

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Colestilan (BindRen<sup>®</sup>)*

Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 28.03.2013

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>3</b>
<b>Abbildungsverzeichnis .....</b>	<b>4</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>5</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen .....</b>	<b>6</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	6
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	7
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	12
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	12
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	13
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	14
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	15

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	6
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	7
Tabelle 2-3: Auflistung in Deutschland erhältlicher Phosphatbinder .....	8
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	12
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	13
Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international .....	14

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1:     Strukturformel von Colestilan.....	7

## Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
HP	Hyperphosphatämie
K/DOQI	Kidney Disease Outcomes Quality Initiative
KDIGO	Kidney Disease: Improving Global Outcome
LDL	Low-Density-Lipoprotein
PZN	Pharmazentralnummer

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 0); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

*Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.*

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Colestilan</b>
<b>Markenname:</b>	<b>BindRen®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>Noch nicht vergeben</b>

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.*

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

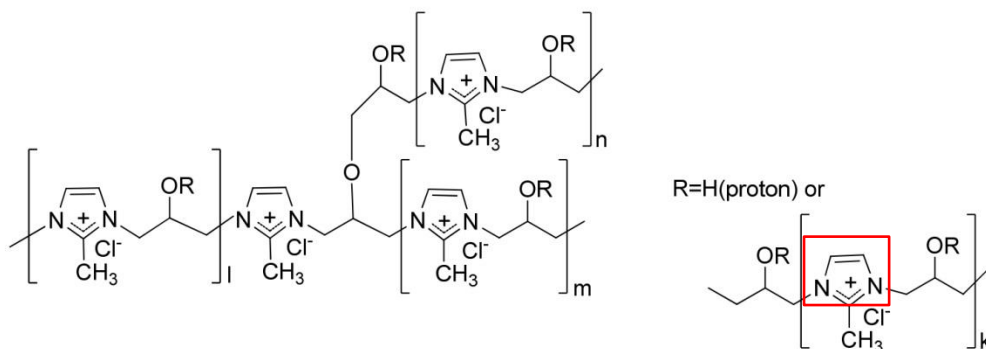
Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
03245357	EU/1/12/804/001-010	Filmtablette à 1 g	198 Filmtabletten (in Blisterpackung)
03245363	EU/1/12/804/011-013	Granulatsachets à 2 g	90 Granulatsachets
03247221	EU/1/12/804/014-016	Granulatsachets à 3 g	90 Granulatsachets

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Colestilan (2-Methylimidazol-epichlorohydrin-Kopolymer) ist ein langkettiger polymerer Anionenaustauscher (vgl. Abbildung 1), der zur Behandlung der Hyperphosphatämie (HP) eingesetzt wird, und zur Wirkstoffgruppe der nicht kalzium-, nicht aluminium-, nicht magnesiumbasierten Phosphatbinder zählt. Über ionische Wechselwirkungen bindet das kationische Polymer Phosphat und Gallensäure unter Freisetzung von Chlorid [1].

Abbildung 1: Strukturformel von Colestilan



Als Folge der spezifischen Polymerisationsreaktion besitzt Colestilan eine delokalisierte positive Ladung am Imidazolring (vgl. Abbildung 1, rot markiert) und muss daher im Gegensatz zu Sevelamer nicht erst im Magen protoniert werden, um eine aktive, phosphatbindungs-kompetente Form zu erreichen. Colestilan wird im Gastrointestinaltrakt nicht resorbiert [2]; der Wirkstoff und die von ihm gebundenen Substanzen werden folglich mit der Fäzes ausgeschieden.

Die daraus resultierende Verringerung der Resorption von Phosphat und Gallensäure führt letztlich auch zu einer Senkung der Serumspiegel an Phosphat, Low-Density-Lipoprotein (LDL) und Glukose. Die Senkung der beiden letztgenannten Serumspiegel liegt hierbei in indirekten Effekten durch verminderte Gallensäureresorption begründet [3].

Aufgrund seiner Wirkung auf den LDL-Serumspiegel wird Colestilan unter dem Markennamen Cholebine<sup>®</sup> in Japan seit 1999 als Lipidsenker in der Indikation der

Hypercholesterinämie und der familiären Hypercholesterinämie eingesetzt und hat sich in dieser Indikation seit seiner Zulassung bewährt [4]. Darüber hinaus besitzt Colestilan ein bekanntes Sicherheitsprofil für diese Indikation.

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Colestilan ist indiziert für die Behandlung erwachsener Patienten mit Hyperphosphatämie in Stadium 5 der chronischen Nierenerkrankung, die eine Hämodialyse oder eine Peritonealdialyse erhalten [1]. In dieser Indikation kommen laut KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcome)- [5] und K/DOQI (Kidney Disease Outcomes Quality Initiative)-Leitlinie [6] Phosphatbinder aus den folgenden Wirkstoffgruppen zum Einsatz:

- Kalziumbasierte Phosphatbinder
- Magnesiumbasierte Phosphatbinder
- Aluminiumbasierte Phosphatbinder
- Kalzium-, magnesium- und aluminiumfreie Phosphatbinder (Sevelamer und Lanthan)

Die folgende Tabelle 2-3 führt die Phosphatbinder aus diesen Gruppen auf, die zurzeit in Deutschland erhältlich sind.

Tabelle 2-3: Auflistung in Deutschland erhältlicher Phosphatbinder

<b>Markenname</b>	<b>Hersteller</b>	<b>Wirkstoff</b>
Aludrox <sup>®</sup>	Leyh	Aluminiumhydroxid
Antiphosphat <sup>®</sup>	Teva	Aluminiumhydroxid
Calcet <sup>®</sup>	Teva	Kalziumazetat
Calciumacetat Kyramed <sup>®</sup>	Kyramed	Kalziumazetat
Calciumacetat Prorenal AM <sup>®</sup>	Mamisch Prorenal	Kalziumazetat
Calciumacetat-Nefro <sup>®</sup>	Medice	Kalziumazetat
CC-Nefro <sup>®</sup>	Medice	Kalziumkarbonat
Dreisacarb <sup>®</sup>	Teva	Kalziumkarbonat
Fosrenol <sup>®</sup>	Shire	Lanthankarbonathydrat
OsvaRen <sup>®</sup>	Fresenius Medical Care Nephrologica	Kalziumazetat/ Magnesiumkarbonat



Phosphonorm <sup>®</sup>	Medice	Aluminiumchloridhydroxid-Komplex
Phosphosorb <sup>®</sup>	Fresenius Medical Care	Kalziumazetat
Renacet <sup>®</sup>	Renacare Nephromed	Kalziumazetat
Renagel <sup>®</sup>	Genzyme	Sevelamerhydrochlorid
Renvela <sup>®</sup>	Genzyme	Sevelamerkarbonat

Durch seinen speziellen Wirkmechanismus und insbesondere dadurch, dass es weder Kalzium noch Magnesium oder Aluminium enthält, unterscheidet sich Colestilan von allen bisher bekannten und zugelassenen Phosphatbindern. Im Sinne der besseren Übersichtlichkeit werden im Folgenden die Wirkmechanismen der in Tabelle 2-3 aufgeführten Wirkstoffe einzeln beschrieben und die jeweiligen Unterschiede zu Colestilan aufgezeigt.

#### **Kalziumazetat (z. B. Calcet<sup>®</sup>, Calciumacetat-Nefro<sup>®</sup>)**

Nach oraler Einnahme des Medikaments wird Kalziumazetat innerhalb von 15 Minuten im Gastrointestinaltrakt freigesetzt. Durch die Komplexbildung mit Phosphat entstehen schwerlösliche Kalziumphosphatsalze, die vom Organismus nicht resorbiert werden können und daher mit der Fäzes ausgeschieden werden. Seine höchste Phosphatbindungsaktivität erreicht Kalziumazetat bei pH-Werten von 6 bis 8 [7, 8].

Freie Kalziumionen, die nicht zur Ausbildung schwerlöslicher Salze beitragen, können vom Organismus resorbiert werden und beeinflussen auf diese Weise den Kalziumstoffwechsel [8]. Aus dem Anstieg des Serumkalziumspiegels können therapeutische Probleme resultieren, aufgrund derer entsprechende Kontraindikationen und Warnhinweise formuliert wurden [7, 8].

Aufgrund der kalziumfreien Formulierung von Colestilan sind eine solche Beeinflussung des Serumkalziumspiegels sowie die damit verbundenen Gefahren kardiovaskulärer Komplikationen und/oder Gefäßverkalkungen [9-13] bereits aus Sicht des Wirkmechanismus ausgeschlossen. Diese Annahme konnte in entsprechenden klinischen Studien bestätigt werden [14-16].

#### **Kalziumkarbonat (Dreisacarb<sup>®</sup>, CC-Nefro<sup>®</sup>)**

Kalziumkarbonat wird durch Reaktion mit der freien Salzsäure des Magens zu Kalziumchlorid umgewandelt [17]. Analog zu der Wirkungsweise von Kalziumazetat kommt es daraufhin durch Reaktion mit in der Nahrung enthaltenem Phosphat zur Bildung schwerlöslicher Phosphatkomplexe, die nach Passage des Gastrointestinaltraktes mit der Fäzes ausgeschieden werden [17, 18]. Aufgrund des nahezu identischen Wirkmechanismus gleichen die mit Kalziumkarbonat einhergehenden therapeutischen Probleme denen des Kalziumazetats: Auch hier können freie Kalziumionen vom Organismus aufgenommen werden und zu kardiovaskulären Problemen führen, weshalb entsprechende Kontraindikationen und Warnhinweise formuliert wurden [17, 18].

Da Colestilan kein Kalzium enthält, sind eine solche Beeinflussung des Serumkalziumspiegels und die daraus resultierenden Gefahren kardiovaskulärer Komplikationen und/oder Gefäßverkalkungen [9-13] bereits aus Sicht des Wirkmechanismus ausgeschlossen. Diese Annahme konnte in entsprechenden klinischen Studien bestätigt werden [14-16].

### **Magnesiumkarbonat (als Anteil des Kombinationspräparats OsvaRen®)**

Magnesiumkarbonat bildet mit Phosphat schwerlösliche Phosphatsalze im Darm, die mit dem Stuhl ausgeschieden werden [19]. Ähnlich wie Kalzium wird auch nicht in die Reaktion eingehendes Magnesium vom Organismus im Darm resorbiert und kann auf diese Weise zu einer Erhöhung des Serummagnesiumspiegels führen. Aus diesem Anstieg resultieren therapeutische Probleme, die zur entsprechenden Formulierung von Kontraindikationen und Warnhinweisen geführt haben [19].

In Deutschland wird Magnesiumkarbonat nur als Fixdosiskombination mit Kalziumazetat (OsvaRen®) vertrieben.

Aufgrund der magnesiumfreien Formulierung von Colestilan ist nicht von einer Beeinflussung des Serummagnesiumspiegels und den damit verbundenen Komplikationen auszugehen.

### **Aluminiumhydroxid/Aluminiumchloridhydroxid-Komplex (Antiphosphat®, Phosphonorm®, Aludrox®)**

Ähnlich wie die oben beschriebenen Wirkstoffe entzieht auch Aluminium der Nahrung Phosphat durch die Bildung von schwerlöslichen Aluminiumphosphatsalzen, die mit der Fäzes ausgeschieden werden [20, 21]. Phosphationen werden zudem durch die positiv geladene Oberfläche von kolloidal gelöstem Aluminiumhydroxid gebunden, was zu einer verstärkten Ausscheidung von Phosphat führt [21]. Um als Phosphatbinder wirken zu können, muss Aluminiumhydroxid jedoch zunächst durch Reaktion mit der Salzsäure des Magens aktiviert werden. Dies gilt jedoch nicht für den in Phosphonorm® eingesetzten Wirkstoff Aluminiumchloridhydroxid-Komplex. Dieser kann auch ohne vorherige Reaktion mit der Salzsäure als Phosphatbinder wirken [20].

Analog zu den kalzium- und magnesiumbasierten Phosphatbindern kann es jedoch auch bei aluminiumhaltigen Wirkstoffen dazu kommen, dass ein Teil des Aluminiums vom Organismus resorbiert wird und daher speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion zu einer dauerhaften Erhöhung des Serumaluminiumspiegels und folglich zu einer Langzeitakkumulation dieses Metalls in Nerven- und Knochengewebe führt [20, 21]. Klinische Manifestationen dieser Aluminiumintoxikation sind die Dialyse-Osteomalazie (anhaltende Knochenschmerzen und Spontanfrakturen) und die Dialyse-Enzephalopathie (sprachliche und motorische Störungen, Krampfanfälle, Nachlassen der geistigen Fähigkeiten) [21]. Aufgrund der beschriebenen potenziellen Komplikationen durch aluminiumbasierte Phosphatbinder wurden entsprechende Kontraindikationen formuliert und Warnhinweise ausgegeben [20, 21]. Zudem werden aluminiumbasierte Phosphatbinder von den gängigen Leitlinien ausschließlich für den Kurzzeitgebrauch empfohlen [5, 6].

Im Gegensatz zu Aluminium ist die Gefahr einer solchen Langzeitakkumulation durch Colestilan ausgeschlossen, da es sich bei Colestilan um einen Phosphatbinder handelt, der nicht vom Organismus resorbiert wird [2].

#### **Lanthankarbonathydrat (Fosrenol®)**

Im sauren Milieu des Magens werden Lanthanionen aus Lanthankarbonathydrat freigesetzt. Analog zu den bereits beschriebenen Wirkstoffen bildet auch Lanthan mit Phosphat schwerlösliche Salze, die nicht resorbiert und folglich ebenfalls mit der Fäzes ausgeschieden werden [22]. Lanthankarbonathydrat besitzt nur eine geringe Wasserlöslichkeit und wird nach oraler Aufnahme nur in geringer Menge vom Organismus resorbiert [22]. Gleichwohl besteht die Gefahr, dass sich Lanthan – ähnlich wie Aluminium – insbesondere im Knochengewebe von Dialysepatienten anreichert und so eine toxische Wirkung entfaltet [22-24].

Wie bereits im Zusammenhang mit Aluminium dargestellt, ist eine solche Langzeitakkumulation durch Colestilan prinzipiell ausgeschlossen, da dieses nicht vom Organismus resorbiert wird [2].

#### **Sevelamer (Renagel®, Renvela®)**

Bei Sevelamer handelt es sich ähnlich wie bei Colestilan um einen langkettigen polymeren Anionentauscher, der nicht im Gastrointestinaltrakt resorbiert werden kann [25, 26]. Die Bindung von Phosphat aus dem Speisebrei erfolgt über Ionen- und Wasserstoffbindungen an multiple Amine des Sevelamer, die jeweils über ein Kohlenstoffatom mit dem vernetzten Polymergerüst verbunden sind. Im Gegensatz zu den Bindestellen von Colestilan (vergleiche auch Abschnitt 2.1.2) müssen die Bindestellen von Sevelamer jedoch zunächst im Magen protoniert werden, um Phosphat zu binden. Das derartig gebundene Phosphat wird im Komplex mit Sevelamer über die Fäzes ausgeschieden [25, 26].

Der zentrale Unterschied zwischen Sevelamer und Colestilan besteht in der unterschiedlichen Voraussetzung für die Bindung von Phosphat: Während die Bindestellen von Sevelamer zur Phosphatbindung im Magen erst protoniert werden müssen, ist die Phosphatbindung in Colestilan unabhängig von einer Protonierung. Zudem zeigt die Phosphatbindefähigkeit von Colestilan eine sehr viel geringere Abhängigkeit vom pH-Wert des umgebenden Milieus [27, 28]. Somit kann dieser Wirkstoff auch bei Patienten mit Hypo- oder Anazidität bzw. bei gleichzeitiger Anwendung von Antazida ohne zu erwartende Verringerung der Wirksamkeit eingesetzt werden und besitzt daher geringere Einschränkungen in der Anwendbarkeit als Sevelamer.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
BindRen <sup>®</sup> wird angewendet zur Behandlung der Hyperphosphatämie bei Erwachsenen mit chronischer Nierenerkrankung ( <i>Chronic Kidney Disease</i> , CKD) im Stadium 5, die sich einer Hämodialyse oder Peritonealdialyse unterziehen.	21. Januar 2013	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der Fachinformation von BindRen<sup>®</sup> [1] mit Stand vom März 2013 entnommen.

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet	-

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Nicht zutreffend

### **2.2.3 Zulassungsstatus international**

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-6 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-4). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.*

Tabelle 2-6: Zulassungsstatus international<sup>1</sup>

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Japan	Hypercholesterinämie und familiäre Hypercholesterinämie <sup>2</sup> (Cholebine <sup>®</sup> Tablets 500 mg)	12.03.1999	Kein Bezug
Japan	Hypercholesterinämie und familiäre Hypercholesterinämie <sup>2</sup> (Cholebine <sup>®</sup> Mini 83 %)	22.01.2002	Kein Bezug

a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-5; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-6 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Die Angaben zum zugelassenen Anwendungsgebiet wurden der entsprechenden japanischen Fachinformation [4] entnommen und ins Deutsche übersetzt. Die Angaben zum Datum der Zulassungserteilung entstammen einer Fachpublikation, die eine Postmarketingstudie zu Cholebine<sup>®</sup> beschreibt [29].

### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Für die allgemeinen Angaben zum Arzneimittel und die Beschreibung des Anwendungsgebietes wurde die Fachinformation von BindRen<sup>®</sup> [1] herangezogen, ebenso für die Beschreibung des Wirkmechanismus. Für die Darstellung des Wirkmechanismus wurde zusätzlich eine Fachpublikation ausgewertet [3]. Angaben zum Einsatz von Cholebine<sup>®</sup> wurden aus der entsprechenden japanischen Fachinformation extrahiert [4].

Weitere im Anwendungsgebiet von BindRen<sup>®</sup> verwendete Arzneimittel wurden, da keine entsprechenden deutschen oder europäischen Leitlinien existieren, gemäß den Angaben internationaler Leitlinien bestimmt [5, 6]. Die in Deutschland erhältlichen Arzneimittel aus dieser Liste ergaben sich durch Abgleich mit der Lauer-Taxe ([30], Zugriff: 04.03.2013). Die Wirkmechanismen der verschiedenen Arzneimittel wurden gemäß den jeweiligen

<sup>1</sup> Colestilan wurde im zentralisierten Verfahren durch die EMA zugelassen und besitzt somit international in allen Mitgliedsstaaten der EU eine Zulassung (die identisch zur deutschen Zulassung ist).

<sup>2</sup> Engl. Originaltext: „Hypercholesterolemia and familial hypercholesterolemia“.

Fachinformationen [7, 8, 17, 19-22, 25, 26] und den oben genannten Leitlinien [5, 6] beschrieben.

Die Abgrenzung von Colestilan gegenüber den weiteren im Indikationsgebiet zugelassenen Arzneimitteln erfolgte anhand eines Fachbuches [9], einer wissenschaftlichen Studie [27] und verschiedener Fachpublikationen [10-13, 23, 24, 28]. Wo nötig, wurden zudem die entsprechenden Fachinformationen hinzugezogen.

Die Angaben zum Anwendungsgebiet von Cholebine<sup>®</sup> Tablets 500 mg und Cholebine<sup>®</sup> Mini 83 % wurden der entsprechenden japanischen Fachinformation [4] entnommen und ins Deutsche übersetzt. Das Zulassungsdatum wurde einer Publikation entnommen, die die Ergebnisse einer Postmarketingstudie in Japan beschreibt [29].

## 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

1. Mitsubishi Pharma Deutschland GmbH (2013): Fachinformation BindRen<sup>®</sup> 1 g Filmtabletten/2 g Granulat/3 g Granulat.
2. Takei K, Dale S, Charles H, Sasaki A, Nakajima S (2010): Absorption and excretion of colestilan in healthy subjects. *Clinical pharmacokinetics*; 49(1):47-52.
3. Staels B, Handelsman Y, Fonseca V (2010): Bile acid sequestrants for lipid and glucose control. *Current diabetes reports*; 10(1):70-7.
4. Mitsubishi Tanabe Pharma Corporation (1999): Fachinformation Cholebine<sup>®</sup> Tablets 500 mg, Cholebine<sup>®</sup> Mini 83 %. Japan.
5. Ohne Autor (2009): KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of Chronic Kidney Disease-Mineral and Bone Disorder (CKD-MBD). 0098-6577 [Zugriff: 25.07.2012]. URL: <http://www.kdigo.org/pdf/KDIGO%20CKD-MBD%20GL%20KI%20Suppl%20113.pdf>.
6. National Kidney Foundation (2003): K/DOQI Clinical Practice Guidelines for Bone Metabolism and Disease in Chronic Kidney Disease. [Zugriff: 25.07.2012]. URL: [http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines\\_bone/pdf/boneguidelines.pdf](http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_bone/pdf/boneguidelines.pdf).
7. Teva GmbH (2001): Calcet<sup>®</sup> 475 mg/950 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Oktober 2011 [Zugriff: 14.09.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Medice (1998): Calciumacetat-Nefro<sup>®</sup> 500/700 mg; Fachinformation. Stand: September 2009 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Schwabe U, Paffrath D (2012): *Arzneiverordnungs-Report 2012 : Aktuelle Daten, Kosten, Trends und Kommentare*. Berlin: Springer Berlin.
10. Bushinsky DA (2010): Contribution of intestine, bone, kidney, and dialysis to extracellular fluid calcium content. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*; 5 Suppl 1:S12-22.

11. Chertow GM, Burke SK, Raggi P, Treat to Goal Working G (2002): Sevelamer attenuates the progression of coronary and aortic calcification in hemodialysis patients. *Kidney international*; 62(1):245-52.
12. Block GA, Spiegel DM, Ehrlich J, Mehta R, Lindbergh J, Dreisbach A, et al. (2005): Effects of sevelamer and calcium on coronary artery calcification in patients new to hemodialysis. *Kidney international*; 68(4):1815-24.
13. Russo D, Corrao S, Miranda I, Ruocco C, Manzi S, Elefante R, et al. (2007): Progression of coronary artery calcification in predialysis patients. *American journal of nephrology*; 27(2):152-8.
14. Kurihara S, Tsuruta Y, Akizawa T (2005): Effect of MCI-196 (colestilan) as a phosphate binder on hyperphosphataemia in haemodialysis patients: a double-blind, placebo-controlled, short-term trial. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*; 20(2):424-30.
15. Locatelli F, Dimkovic N, Pontoriero G, Spasovski G, Pljesa S, Kostic S, et al. (2010): Effect of MCI-196 on serum phosphate and cholesterol levels in haemodialysis patients with hyperphosphataemia: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*; 25(2):574-81.
16. Dellanna F, Rutkowski P, Locatelli F (2012): A Randomised, Multi-Centre Study on the New Phosphate Binder, Colestilan, in Chronic Kidney Disease Dialysis Patients (CKD 5D). Poster zur Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie, Hamburg 2012.
17. Medice (1996): CC-Nefro<sup>®</sup> 500mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2010 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
18. Teva GmbH (1995): Dreisacarb<sup>®</sup> 500 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2012 [Zugriff: 26.09.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
19. Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH (2006): OsvaRen<sup>®</sup>; Fachinformation. Stand: Februar 2011 [Zugriff: 26.09.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
20. Medice (1981): Phosphonorm<sup>®</sup> 300mg Hartkapseln; Fachinformation. Stand: Dezember 2011 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Teva GmbH (1997): Antiphosphat<sup>®</sup> 600 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2010 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Shire (2006): Fosrenol<sup>®</sup> Kautabletten; Fachinformation. Stand: November 2011 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
23. Spasovski GB, Sikole A, Gelev S, Masin-Spasovska J, Freemont T, Webster I, et al. (2006): Evolution of bone and plasma concentration of lanthanum in dialysis patients before, during 1 year of treatment with lanthanum carbonate and after 2 years of follow-up. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*; 21(8):2217-24.
24. Frazao JM, Adragao T (2012): Non-calcium-containing phosphate binders: comparing efficacy, safety, and other clinical effects. *Nephron Clinical practice*; 120(2):c108-19.
25. Genzyme (2000): Renagel<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2011 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
26. Genzyme (2009): Renvela<sup>®</sup> 800 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Dezember 2011 [Zugriff: 10.06.2012]. URL: <http://www.fachinfo.de>.



27. Shimada H (2001): Studies in the Phosphate Binding of MCI-196 - Study Report. CONFIDENTIAL.
28. Rosenbaum DP, Holmes-Farley SR, Mandeville WH, Pitruzzello M, Goldberg DI (1997): Effect of RenaGel, a non-absorbable, cross-linked, polymeric phosphate binder, on urinary phosphorus excretion in rats. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*; 12(5):961-4.
29. Hata M, Uchiyama K, Kajiura T, Ishibashi A (2008): Postmarketing Prospective Cohort Study for Long Term Treatment with a Cholesterol Lowering Drug, Colestilan Preparations, Cholebine®. *Journal of New Remedies and Clinics*; 57(6):775-93.
30. Lauer-Fischer GmbH (2013): WEBAPO® Lauer-Taxe. [Zugriff: 04.03.2013]. URL: <http://www2.lauer-fischer.de/produkte/arzneimitteldaten-online/webapor-lauer-taxe/>.