbito da tratto gastrointestinale ma può incidere sulla biodisponibilità o sul tasso di assorbimento di altri medicinali. Inoltre, è stata segnalata una ridotta biodisponibilità di altri medicinali mediante variazioni nella circolazione enteroepatica, ad esempio, ormoni steroidei con potenziale danneggiamento dell'efficacia dei contraccettivi orali, per i medicinali con un meccanismo d'azione simile a BindRen. Nel somministrare qualsiasi medicinale in cui una riduzione della biodisponibilità potrebbe avere un effetto clinicamente rilevante sulla sicurezza o l'efficacia, il medicinale deve essere somministrato almeno 1 ora prima, o 3 ore dopo l'assunzione di BindRen. Il trattamento concomitante con medicinali con una finestra terapeutica ristretta richiede l'attento monitoraggio delle concentrazioni di farmaco o delle reazioni avverse, all'inizio o alla regolazione della dose di BindRen o del medicinale concomitante.

Studi di interazione sono stati condotti su volontari sani. Non sono state studiate interazioni a dosi > 9 g al giorno, e non possono essere esclusi effetti di interazione maggiori a dosi superiori di BindRen.

Studi d'interazione della singola dose hanno dimostrato che la biodisponibilità di ciprofloxacina, warfarina ed enalapril non è stata influenzata quando somministrati in concomitanza con BindRen (6-9 g/die). BindRen ha ridotto la biodisponibilità di digossina del 16% e della C_{max} del 17%, e la C_{max} di enalapril del 27%.

Dato l'alto potenziale di legame *in vitro* tra BindRen e la levotiroxina, si raccomanda un monitoraggio ancora più accurato dei livelli di ormone tireostimolante (TSH) nei pazienti che ricevono BindRen e levotiroxina.

Non sono disponibili dati *in vivo* sulla possibile interazione di BindRen sull'assorbimento dei medicinali immunosoppressori micofenolato mofetile, ciclosporina o tacrolimus. Tuttavia, sono state segnalate concentrazioni nel sangue ridotte per i medicinali con un meccanismo d'azione simile a BindRen. Si deve usare cautela nel prescrivere BindRen ai pazienti che ricevono immunosoppressori.

I pazienti con disturbi convulsivi sono stati esclusi dalle sperimentazioni cliniche con BindRen. Si deve usare cautela nel prescrivere BindRen ai pazienti che assumono anche medicinali anticonvulsivi.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

BindRen non viene assorbito e non è disponibile a livello sistemico. Non sono quindi previsti effetti diretti di BindRen. Tuttavia, altri effetti di BindRen possono incidere sulle donne in gravidanza o allattamento o influenzare la fertilità, vedere paragrafi 4.4 e 4.5.

Gravidanza

Non ci sono dati disponibili per valutare la sicurezza e l'efficacia nelle donne in gravidanza. Nelle pazienti che iniziano una gravidanza, e laddove una valutazione beneficio/rischio confermi il proseguimento del trattamento con BindRen, può essere necessaria l'integrazione di vitamine, vedere paragrafo 4.4.

Allattamento

Non ci sono dati disponibili per valutare la sicurezza e l'efficacia nelle donne in allattamento. Nelle pazienti in allattamento, e laddove una valutazione beneficio/rischio confermi il proseguimento del trattamento con BindRen, può essere necessaria l'integrazione di vitamine, vedere paragrafo 4.4.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili per valutare la potenziale influenza di BindRen sulla fertilità.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

BindRen non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Studi clinici di Fase II e III che coinvolgevano 1.410 pazienti con MRC di Stadio 5 in dialisi trattati con BindRen fino a un anno costituivano la popolazione di sicurezza. I pazienti ricevevano dosi fino a 15 g al giorno, in tre dosi suddivise di 5 g.

Circa il 30% dei pazienti ha manifestato almeno una reazione avversa. Le reazioni avverse più gravi sono state l'emorragia gastrointestinale (non comune) e la stipsi (comune). Le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza sono state nausea, dispepsia e vomito (tutte comuni). La frequenza delle reazioni avverse aumentava con la dose.

Tabella delle reazioni avverse

Un elenco delle frequenze è stato definito usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). In ciascun raggruppamento di frequenza, le reazioni avverse sono classificate in ordine di gravità decrescente.

Infezioni ed infestazioni

Non comune:

Gastroenterite

Patologie endocrine

Non comune:

Iperparatiroidismo

Disturbi del metabolismo e della nutrizione

Comune:	Ipocalcemia, riduzione dell'appetito
Non comune:	Carenza di acido folico, ipertrigliceridemia, polidipsia
Raro:	Carenza di vitamina K, calcifilassi, squilibrio elettrolitico, sovraccarico idrico

Disturbi psichiatrici

Non comune:	Insonnia
-------------	----------

Patologie del sistema nervoso

Non comune:	Tremore, vertigini, cefalea, disgeusia
-------------	--

Patologie cardiache

Raro:	Coronaropatia
-------	---------------

Patologie vascolari

Non comune:	Ematoma, ipotensione
-------------	----------------------

Patologie gastrointestinali

Comune:	Stipsi, dolore addominale, vomito, distensione addominale, nausea, gastrite, dispepsia, diarrea, flatulenza, disturbo addominale
Non comune:	Emorragia gastrointestinale, esofagite, fecaloma, disfagia, variazione nelle abitudini intestinali, secchezza delle fauci
Raro:	Ostruzione intestinale*

Patologie epatobiliari

Non comune:	Aumento degli enzimi epatici
-------------	------------------------------

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Non comune:	Orticaria, eritema cutaneo, prurito, secchezza cutanea
Raro:	Dermatite allergica, psoriasi guttata

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Non comune:	Spasmi muscolari, dolori muscoloscheletrici, artralgia, mal di schiena, dolore alle estremità
-------------	---

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Non comune:	Astenia
-------------	---------

*Un singolo caso con esito fatale

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

BindRen è stato somministrato ai pazienti in dialisi in dosi fino a 15 g/die fino a un anno costantemente senza alcun caso di sovradosaggio. Il rischio potenziale di sovradosaggio potrebbe includere reazioni avverse o un peggioramento delle reazioni avverse menzionate nel paragrafo 4.8.

Non vi sono antidoti noti a BindRen.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: **non ancora assegnata**. Codice ATC: **non ancora assegnato**

BindRen contiene colestilano. Il colestilano è un polimero legante del fosfato non metallico, non calcico. I siti di legame diventano parzialmente protonati nello stomaco e interagiscono attraverso il legame ionico e idrogeno sia con l'apporto dietetico di anioni di fosfato che con gli acidi biliari nel duodeno. Legando il fosfato dal cibo nel tratto digestivo, il colestilano riduce la concentrazione di fosforo nel siero. Inoltre, il colestilano lega gli acidi biliari, abbassando quindi la concentrazione di colesterolo LDL nel siero. Inoltre, si è osservato che le variazioni nel pool degli acidi biliari nel tratto gastrointestinale riducono anche il glucosio nel siero. Il colestilano può anche legare l'acido urico nel tratto gastrointestinale.

Tre studi di Fase III e due studi di follow-up a lungo termine sono stati eseguiti in pazienti con MRC di Stadio 5 in dialisi, al fine di investigare l'efficacia e la sicurezza in questa popolazione.

Fosforo nel siero

Studio a dose fissa:

In uno studio a dose fissa di 12 settimane, in doppio cieco, con cinque gruppi di colestilano (3, 6, 9, 12 e 15 g/die) e placebo, il colestilano a 6 g/die e oltre ha dimostrato una riduzione dose-dipendente nel livello di fosforo nel siero. La riduzione media con il metodo dei minimi quadrati dal basale alla settimana 12 rispetto al placebo era pari rispettivamente a 0,16, 0,21, 0,19 e 0,37 mmol/l a 6, 9, 12 e 15 g/die.

Studi a dose flessibile:

Sono stati eseguiti due studi simili a dose flessibile, di 12 settimane, in aperto, seguiti da un periodo di ritiro in doppio cieco di 4 settimane (confronto rispetto al placebo). Nel primo studio, il livello medio di fosforo nel siero era pari a 2,33 mmol/l al basale e a 1,96 mmol/l (riduzione media di 0,36 mmol/l) alla settimana 12 con una dose giornaliera media di colestilano pari a 11,5 g. In modo simile, nel secondo studio, il livello medio di fosforo nel siero era pari a 2,44 mmol/l al basale e a 1,94 mmol/l (riduzione media di 0,50 mmol/l) alla settimana 12 con una dose giornaliera media di colestilano pari a 13,1 g. La percentuale di risposta (una riduzione di fosforo nel siero $\leq 1,78$ mmol/l e/o una riduzione rispetto al basale $\geq 0,3$ mmol/l) era rispettivamente del 50,4% e del 43,8% nei due studi (placebo 30,8% e 26,3%, rispettivamente).

Studi a lungo termine:

Due studi a dose flessibile, a lungo termine, in aperto hanno dimostrato che la riduzione di fosforo nel siero veniva mantenuta fino a un anno. Dopo un anno, il livello medio di fosforo nel siero era pari a 1,89 mmol/l con una riduzione significativa rispetto al basale di 0,39 mmol/l e la percentuale di risposta (livello di fosforo $< 1,78$ mmol/l) era del 44%. La maggior parte dei pazienti riceveva 12 o 15 g/die di colestilano negli studi a lungo termine.

Calcio nel siero

Negli studi clinici, il colestilano non ha avuto effetti sui livelli di calcio nel siero in un periodo fino a un anno.

Prodotto ionico calcio/fosforo nel siero

Il prodotto ionico calcio/fosforo è stato ridotto di almeno $0,48 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ alla settimana 12 rispetto al placebo a dosi ≥ 9 g/die in uno studio a dose fissa e di $1,05$ e $0,86 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ alla settimana 12 in due studi a dose flessibile. Il colestilano ha ridotto il prodotto ionico calcio/fosforo di $0,90 \text{ mmol}^2/\text{l}^2$ dopo un anno.

Ormone paratiroideo (PTH) nel siero

Nella maggior parte degli studi clinici, il colestilano ha ridotto il PTH nel siero rispetto al basale, ed è stato statisticamente significativo rispetto al placebo.

Colesterolo nel siero

Il colestilano ha ridotto significativamente il colesterolo LDL nel siero rispettivamente del 17,8, 25,6, 29,4, 34,8 e 33,4% a 3, 6, 9, 12 e 15 g/die alla settimana 12 rispetto al placebo in uno studio a dose fissa. Il colestilano ha inoltre dimostrato riduzioni significative rispetto al basale del 35,3 e 30,1% alla settimana 12 in due studi a dose flessibile, e del 25,8% dopo un anno negli studi a lungo termine. Le riduzioni nel colesterolo LDL sono inoltre rispecchiate in riduzioni significative nel colesterolo totale.

Emoglobina glicosilata A1c nel siero

Nei soggetti con HbA1c al basale $\geq 7,0\%$, il colestilano ha dimostrato una riduzione compresa tra lo 0,36 e l'1,38% alla settimana 12 nello studio a dose fissa, e tra lo 0,94 e lo 0,91% alla settimana 12 nei due studi a dose flessibile. Dopo un anno di trattamento, è stata osservata una riduzione dell'1,12% nella HbA1c.

Acido urico nel siero

Il colestilano è stato inoltre associato alla riduzione dose-dipendente dell'acido urico nel siero, con una riduzione media di 43 micromoli/l dopo un anno di trattamento.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

BindRen non viene assorbito nel tratto gastrointestinale di volontari sani dopo la somministrazione orale di colestilano ^{14}C -radioetichettato.

I risultati dei test *in vitro* suggeriscono che i medicinali con caratteristiche anioniche e/o lipofile hanno un maggiore potenziale di legarsi a BindRen.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

I dati preclinici non rivelano rischi particolari diretti per l'uomo sulla base di studi convenzionali di *safety pharmacology*, tossicità a dosi singole e ripetute, genotossicità, potenziale cancerogeno, tossicità della riproduzione e dello sviluppo. Tuttavia, non sono stati condotti studi sulla tossicità riproduttiva a dosi superiori a 2,5 volte la dose clinica per l'uomo, e non sono stati valutati i possibili effetti riproduttivi relativi alla coagulazione e all'emorragia.

Emorragia e parametri di coagulazione accresciuti (PT e aPTT) erano evidenti nei ratti dopo la somministrazione ripetuta. Questi erano dovuti a una carenza di vitamina K dopo una riduzione nell'assorbimento di vitamine liposolubili (vedere paragrafo 4.4).

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo del granulo

Acqua purificata
Idrossipropilcellulosa
Silice anidra colloidale
Olio di ricino idrogenato

Rivestimento della compressa

Etilcellulosa
Ipromellosa
Macrogol 8000

Trietil citrato
Diossido di titanio
Talco
Alcol cetilico
Laurilsolfato di sodio
Olio di ricino idrogenato

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Bustine in laminato (polietilene tereftalato/polietilene/carta d'alluminio/polietilene/cloruro di polivinilidene).

Ogni bustina contiene 3 g di granuli.

Dimensioni della confezione:

30, 60 o 90 bustine per cartone.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Mitsubishi Tanabe Pharma Europe Ltd.

Dashwood House

69 Old Broad Street

London

EC2M 1QS

Regno Unito

Tel.: +44 (0)207 065 5000

Fax: +44 (0)207 065 5050

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/804/014-016

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 21 gennaio 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

allphamed PHARBIL Arzneimittel GmbH
Hildebrandstr. 12
37081 Göttingen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione. In seguito, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio presenterà i rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2010/84/CE e pubblicato sul portale web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento di un RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

Agenzia Italiana del Farmaco