

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cholestagel 625 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 625 mg colesevelam (som hydroklorid)

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert (tablett).

Gråhvite, kapselformede filmdrasjerte tabletter som har "C625" trykt på den ene siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Cholestagel gitt sammen med en 3-hydroksey-3-metyl-glutaryl-koenzym A (HMG-CoA)-reduktasehemmer (statin), er indisert som supplerende behandling til diett for å få en additiv reduksjon i LDL-kolesterol, (low density lipoprotein kolesterol) (LDL-C) verdier hos voksne pasienter med primær hyperkolesterolemi som ikke er adekvat kontrollert med et statin alene.

Cholestagel som monoterapi er indisert som supplerende behandling til diett for å redusere forhøyede verdier av total kolesterol og LDL-C hos voksne pasienter med primær hyperkolesterolemi hvor statiner er uegnet eller er dårlig tolerert.

Cholestagel kan også brukes i kombinasjon med ezetimib, med eller uten et statin, hos voksne pasienter med primær hyperkolesterolemi, inkludert pasienter med familietilknyttet hyperkolesterolemi (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Kombinasjonsbehandling

Anbefalt dose av Cholestagel for kombinasjon med et statin med eller uten ezetimib er 4 til 6 tabletter per dag. Maksimal anbefalt dose er 6 tabletter per dag tatt som 3 tabletter to ganger per dag sammen med måltider, eller 6 tabletter én gang daglig sammen med et måltid. Kliniske studier har vist at Cholestagel og statiner både kan administreres samtidig eller doseres på ulike tidspunkt, og at Cholestagel og ezetimib kan administreres samtidig eller doseres på ulike tidspunkt.

Monoterapi

Anbefalt startdose for Cholestagel er 6 tabletter per dag tatt som 3 tabletter to ganger daglig sammen med måltider eller 6 tabletter én gang daglig sammen med et måltid. Maksimal anbefalt dose er 7 tabletter daglig.

Under behandling bør pasienten fortsette med en kolesterolsenkende diett, og serum total-C, LDL-C og triglyserid-nivåer bør måles jevnlig under behandlingen for å bekrefte gunstig innledende- og adekvat langsiktig respons.

Når en legemiddelinteraksjon med et annet legemiddel ikke kan utelukkes og for dem en mindre variasjon i terapeutisk nivå er klinisk viktig, eller der det ikke er noen kliniske data tilgjengelige når det gjelder samtidig administrasjon, må Cholestagel gis minst fire timer før eller minst fire timer etter

det andre legemidlet for å minimere risikoen for redusert absorpsjon av det andre legemidlet (se pkt. 4.5).

Eldre populasjon

Det er ikke nødvendig å justere dosen ved administrering av Cholestagel til eldre pasienter.

Pediatrik populasjon

Sikkerheten og effekten av Cholestagel hos barn mellom 0-17 år, har ikke blitt dokumentert. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 5.1 men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Administrasjonsmåte

Cholestagel tablettene bør tas oralt sammen med et måltid og med væske.

Tablettene skal svelges hele og ikke deles, knuses eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor ett eller flere av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Tarm- eller galleobstruksjon

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Sekundære årsaker for hyperkolesterolemi

Før behandling med Cholestagel innledes, og hvis man vurderer mulighet for sekundære årsaker for hyperkolesterolemi (f.eks. dårlig kontrollert diabetes mellitus, hypotyreose, nefrotisk syndrom, dysproteinemi, obstruktiv leversykdom, annen legemiddelbehandling, alkoholisme), må disse diagnostiseres og korrekt behandling iverksettes.

Interaksjon med cyklosporin

For pasienter som bruker cyklosporin og som starter eller slutter med Cholestagel, eller pasienter som bruker Cholestagel og som må starte opp med cyklosporin: Cholestagel reduserer biotilgjengeligheten til cyklosporin (se også pkt. 4.5). Pasienter som starter opp med cyklosporin og som allerede bruker Cholestagel, bør ta blodprøver for å undersøke cyklosporinkonsentrasjonen som normalt, og justere dosen som normalt. Pasienter som starter med Cholestagel og som allerede bruker cyklosporin, bør ta blodkonsentrasjonsprøver før de starter opp med kombinasjonsbehandling. De bør også få tatt hyppige blodkonsentrasjonsprøver umiddelbart i tiden etter oppstart med kombinasjonsbehandling, og få cyklosporin dosen justert i henhold til prøvene. Det gjøres oppmerksom på at det å stoppe med Cholestagelbehandling vil føre til økt konsentrasjon av cyklosporin i blodet. Derfor må pasienter som tar både cyklosporin og Cholestagel få målt sine blodkonsentrasjoner både før og hyppig etter at Cholestagel stoppes, og dosen med cyklosporin må justeres tilsvarende.

Effekter på triglyseridnivåer

Utvis forsiktighet ved behandling av pasienter med triglyseridnivåer over 3,4 mmol/L på grunn av den triglyseridøkende virkningen til Cholestagel. Sikkerhet og virkning er ikke fastslått hos pasienter med triglyseridnivåer over 3,4 mmol/L, ettersom slike pasienter ble utelukket fra de kliniske studiene.

Sikkerheten og virkningen til Cholestagel hos pasienter med dysfagi, svelgeproblemer, alvorlige gastrointestinale motilitetslidelser, inflammatorisk tarmsykdom, leversvikt eller som har gjennomgått omfattende gastrointestinal kirurgi er ikke fastslått. Det bør derfor utvises forsiktighet ved bruk av Cholestagel hos pasienter med disse lidelsene.

Obstipasjon

Cholestagel kan indusere eller forverre en tilstedeværende obstipasjon. Risikoen for obstipasjon bør spesielt overveies hos pasienter med koronarsykdom og angina pectoris.

Antikoagulanter

Antikoagulasjonsbehandling bør overvåkes nøye hos pasienter som får warfarin eller lignende midler,

da gallesyrekompleksdannere, som Cholestagel, har vist seg å redusere absorpsjonen av K-vitamin, og derfor forstyrrer den antikoagulerende effekten av warfarin (se også pkt. 4.5).

Orale prevensjonsmidler

Cholestagel kan påvirke biotilgjengeligheten til orale prevensjonsmidler når disse gis samtidig. Det er viktig å sikre at Cholestagel administreres minst 4 timer etter inntak av orale prevensjonsmidler for å minimere risikoen for interaksjon (se også pkt. 4.5).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Generelt

Cholestagel kan påvirke biotilgjengeligheten av andre legemidler. Derfor, når en legemiddelinteraksjon med et annet legemiddel ikke kan utelukkes og for dem en mindre variasjon i terapeutisk nivå er klinisk viktig, må Cholestagel gis minst fire timer før eller minst fire timer etter det andre legemidlet for å minimere risikoen for redusert absorpsjon av det andre legemidlet. Ved samtidig medisinerings som fordrer administrasjon via delte doser, skal det påpekes at nødvendig dose Cholestagel kan tas en gang om dagen.

Ved samtidig administrering av legemidler der endringer i blodkonsentrasjoner kan ha en klinisk signifikant virkning på sikkerhet eller effekt, bør legen vurdere å overvåke serumnivå eller effekt av legemidlene.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført på voksne mennesker.

I interaksjonsstudier i friske frivillige hadde Cholestagel ingen virkning på biotilgjengeligheten av digoksin, metoprolol, kinidin, valproat eller warfarin. Cholestagel reduserte C_{max} og AUC av verapamil depottabletter med henholdsvis ca. 31 % og 11 %. Ettersom det er stor grad av variasjon i biotilgjengeligheten av verapamil, er den kliniske betydningen av dette usikker.

Samtidig administrasjon av colesevelam og olmesartan reduserer eksponeringen av olmesartan. Olmesartan bør administreres minst 4 timer før colesevelam.

I svært sjeldne tilfeller har det vært rapportert reduserte fenytoin-nivåer hos pasienter som har fått Cholestagel administrert med fenytoin.

Antikoagulasjonsbehandling

Antikoagulasjonsbehandling bør overvåkes nøye hos pasienter som mottar warfarin eller lignende midler, da det er vist at gallesyrekompleksdannere, som Cholestagel, reduserer absorpsjonen av vitamin K og derfor påvirker den antikoagulerende effekten til warfarin. Det er ikke gjennomført spesifikke kliniske interaksjonsstudier med colesevelam og vitamin K.

Levotyroksin

I en interaksjonsstudie utført på friske frivillige, reduserte Cholestagel AUC og C_{max} for levotyroksin når Cholestagel ble gitt samtidig som levotyroksin eller 1 time etter. Det ble ikke observert noen form for interaksjon når Cholestagel ble gitt minst fire timer etter inntak av levotyroksin.

Orale prevensjonsmidler (p-piller)

I en interaksjonsstudie utført på friske frivillige, reduserte Cholestagel C_{max} for noretindron i tillegg til AUC og C_{max} for etinyløstradiol når det ble administrert samtidig med et oralt prevensjonsmiddel. Denne interaksjonen ble også observert når Cholestagel ble administrert én time etter inntak av et oralt prevensjonsmiddel. Imidlertid, ble det ikke observert noen form for interaksjon når Cholestagel ble administrert fire timer etter inntak av et oralt prevensjonsmiddel.

Cyklosporin

I en interaksjonsstudie utført på friske frivillige viste samtidig administrasjon av Cholestagel og cyklosporin en betydelig reduksjon av AUC_{0-inf} og C_{max} av cyklosporin med henholdsvis 34 % og 44 %. Derfor bør konsentrasjonen av cyklosporin i blodet overvåkes nøye (se også pkt. 4.4). I tillegg, basert på teoretisk grunnlag, bør Cholestagel gis minst 4 timer etter cyklosporin for å videre redusere risikoen forbundet med samtidig administrering av cyklosporin og Cholestagel. Videre bør Cholestagel alltid gis på samme tidspunkt ettersom tidspunktet for inntak av Cholestagel og cyklosporin i teorien kan ha innvirkning på graden av redusert biotilgjengelighet for cyklosporin.

Statiner

Når Cholestagel ble administrert sammen med statiner i kliniske studier, ble det observert en forventet ekstra LDL-C-senking, og det ble ikke observert noen uventede virkninger. Cholestagel hadde ingen virkning på biotilgjengeligheten for lovastatin i en interaksjonsstudie.

Antidiabetiske midler

Samtidig administrasjon av colesevelam og metformin depottabletter (ER) øker eksponeringen av metformin. Pasienter som får metformin depottabletter og colesevelam samtidig bør monitoreres for klinisk respons, som vanlig ved bruk av antidiabetiske legemidler.

Colesevelam bindes til glimepirid og reduserer absorpsjon av glimepirid fra gastrointestinaltrakten. Ingen interaksjoner ble observert når glimepirid ble tatt minst 4 timer før colesevelam. Glimepirid bør derfor administreres minst 4 timer før colesevelam.

Samtidig administrasjon av colesevelam og glipizid reduserer eksponeringen av glipizid. Glipizid bør administreres minst 4 timer før colesevelam.

Samtidig administrasjon av Cholestagel og glibenklamid (også kalt glyburid) forårsaket en reduksjon i AUC_{0-inf} og C_{max} for glibenklamid med henholdsvis 32 % og 47 %. Det ble ikke observert noen interaksjon når Cholestagel ble administrert fire timer etter glibenklamid.

Samtidig administrasjon av Cholestagel og repaglinid hadde ingen effekt på AUC og førte til en reduksjon av C_{max} for repaglinid på 19 %, men den kliniske betydningen av dette er ikke kjent. Det ble ikke observert noen interaksjon når Cholestagel ble administrert en time etter repaglinid.

Ingen interaksjon ble sett når Cholestagel og pioglitazon ble administrert samtidig hos friske frivillige.

Ursodeoksykolsyre

Cholestagel binder overveiende hydrofobe gallesyrer. I en klinisk studie påvirket ikke Cholestagel ekskresjonen i feces av endogen (hydrofil) ursodeoksykolsyre. Imidlertid er det ikke blitt utført formelle interaksjonsstudier med ursodeoksykolsyre. Som bemerket generelt, når en legemiddelinteraksjon med et annet legemiddel ikke kan utelukkes, må Cholestagel gis minst fire timer før eller minst fire timer etter det andre legemidlet for å minimere risikoen for redusert absorpsjon av det andre legemidlet. Overvåkning av de kliniske virkningene av behandling med ursodeoksykolsyre bør vurderes.

Andre former for interaksjon

Cholestagel fremkalte ikke noen klinisk signifikant reduksjon i absorpsjonen av vitamin A, D, E eller K i kliniske studier som varte i opptil ett år. Det bør imidlertid utvises forsiktighet ved behandling av pasienter som er utsatt for mangel på vitamin K eller fettløselige vitaminer, for eksempel pasienter med malabsorpsjon. Hos slike pasienter anbefaler vi at legen måler nivåene av vitamin A, D og E og vurderer vitamin K-status gjennom måling av koaguleringsparametre, og om nødvendig supplerer med nødvendige vitaminer.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Ingen kliniske data er tilgjengelige når det gjelder bruk av Cholestagel hos gravide kvinner. Dyrestudier indikerer ingen direkte eller indirekte skadelige effekter på svangerskapsforløp, embryo/fosterutvikling, fødsel eller postnatal utvikling (se pkt. 5.3). Forsiktighet må utvises ved forskrivning til gravide kvinner.

Amming

Sikkerheten ved bruk av Cholestagel hos ammende kvinner er ikke fastslått. Forsiktighet må utvises ved forskrivning til ammende kvinner.

Fertilitet

Det finnes ingen data på effekten av Cholestagel på fertilitet hos mennesker. En rottestudie viste ingen forskjell i reproduktive parametre mellom gruppene som kunne påvirke reproduktive effekter på de som ble behandlet med colesevelam.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Cholestagel har ingen eller ubetydelig påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

De mest vanlige bivirkningene er flatulens og obstipasjon, disse er kategorisert under organklassen gastrointestinale sykdommer.

Bivirkninger listet opp i tabellform

I kontrollerte kliniske studier med omkring 1400 pasienter og ved bruk etter godkjenning, ble følgende bivirkninger rapportert hos pasienter som fikk Cholestagel.

Bivirkningene deles inn i svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10000$), ikke kjent (kan ikke anslås utifra tilgjengelige data).

Nevrologiske sykdommer
<i>Vanlige:</i> Hodepine
Gastrointestinale sykdommer
<i>Svært vanlige:</i> Flatulens*, obstipasjon*
<i>Vanlige:</i> Oppkast, diaré*, dyspepsi, magesmerter*, unormal avføring, kvalme, abdominal distensjon
<i>Mindre vanlige:</i> Dysfagi
<i>Svært sjeldne:</i> Pankreatitt
<i>Ikke kjent:</i> Intestinal obstruksjon*,**
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett
<i>Mindre vanlige:</i> Myalgi
Undersøkelser
<i>Vanlige:</i> Serum triglyseridnivåer
<i>Mindre vanlige:</i> Serum transaminasestigninger

*se avsnitt under for mer informasjon

** bivirkninger rapportert etter markedsføring

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hyppigheten av flatulens og diaré var større hos pasienter som fikk placebo i den samme, kontrollerte kliniske studien. Kun forstoppelse og fordøyelsesbesvær ble rapportert ved en høyere prosentandel i pasientgruppen som fikk Cholestagel, sammenlignet med dem som fikk placebo.

Hyppigheten av intestinal obstruksjon vil antageligvis være økt blant pasienter med tarmobstruksjon eller fjerning av tarm i anamnesen.

Cholestagel i kombinasjon med statiner og i kombinasjon med ezetimib ble godt tolerert, og bivirkningene som ble observert var konsistente med den kjente sikkerhetsprofilen til statiner eller kun ezetimib.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Ettersom Cholestagel ikke absorberes, er faren for systemisk toksisitet lav. Gastrointestinale symptomer kan oppstå. Doser over anbefalt maksimal dose, (4,5 g per dag, (7 tabletter)) er ikke testet.

Dersom overdosering skulle forekomme, vil obstruksjon av gastrointestinaltraktus være det potensielle hovedproblemet. Lokalisering av en slik potensiell obstruksjon, grad av obstruksjon og tilstedeværelse eller fravær av normal tarmmotilitet vil avgjøre behandlingsform.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Lipidmodifiserende middel, gallesyrekompleksdanner, ATC-kode: C10A C 04

Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen til colesevelam, virkestoffet i Cholestagel, er evaluert i flere *in vitro*- og *in vivo*-studier. Disse studiene har vist at colesevelam binder gallesyrer, blant annet glykokolsyre, som er den viktigste gallesyren hos mennesker. Kolesterol er den eneste prekursoren til gallesyrer. Ved vanlig fordøyelse utskilles gallesyrer til tarmen. En stor del av gallesyrene absorberes deretter fra tarmkanalen og returneres til leveren gjennom enterohepatisk sirkulasjon.

Colesevelam er en ikke-absorbent lipidreducerende polymer som binder gallesyrer i tarmen og hemmer reabsorpsjon. Den LDL-C-reducerende mekanismen i gallesyrekompleksdanneren er tidligere påvist som følger: Etter hvert som gallesyreforrådet uttømmes, oppreguleres leverenzymet kolesterol 7- α -hydroksylase, noe som øker omdanningen av kolesterol til gallesyrer. Dette forårsaker en økt etterspørsel etter kolesterol i levercellene, noe som resulterer i den doble virkningen av økning i transkripsjon og aktivitet i det biosyntetiske enzymet for kolesterol, hydroksymetylglutaryl-koenzym A-reduktase (HMG-CoA) samt økning i antallet hepatiske low-density lipoproteinreseptorer. Det kan forekomme en samtidig økning i syntesen av very low-density lipoprotein. Disse kompensatoriske virkningene resulterer i en økt fjerning av LDL-C fra blodet, noe som igjen gir redusert serum LDL-C-nivå.

I en 6-måneders doseresponsstudie med pasienter med primær hyperkolesterolemi som fikk 3,8 eller 4,5 g Cholestagel daglig ble det observert en reduksjon i LDL-C-nivåer på 15 - 18 %. Denne reduksjonen kunne ses innen 2 uker med behandling. I tillegg ble Total-C redusert med 7 til 10 %, HDL-C økte med 3 % og triglyserider økte med 9 til 10 %. Apo-B ble redusert med 12 %. Til sammenligning var LDL-C, Total-C, HDL-C og Apo-B uendret hos pasientene som fikk placebo, mens triglyseridene økte med 5 %. Studier som undersøkte administrasjon av Cholestagel som én enkeltdose med frokost, én enkeltdose med middag eller som to doser med frokost og middag viste ingen signifikant forskjell i LDL-C-reduksjon ved de ulike doseringsplanene. I en studie hadde

imidlertid triglyseridene en tendens til å øke mer når Cholestagel ble gitt som én enkeltdose med frokost.

I en 6-ukers studie ble 129 pasienter med blandet hyperlipidemi randomisert til å få fenofibrat 160 mg, pluss 3,8 g Cholestagel eller kun fenofibrat. Gruppen som fikk både fenofibrat og Cholestagel (64 pasienter) viste en 10 % reduksjon av LDL-C-nivåer, mens gruppen som bare fikk fenofibrat viste en økning på 2 % (65 pasienter). Det ble også sett reduksjoner for non-HDL-C, Total-C og apo-B. En liten, men ikke signifikant, økning av triglyseridene på 5 % ble rapportert. Effekt av kombinasjonen fenofibrat og Cholestagel på risikoen for myopati eller hepatotoksisitet er ikke kjent.

Multisenter, randomiserte, dobbeltblinde placebokontrollerte studier med 487 pasienter viste en additiv reduksjon på 8 til 16 % i LDL-C når det ble administrert 2,3 til 3,8 g Cholestagel og et statin (atorvastatin, lovastatin eller simvastatin) samtidig.

Virkingen av 3,8 g Cholestagel pluss 10 mg ezetimib versus kun 10 mg ezetimib på LDL-C-nivåer ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert parallellgruppestudie med 86 pasienter med primær hyperkolesterolemi over en 6 ukers behandlingsperiode. Kombinasjonsbehandling med 10 mg ezetimib og 3,8 g Cholestagel daglig, uten statin, resulterte i en signifikant kombinert effekt på senkningen av LDL-C med 32 %, noe som viste en tilleggsvirkning på senkningen av LDL-C med 11 % for Cholestagel og ezetimib sammenlignet med kun ezetimib.

Tillegg av 3,8 g Cholestagel daglig til maksimalt tolerert statin- og ezetimibbehandling ble evaluert i en multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med 86 pasienter med familiær hyperkolesterolemi. Totalt 85 % av pasientene fikk enten atorvastatin (50 % fikk dose på 80 mg) eller rosuvastatin (72 % fikk dose på 40 mg). Ved 6 og 12 uker førte Cholestagel til en statistisk signifikant reduksjon av LDL-C på henholdsvis 11 % og 11 % versus en økning på henholdsvis 7 % og 1 % i placebogruppen; gjennomsnittlig basislinjenivåer var henholdsvis 3,75 mmol/L og 3,86 mmol/L. Ved 6 og 12 uker økte triglyserider i Cholestagel-gruppen med henholdsvis 19 % og 13 % versus en økning på henholdsvis 6 % og 13 % i placebogruppen, men økningene var ikke signifikant forskjellige. HDL-C- og hsCRP-nivåer var også signifikant forskjellige sammenlignet med placebo ved 12 uker.

Pediatrik populasjon

I den pediatrike populasjonen ble sikkerheten og effekten ved 1,9 eller 3,8 g/dag Cholestagel evaluert i en 8 ukers multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert studie med 194 gutter samt jenter som hadde hatt første menstruasjon, i alderen 10–17 år, med heterozygot FH på en stabil dose med statiner (47 pasienter, 24 %) eller behandlingsnaive overfor lipidsenkende behandling (147 pasienter, 76 %). For alle pasienter førte Cholestagel til en statistisk signifikant LDL-C-reduksjon på 11 % ved 3,8 g/dag og 4 % ved 1,9 g/dag versus en 3 % økning i placebogruppen. For statinnaive pasienter på monoterapi førte Cholestagel til en statistisk signifikant LDL-C reduksjon på 12 % ved 3,8 g/dag og 7 % ved 1,9 g/dag versus en 1 % reduksjon i placebogruppen (se pkt. 4.2). Det var ingen signifikante virkninger på vekst, seksuell modning, nivå av fettløselige vitaminer eller koaguleringsfaktorer, og bivirkningsprofilen for Cholestagel var sammenlignbar med den som ble sett med placebo.

Cholestagel har ikke vært direkte sammenlignet med andre gallesyrekompleksdannere i kliniske studier.

Så langt har ingen studier blitt gjort som direkte viser om behandling med Cholestagel som monoterapi eller kombinasjonsterapi har noen effekt på kardiovaskulær morbiditet eller mortalitet.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Cholestagel absorberes ikke fra gastrointestinalkanalen.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I prekliniske studier ble det bare observert effekter ved doser tilstrekkelig over den maksimale humane eksponering til at det indikerer liten klinisk relevans.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne:

Cellulose (E460), mikrokrystallinsk

Vannfri kolloidal silika

Magnesiumstearat

Vann, rensset

Filmdrasjering:

Hypromellose (E464)

Diacetylerede monoglyserider

Trykkfarge:

Svart jernoksid (E172)

Hypromellose (E464)

Propylenglykol

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Polyetylenflasker (HDPE) med polypropylenlokk med ytre kartong.

Pakningsstørrelsene er: 24 tabletter (1 X 24)

100 tabletter (2 X 50)

180 tabletter (1 X 180)

Polyetylenflasker (HDPE) med polypropylenlokk uten ytre kartong.

Pakningsstørrelsene er: 180 tabletter (1 X 180)

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/268/001
EU/1/03/268/002
EU/1/03/268/003
EU/1/03/268/004

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 10. mars 2004.
Dato for siste fornyelse: 12. mars 2009.

10. OPPDATERINGSDATO

12/2014

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT (AKTIVE) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK AKTIVT (AKTIVE) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt.

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet i samsvar med kravene i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og publisert på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontor (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Hvis innsendelse av en PSUR og oppdateringen av en RMP faller på samme tidspunkt, kan de sendes inn samtidig.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE OG DEN INDRE EMBALLASJE

**YTRE EMBALLASJE OG FLASKEETIKETT (24, 100 OG 180 TABLETTER) MED ESKE
FLASKEETIKETT (180 TABLETTER) UTEN ESKE**

1. LEGEMIDLETS NAVN

Cholestagel 625 mg filmdrasjerte tabletter
Colesevelam

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver tablett inneholder 625 mg colesevelam (som hydroklorid).

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

24 filmdrasjerte tabletter.
100 filmdrasjerte tabletter.
180 filmdrasjerte tabletter.

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONVEI(ER)

Oral bruk.
Tablettene bør tas sammen med væske og sammen med et måltid.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV

UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Nederland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/03/268/001	24 tabletter
EU/1/03/268/002	100 tabletter
EU/1/03/268/003	180 tabletter med eske
EU/1/03/268/004	180 tabletter uten eske

13. PRODUKSJONSNUMMER

Batch

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Cholestagel
625mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
NN:

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Cholestagel 625 mg filmdrasjerte tabletter

Colesevelam

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Cholestagel er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Cholestagel
3. Hvordan du bruker Cholestagel
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Cholestagel
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Cholestagel er og hva det brukes mot

Cholestagel inneholder virkestoffet colesevelam (som hydroklorid). Cholestagel bidrar til å redusere kolesterolnivået i blodet. Legen din skal bare gi deg Cholestagel dersom et kosthold som inneholder lite fett og kolesterol ikke har nok effekt alene.

Cholestagel virker i tarmsystemet ved å binde gallesyrene som produseres i leveren og transporterer gallesyren ut av kroppen sammen med avføringen. Dette hindrer at kroppen din resirkulerer gallesyrene fra tarmene på vanlig måte. Uten resirkuleringsprosessen er leveren nødt til å produsere mer gallesyre. Leveren bruker kolesterol fra blodet ditt til å gjøre dette, og dette reduserer kolesterolnivået i blodet ditt.

Cholestagel forskrives som behandling for en tilstand som kalles primær hyperkolesterolemi (når det er for mye kolesterol i blodet) hos voksne.

- Cholestagel kan foreskrives alene i tillegg til et kosthold som inneholder lite fett og kolesterol når behandling med et statin (en type kolesterolsenkende medisiner som virker i leveren) ikke er egnet, eller pasienten ikke tåler det.
- Cholestagel kan benyttes sammen med et statin og et kosthold som er lavt på fett og kolesterol dersom statinet alene ikke gir nok virkning for pasienten.
- Cholestagel kan også brukes sammen med ezetimib (en kolesterolsenkende medisin som virker ved å redusere kolesterolopptaket fra magen), med eller uten et statin.

2. Hva du må vite før du bruker Cholestagel

Bruk ikke Cholestagel:

- dersom du er allergisk overfor colesevelam eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- dersom du har en blokkering i tarmene eller gallegangene (gangene hvor gallen transporteres)

Hvis du har fått foreskrevet Cholestagel sammen med andre medisiner må du også lese pakningsvedlegget som følger med den aktuelle medisinen før du begynner å bruke medisinen.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Cholestagel

- dersom triglyseridnivået ditt (et blodfett) ligger over 3,4 mmol/L
- dersom du har vanskeligheter med å svelge eller har en alvorlig mage- eller tarmlidelse.
- dersom du lider av forstoppelse, siden Cholestagel kan forårsake eller forverre forstoppelsen. Dette er særlig viktig for pasienter med koronarsykdom og angina pectoris.

Hvis du tror noe av dette gjelder for deg må du rådføre deg med lege eller apotek før du begynner å bruke Cholestagel.

Før du starter behandlingen med Cholestagel må legen forsikre seg om at det ikke er visse tilstander som bidrar til det forhøyede kolesterolnivået. Dette kan f.eks. være dårlig kontrollert diabetes, ubehandlet hypotyreose (lavt stoffskifte som for tiden ikke blir behandlet), proteiner i urinen (nefrotisk syndrom), endrede proteinnivåer i blodet (dysproteinanemi) og blokkeringer av galletransporten til galleblæren (obstruktiv leversykdom).

Barn og ungdom

Sikkerhet og effekt er ikke undersøkt hos barn (under 18 år). Cholestagel er derfor ikke anbefalt for bruk hos denne populasjonen.

Andre legemidler og Cholestagel

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Dersom legen har mistanke om at Cholestagel kan påvirke absorpsjonen av det andre legemidlet, kan du bli bedt om å ta Cholestagel minst 4 timer før eller minst 4 timer etter at du har tatt det andre legemidlet. Hvis du trenger å ta andre legemidler mer enn én gang daglig, så husk at dine Cholestagel tabletter kan tas én gang om dagen.

Cholestagel kan påvirke effekten av følgende legemidler:

- Antikoagulasjonsbehandling (legemidler som warfarin, som brukes som blodfortynnende middel). Dersom du bruker antikoagulasjonsbehandling bør du rådføre deg legen angående overvåking av antikoagulasjonsnivåene, siden Cholestagel kan påvirke vitamin K og forstyrre aktiviteten av warfarin.
- Tyreoideabehandling (legemidler som tyroksin eller levotyroksin som brukes til å behandle lave nivåer av tyreoideahormon)
- Orale prevensjonsmidler (legemidler som hindrer graviditet)
- Det er viktig at du tar Cholestagel minst 4 timer etter du har tatt p-pillene, for å sikre at effekten av p-pillene ikke reduseres.
- Verapamil eller olmesartan (legemidler som brukes til å behandle høyt blodtrykk). Det er viktig at du tar olmesartan minst 4 timer før du tar Cholestagel.
- Antidiabetiske medisiner, (medisiner som brukes for å behandle diabetes, slik som metformin depottabletter (ER), glimepirid, glipizid, pioglitazon, repaglinid eller glibenklamid). Dersom du tar legemidler mot diabetes bør du rådføre deg med lege så du kan få god oppfølging. Det er viktig at du tar glimepirid og glipizid minst 4 timer før du tar Cholestagel.
- Antiepileptiske legemidler (medisiner, slik som fenytoin, som brukes i behandlingen av epilepsi)
- Cyklosporin, (et immunsupprimerende (hemmer immunforsvaret) legemiddel)
- Ursodeoksykolsyre (et legemiddel brukt til å løse opp gallestein eller behandle kroniske leversykdommer)

Hvis du skal bruke Cholestagel sammen med ett av disse legemidlene kan det være at legen ønsker å utføre noen tester for å sikre at Cholestagel ikke påvirker de andre legemidlene.

Dersom du har en sykdom som kan føre til mangel på vitamin A, D, E eller K kan det hende at legen din vil kontrollere vitaminnivået ditt fra tid til annen mens du tar Cholestagel. Om nødvendig kan legen be deg om å ta vitamintilskudd.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du har fått foreskrevet Cholestagel sammen med et statin, er det viktig at du informerer legen dersom du er gravid eller hvis du planlegger å bli gravid, ettersom du ikke må benytte statiner under graviditeten; se pakningsvedlegget som følger med det aktuelle statinet.

Rådfør deg med lege dersom du ammer. Det er mulig at legen vil stanse behandlingen.

Kjøring og bruk av maskiner

Cholestagel tablettene påvirker ikke din evne til å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Cholestagel

Før du starter behandling med Cholestagel, skal du bli rådet til å ha et kolesterolreducerende kosthold, og du bør fortsette med dette kostholdet i løpet av hele behandlingen.

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din eller apoteket har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Som nevnt i avsnitt 2 er det mulig at legen, dersom du tar en annen medisin sammen med Cholestagel, vil be deg om å ta Cholestagel minst 4 timer før eller minst 4 timer etter at du tar andre medisiner.

Hvis du tar et legemiddel som heter enten Neoral® eller ciklosporin, må du ta det sammen med Cholestagel på en lik måte i løpet av dagen, enten alltid samtidig eller alltid hver for seg med et bestemt antall timer mellom.

Cholestagel-tablettene bør inntas sammen med mat og drikke. Tablettene skal svelges hele. Ikke del, knus eller tygg tablettene.

Kombinasjonsbehandling

Den anbefalte dosen for Cholestagel, når den brukes sammen med et statin eller ezetimib eller begge samtidig, er 4 til 6 tabletter om dagen, tatt via munnen. Legen kan be deg om å ta hele Cholestageldosen én gang om dagen, eller fordelt på to ganger om dagen. Cholestageldosen skal uansett tas sammen med et måltid. Statin- og ezetimibdoseringen bør følge instruksjonene for det aktuelle legemiddelet. Legemidlene kan tas samtidig eller til forskjellige tider, avhengig av hva legen har foreskrevet.

Monoterapi

Den anbefalte dosen for Cholestagel er 3 tabletter to ganger om dagen sammen med måltider, eller 6 tabletter én gang om dagen sammen med et måltid. Legen kan øke dosen til 7 tabletter om dagen.

Dersom du tar for mye Cholestagel

Ta kontakt med legen. Du kan få forstoppelse eller luft i magen.

Dersom du har glemt å ta Cholestagel

Du kan ta dosen sammen med et senere måltid, men du må aldri i løpet av én dag ta mer enn det totale antallet tabletter som legen din har foreskrevet for å ta i løpet av én dag.

Dersom du avbryter behandling med Cholestagel

Kolesterolet kan øke til det nivået det var på før behandlingen begynte.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Følgende bivirkninger er rapportert hos pasienter som tar Cholestagel:

Svært vanlige (kan påvirke mer enn 1 av 10 personer): flatulens, (luft i magen), forstoppelse.

Vanlige (kan påvirke opp til 1 av 10 personer): oppkast, diaré, fordøyelsesbesvær, magesmerter, unormal avføring, kvalme, oppblåsthet, hodepine, økte triglyseridnivåer (fett) i blodet.

Mindre vanlige (kan påvirke opp til 1 av 100 personer): muskelsmerter, økte nivåer av leverenzym i blodet, vansker med å svelge.

Svært sjeldne (kan påvirke opp til 1 av 10 000 personer): betennelse i pankreas.

Ikke kjent (frekvens kan ikke anslås utifra tilgjengelige data): blokkert tarm (som kan være hyppigere hos pasienter som har opplevd blokkert tarm før, eller som har fjernet en del av tarmen).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Cholestagel

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på kartongen og flaskeetiketten etter "EXP".

Hold flasken tett lukket for å beskytte mot fuktighet.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan legemidler som du ikke lenger bruker skal kastes. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Cholestagel

- Virkestoff er colesevelam (som hydroklorid). Hver tablett inneholder 625 mg colesevelam.

- Andre innholdsstoffer (hjelpstoffer) er:

Tablettkjerne:

Mikrokrystallinsk cellulose (E460)

Vannfri kolloidal silika

Magnesiumstearat

Renset vann

Filmdrasjering:

Hypromellose (E464)

Diacetylerede monoglyserider

Trykkfarge:

Svart jernoksid (E172)

Hypromellose (E464)

Propylenglykol

Hvordan Cholestagel ser ut og innholdet i pakningen

Cholestagel-tabletter er offwhite, kapselformede, filmdrasjerte tabletter og med "C625" trykt på den ene siden. Tablettene er pakket i plastflasker med barnesikret lukkeanordning. Pakningsstørrelser er 24

(1 x 24), 100 (2 x 50) og 180 (1 x 180) tabletter. Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen og tilvirker

Innehaver av markedsføringstillatelsen
Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Nederland

Tilvirker
Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen.

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 (0)2 710 54 00

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

България
SANOFI BULGARIA EOOD
Тел: +359 (0)2 970 53 00

Magyarország
SANOFI-AVENTIS Zrt.
Tel: +36 1 505 0050

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 627 34 88

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Ελλάδα
sanofi-aventis AEBE
Τηλ: +30 210 900 16 00

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España
sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

Portugal
Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

France
sanofi-aventis France
Tél: 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger: +33 1 57 63 23 23

România
Sanofi Romania SRL
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Hrvatska
sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Slovenija
sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Ireland

Slovenská republika

sanofi-aventis Ireland Ltd. T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 403 56 00

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

Κύπρος

sanofi-aventis Cyprus Ltd.
Τηλ: +357 22 871600

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 (0) 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemiddel er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.