

BILAGA 1
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Cholestagel 625 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje tablett innehåller 625 mg colesevelam (som hydroklorid).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett (tablett).

Benvita, ovala, filmdragerade tabletter märkta med "C625" på en sida.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Cholestagel administrerat tillsammans med en 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzym A (HMG-CoA) reductashämmare (statin) är indicerat som adjunktiv terapi till diet för att verka som en additiv reduktion av nivåerna av LDL-kolesterol (LDL-C) hos vuxna patienter med primär hyperkolesterolemi som inte kontrolleras tillräckligt med statin enbart.

Cholestagel som monoterapi är indicerat som adjunktiv terapi till diet för reduktion av förhöjda totalvärden av kolesterol och LDL-C hos vuxna patienter med primär hyperkolesterolemi, och hos vilka statin anses olämpligt eller inte tolereras väl.

Cholestagel kan även användas i kombination med ezetimib, med eller utan en statin, hos vuxna patienter med primär hyperkolesterolemi, däribland patienter med familjär hyperkolesterolemi (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Kombinationsterapi

Den rekommenderade dosen av Cholestagel i kombination med en statin med eller utan ezetimib är 4 till 6 tabletter per dag. Den maximala rekommenderade dosen är 6 tabletter per dag fördelat på 3 tabletter två gånger dagligen i samband med måltid eller 6 tabletter en gång per dag i samband med måltid. Kliniska prövningar har visat att Cholestagel och statiner kan administreras tillsammans eller doseras var för sig och att Cholestagel och ezetimib kan administreras tillsammans eller doseras var för sig.

Monoterapi

Den rekommenderade startdosen Cholestagel är 6 tabletter per dag fördelat på 3 tabletter två gånger dagligen i samband med måltid eller 6 tabletter en gång per dag i samband med måltid. Maximal rekommenderad dos är 7 tabletter per dag.

Under terapin ska den kolesterolsänkande dieten fortsätta och serumnivåer för totalt kolesterol (totalt C), LDL kolesterol (LDL-C) och triglycerid ska bestämmas regelbundet under behandlingen för att bekräfta fördelaktiga initiala och adekvata långsiktiga terapisvar.

När en läkemedelsinteraktion med ett annat samtidigt givet läkemedel inte kan uteslutas, i de fall där mindre variationer av det andra läkemedlets effekt har klinisk betydelse, eller när kliniska data beträffande samadministration saknas, ska Cholestagel administreras minst fyra timmar före eller minst fyra timmar efter det andra läkemedlet för att minimera risken för minskad absorption av det andra läkemedlet (se avsnitt 4.5).

Äldre patienter

Dosen behöver inte justeras när Cholestagel administreras till äldre patienter.

Pediatrik population

Säkerhet och effekt av Cholestagel hos barn i åldrarna 0-17 år har ännu inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

Cholestagel-tabletter ska tas oralt med mat och vätska.

Tabletterna ska sväljas hela och får inte brytas, krossas eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- Tarm- eller gallobstruktion

4.4 Varningar och försiktighet

Sekundära orsaker till hyperkolesterolemi

Före initiering av behandling med Cholestagel skall eventuella sekundära orsaker till hyperkolesterolemi (t.ex. dåligt kontrollerad diabetes mellitus, hypotyroidism, nefrotiskt syndrom, dysproteinemi, obstruktiv leversjukdom) diagnostiseras och behandlas på lämpligt sätt.

Interaktion med ciklosporin

För patienter som tar ciklosporin och börjar eller slutar att ta Cholestagel eller patienter som tar Cholestagel och måste börja ta ciklosporin: Cholestagel reducerar biotillgängligheten av ciklosporin (se även avsnitt 4.5). Hos patienter som börjar ta ciklosporin och redan tar Cholestagel ska ciklosporinkoncentrationen i blodet monitoreras som vanligt och dosen justeras som vanligt. Hos patienter som börjar ta Cholestagel och redan tar ciklosporin ska blodkoncentrationerna monitoreras före kombinationsbehandling och frekvent monitoreras direkt vid start av sambehandling, med ciklosporindosen justerad enligt detta. Om Cholestagelbehandlingen avslutas kommer ciklosporinkoncentrationen i blodet att öka. Därför bör blodkoncentrationerna monitoreras hos patienter som tar både ciklosporin och Cholestagel innan och frekvent efter att Cholestagelbehandlingen avslutas, med ciklosporindosen justerad enligt detta.

Effekt på triglyceridnivåer

Försiktighet bör iaktas när man behandlar patienter med triglyceridnivåer som är högre än 3,4 mmol/l på grund av den triglyceridhöjande effekten hos Cholestagel. Säkerhet och effekt har inte fastställts för patienter med triglyceridnivåer som är högre än 3,4 mmol/l, eftersom sådana patienter uteslöts från de kliniska studierna.

Cholestagels säkerhet och effekt har inte fastställts för patienter med dysfagi, sväljrubbningar, allvarliga gastrointestinala motilitetsrubbningar, inflammatorisk tarmsjukdom, leversvikt eller för patienter som genomgått en större operation i mag-tarmkanalen. Följaktligen skall försiktighet iaktas när Cholestagel används till patienter med dessa rubbningar.

Förstoppning

Cholestagel kan framkalla eller förvärra befintlig förstoppning. Risken för förstoppning skall särskilt beaktas hos patienter med sjukdom i hjärtats kranskärl och angina pectoris.

Antikoagulantia

Behandling med antikoagulantia skall övervakas noga hos patienter som får warfarin eller liknande medel, eftersom gallsyrebindande läkemedel, som Cholestagel, har visats minska absorptionen av vitamin K och därför påverka warfarins antikoagulationseffekt (se även avsnitt 4.5).

Orala antikonceptionsmedel

Cholestagel kan påverka biotillgängligheten för orala antikonceptionsmedel när preparaten intas samtidigt. Det är viktigt att Cholestagel intas minst fyra timmar efter antikonceptionsmedlet för att minimera risken för interaktion (se även avsnitt 4.5).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Allmänt

Cholestagel kan påverka biotillgängligheten hos andra läkemedel. Då en läkemedelsinteraktion med ett annat samtidigt givet läkemedel inte kan uteslutas, i de fall där mindre variationer av det andra läkemedlets effekt har klinisk betydelse, ska Cholestagel därför administreras minst fyra timmar före eller fyra timmar efter det andra läkemedlet för att minimera risken för minskad absorption av det andra läkemedlet. Även om det samtidigt givna läkemedlet måste administreras i uppdelad dos kan den erforderliga dosen Cholestagel tas en gång per dag.

Vid administrering av läkemedel för vilka förändringar i plasmanivåerna skulle kunna ha en signifikant betydelse för säkerheten eller effekten bör övervakning av serumnivåer eller effekt övervägas.

Interaktionsstudier har enbart utförts på vuxna.

I interaktionsstudier på friska försökspersoner hade Cholestagel inte någon effekt på biotillgängligheten för digoxin, metoprolol, kinidin, valproinsyra och warfarin. Cholestagel minskade C_{\max} och AUC hos verapamil som depåtablett med cirka 31% respektive 11%. Eftersom biotillgängligheten av verapamil är i hög grad varierande är den kliniska betydelsen av detta fynd oklar.

Samtidig administrering av colesevelam och olmesartan minskar exponeringen av olmesartan. Olmesartan ska administreras minst 4 timmar före colesevelam.

Det har förekommit mycket sällsynta rapporter om reducerade fenytoinnivåer hos patienter som fått Cholestagel administrerat tillsammans med phenytoin.

Antikoagulansbehandling

Behandling med antikoagulantia skall övervakas noga hos patienter som får warfarin eller liknande medel, eftersom gallsyresekvestranter, som Cholestagel, har visats minska absorptionen av vitamin K och därför påverka warfarins antikoagulationseffekt. Specifika kliniska interaktionsstudier med colesevelam och vitamin K har inte utförts.

Levotyroxin

I en interaktionsstudie på friska försökspersoner reducerade Cholestagel AUC och C_{\max} för levotyroxin när det administrerades samtidigt med eller en timme efter levotyroxin. Ingen interaktion observerades när Cholestagel administrerades minst fyra timmar efter levotyroxin.

Orala antikonceptionsmedel

I en interaktionsstudie på friska försökspersoner reducerade Cholestagel C_{\max} för noretindron samt AUC och C_{\max} för etinylestradiol när det administrerades samtidigt med det orala antikonceptionsmedlet. Denna interaktion observerades även när Cholestagel administrerades en timme efter antikonceptionsmedlet. Ingen interaktion observerades dock när Cholestagel administrerades fyra timmar efter antikonceptionsmedlet.

Ciklosporin

I en interaktionsstudie på friska försökspersoner har samadministration av Cholestagel och ciklosporin signifikant minskat AUC_{0-inf} och C_{max} hos ciklosporin med 34 % respektive 44 %.

Ciklosporinkoncentrationen i blodet bör därför övervakas noggrant (se även avsnitt 4.4). Dessutom bör Cholestagel, baserat på teoretiska grunder, administreras minst 4 timmar efter ciklosporin för att ytterligare minimera riskerna som förknippas med samtidig administration av ciklosporin och Cholestagel. Dessutom ska Cholestagel alltid administreras vid samma tider eftersom tidpunkten för intag av Cholestagel och ciklosporin teoretiskt sett kan påverka graden av minskad biotillgänglighet hos ciklosporin.

Statiner

När Cholestagel administrerades samtidigt med statiner i kliniska studier observerades en förväntad LDL-C-sänkande tilläggseffekt, dock observerades inga oväntade effekter. I en interaktionsstudie hade Cholestagel inte någon effekt på biotillgängligheten hos lovastatin

Antidiabetika

Samtidig administrering av colesevelam och metformin (som depottablett) ökar exponeringen av metformin. Patienter som behandlas samtidigt med metformin depottabletter och colesevelam ska övervakas avseende klinisk respons, vilket är brukligt vid användning av antidiabetika.

Colesevelam binder till glimepirid och minskar absorptionen av glimepirid från magtarmkanalen. Ingen interaktion observerades när glimepirid intogs minst 4 timmar före colesevelam. Glimepirid ska därför administreras minst 4 timmar före colesevelam.

Samtidig administrering av colesevelam och glipizid minskar exponeringen av glipizid. Glipizid ska därför administreras minst 4 timmar före colesevelam.

När Cholestagel administrerades samtidigt med glyburid (även kallat glibenklamid) minskade AUC_{0-inf} och C_{max} för glyburid med 32% respektive 47%. Ingen interaktion observerades när Cholestagel administrerades fyra timmar efter glyburid.

Samtidig administrering av Cholestagel och repaglinid hade ingen påverkan på AUC. C_{max} för repaglinid minskade med 19%. Den kliniska betydelsen av detta är okänd. Ingen interaktion observerades när Cholestagel administrerades en timme efter repaglinid.

Ingen interaktion observerades när Cholestagel och pioglitazon administrerades samtidigt till friska försökspersoner.

Ursodeoxykolsyra

Cholestagel binder huvudsakligen till sig hydrofoba gallsyror. I en klinisk studie påverkade Cholestagel inte den fekala utsöndringen av endogen (hydrofil) ursodeoxykolsyra. Det har dock inte utförts några formella interaktionsstudier på ursodeoxykolsyra. Då en läkemedelsinteraktion med ett annat samtidigt givet läkemedel inte kan uteslutas ska Cholestagel därför administreras minst fyra timmar före eller minst fyra timmar efter det andra läkemedlet för att minimera risken för minskad absorption av det andra läkemedlet. Övervakning av den kliniska effekten vid behandling med ursodeoxykolsyra bör övervägas.

Övriga interaktioner

Cholestagel medförde inte någon kliniskt signifikant minskning av absorptionen av vitamin A, D, E eller K i kliniska studier på upp till ett år. Försiktighet måste dock iaktas när man behandlar patienter med överkänslighet mot vitamin K eller fettlöslig vitaminbrist, till exempel patienter med malabsorption. För dessa patienter rekommenderas övervakning av nivåerna av vitamin A, D och E och fastställande av vitamin K-status genom mätning av koagulationsparametrar. Tilläggsbehandling med vitaminer skall ges om nödvändigt.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Kliniska data beträffande användning av Cholestagel hos gravida kvinnor saknas. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter med avseende på graviditet, embryonal/fetal utveckling, nedkomst eller postnatal utveckling (se avsnitt 5.3). Försiktighet bör iaktas vid förskrivning till gravida kvinnor.

Amning

Säkerheten hos Cholestagel har inte fastställts hos ammande kvinnor. Försiktighet bör iaktas vid förskrivning till ammande kvinnor.

Fertilitet

Data saknas om Cholestagels effekt på fertilitet hos människa. En studie utförd på råttor, avseende reproduktiva parametrar, resulterade inte i några skillnader mellan grupperna som tyder på att colesevelam har effekter på reproduktiviteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Cholestagel har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De mest frekventa biverkningarna är flatulens och förstoppning, som återfinns under organrubriken Magtarmkanalen.

Lista över biverkningar i tabellform

I kontrollerade kliniska studier omfattande cirka 1400 patienter samt vid användning efter godkännandet har följande biverkningar rapporterats hos de patienter som fått Cholestagel.

Rapporteringsfrekvensen klassificeras som mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$ till $< 1/1000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Centrala och perifera nervsystemet
<i>Vanliga:</i> Huvudvärk
Magtarmkanalen
<i>Mycket vanliga:</i> Flatulens*, konstipation*
<i>Vanliga:</i> Kräkningar, diarré*, dyspepsi*, buksmärtor, onormal avföring, illamående, utspänd buk
<i>Sällsynta:</i> Dysfagi
<i>Mycket sällsynta:</i> Pankreatit
<i>Ingen känd frekvens:</i> Tarmobstruktion*, **
Muskuloskeletala systemet och bindväv
<i>Mindre vanliga:</i> Muskelvärk
Undersökningar
<i>Vanliga:</i> Ökade serumtriglycerider
<i>Mindre vanliga:</i> Ökade serumtransaminaser

*se nedanstående avsnitt för ytterligare information

** biverkningar som observerats efter marknadsintroduktion

Beskrivning av utvalda biverkningar

Bakgrundsincidensen för flatulens och diarré var högre hos patienter som fick placebo i samma kontrollerade kliniska studier. Endast konstipation och dyspepsi rapporterades med högre procentandel bland dem som fick Cholestagel, jämfört med placebo.

Incidensen av tarmobstruktion är troligen ökad hos patienter som tidigare har haft tarmobstruktion eller fått en del av tarmen avlägsnad.

Cholestagel i kombination med statiner samt i kombination med ezetimib tolererades väl, och de biverkningar som observerades överensstämde med de kända säkerhetsprofilerna hos statiner eller ezetimib som administreras ensamt.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Eftersom Cholestagel inte absorberas är risken för systemtoxicitet låg. Gastrointestinala symtom kan uppstå. Doser överstigande den maximala rekommenderade dosen (4,5 g per dag (7 tabletter)) har inte testats.

Om överdosering dock skulle inträffa skulle den främsta potentiella skadan vara obstruktion av magtarmkanalen. Lokaliseringen av en sådan potentiell obstruktion, graden av obstruktion och närvaro eller frånvaro av normal tarmmotilitet skulle avgöra behandlingen.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar serumlipidnivåerna, gallsyresekvestranter. ATC-kod: C10A C 04

Verkningsmekanism

Verkningsmekanismen för colesevelam, den aktiva substansen i Cholestagel, har utvärderats i flera *in vitro*- och *in vivo*-studier. Dessa studier har visat att colesevelam binder gallsyror, inklusive

glycocholsyra, den viktigaste gallsyran hos människa. Kolesterol är den enda prekursor för gallsyror. Under normal matsmältning utsöndras gallsyror i tarmen. En mycket stor del av gallsyrorna absorberas sedan från mag-tarmkanalen och återvänder till levern via den enterohepatiska cirkulationen.

Colesevelam är en icke-absorberbar, lipidsänkande polymer som binder gallsyror i tarmen, vilket hindrar att de reabsorberas. Den LDL-C-sänkande mekanismen hos gallsyrebindande läkemedel har tidigare fastslagits på följande sätt: När gallsyrepoolen töms uppregleras leverenzymet, kolesterol 7- α -hydroxylas, vilket ökar omvandlingen av kolesterol till gallsyror. Detta leder till en brist på kolesterol i hepatocyterna, vilket leder dels till ökad transkription och aktivitet av det kolesterolbildande enzymet, hydroximetyl-glutaryl-koenzym A (HMG-CoA) -reduktas, dels till ökat antal hepatiska receptorer för lipoproteiner med låg täthet. Samtidigt kan syntesen av lipoproteiner med låg täthet öka. Dessa kompensatoriska effekter resulterar i ökad clearance av LDL-C från blodet, vilket leder till minskade serumnivåer av LDL-C.

I en sexmånaders dos-responsstudie på patienter med primär hyperkolesterolemi som fick 3,8 eller 4,5 g Cholestagel dagligen observerades 15 till 18% minskning av LDL-C-nivåerna, något som visade sig inom 2 veckor efter behandlingsstart. Dessutom ökade Total-C med 7 till 10%, HDL-C ökade med 3% och triglycerider ökade med 9 till 10%. Apo-B minskade med 12%. Som jämförelse var LDL-C, Total-C, HDL-C och Apo-B oförändrade hos patienter som fått placebo, medan triglycerider ökade 5%. I studier där Cholestagel gavs en gång om dagen tillsammans med frukost, en gång om dagen tillsammans med middag eller som uppdelad dos tillsammans med frukost och middag syntes inga signifikanta skillnader i LDL-C-reduktion för olika dosscheman. I en studie tenderade dock triglyceriderna att öka mer när Cholestagel gavs en gång dagligen tillsammans med frukost.

I en 6-veckors studie randomiserades 129 patienter med kombinerad hyperlipidemi till 160 mg fenofibrat plus 3,8 g Cholestagel eller till enbart fenofibrat. Gruppen som fick fenofibrat plus Cholestagel (64 patienter) visade en reduktion på 10 % av LDL-C-nivåer, medan fenofibrat-gruppen (65 patienter) visade en ökning på 2 %. Reduktioner visades även för icke-HDL-C, Total-C och Apo B. En liten 5 %-ig, icke-signifikant ökning av triglycerider noterades. Riskerna för myopati eller hepatotoxicitet vid kombinationsbehandling med Cholestagel och fenofibrat är inte kända.

I multicenter, randomiserade, dubbelblinda, placebo-kontrollerade studier på 487 patienter visades en additiv reduktion på 8 till 16% i LDL-C när 2,3 till 3,8 g Cholestagel och en statin (atorvastatin, lovastatin eller simvastatin) administrerades samtidigt.

Effekten på LDL-C-nivåerna vid behandling med 3,8 g Cholestagel plus 10 mg ezetimib jämfört med endast 10 mg ezetimib utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad parallellgruppsstudie av 86 patienter med primär hyperkolesterolemi under en behandlingsperiod på 6 veckor.

Daglig kombinationsbehandling med 10 mg ezetimib och 3,8 g Cholestagel i frånvaro av en statin resulterade i en signifikant LDL-C-sänkande kombinationseffekt på 32 %, vilket uppvisar en LDL-C-sänkande tilläggseffekt på 11 % med Cholestagel och ezetimib jämfört med endast ezetimib.

Tillägget av 3,8 g Cholestagel dagligen till en maximalt tolererad behandling med statin och ezetimib utvärderades i en multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av 86 patienter med familjär hyperkolesterolemi. Totalt 85% av patienterna behandlades med antingen atorvastatin (varav 50 % fick en dos på 80 mg) eller rosuvastatin (varav 72 % fick en dos på 40 mg). Cholestagel gav en statistiskt betydande reduktion av LDL-C med 11 % och 11 % efter 6 respektive 12 veckor, jämfört med en minskning på 7 % och 1 % i placebogruppen. Det genomsnittliga utgångsvärdet var 3,75 mmol/l respektive 3,86 mmol/l. Triglyceriderna i Cholestagelgruppen ökade med 19 % och 13 % efter 6 respektive 12 veckor, jämfört med en ökning på 6 % och 13 % i placebogruppen, men det fanns ingen betydande skillnad mellan ökningarna. HDL-C och hsCRP-nivåerna var inte heller märkbart annorlunda jämfört med placebogruppen efter 12 veckor.

Pediatriisk population

För pediatriisk population utvärderades säkerheten och effektiviteten hos 1,9 respektive 3,8 g Cholestagel dagligen i en 8 veckor lång multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad studie av 194 pojkar och flickor som genomgått menarke. Samtliga patienter var mellan 10 och 17 år gamla, hade heterozygot FH och behandlades med en fast dos statiner (47 patienter, 24 %) eller hade aldrig exponerats för lipidsänkande behandling (147 patienter, 76 %). För samtliga patienter gav Cholestagel en statistiskt betydande reduktion av LDL-C-nivåerna på 11 % vid 3,8 g/dag och 4 % vid 1,9 g/dag, jämfört med en ökning på 3 % i placebogrupper. För patienter som aldrig tidigare behandlats med statiner och som behandlades med monoterapi gav Cholestagel en statistiskt betydande reduktion av LDL-C-nivåerna på 12 % vid 3,8 g/dag och 7 % vid 1,9 g/dag, jämfört med en reduktion på 1 % i placebogrupper (se avsnitt 4.2). Inga effekter på tillväxt, sexuell mognad, nivåer av fettlösliga vitaminer eller koagulationsfaktorer observerades, och biverkningsprofilen för Cholestagel var jämförbar med den som observerades i placebogrupper.

Cholestagel har inte jämförts direkt med andra gallsyrebindande läkemedel i kliniska prövningar.

Hittills har inga studier utförts som visar huruvida behandling med Cholestagel som mono- eller kombinationsterapi har någon effekt på kardiovaskulär morbiditet eller mortalitet.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Cholestagel absorberas inte från mag-tarmkanalen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I toxikologiska studier sågs effekter endast vid höga exponeringar/vid exponeringar avsevärt högre än klinisk exponering. Dessa effekter bedöms därför sakna klinisk relevans.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna:

Cellulosa mikrokristallin (E460)
Kiseldioxid kolloidal vattenfri
Magnesiumstearat
Vatten, renat

Filmdragering:

Hypromellos (E464)
Diacetylerade monoglycerider

Tryckfärg:

Svart järnoxid (E172)
Hypromellos (E464)
Propylenglykol

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

2 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Polyetenburkar med hög densitet och polypropenlock.

Förpackningsstorlekar: 24 tabletter (1 x 24)
100 tabletter (2 x 50)
180 tabletter (1 x 180)

Polyetenburkar med hög densitet och polypropenlock) utan ytterkartong.

Förpackningsstorlekar: 180 tabletter (1 x 180)

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/268/001-004

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 10 mars 2004

Datum för den senaste förnyelsen: 12 mars 2009

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

12/2014

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn på och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsssats

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

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR FÖRSKRIVNING OCH ANVÄNDNING

Receptbelagt läkemedel.

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel i enlighet med de krav som anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Om datum för inlämnandet av en periodisk säkerhetsrapport och uppdateringen av en riskhanteringsplan sammanfaller kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKALL FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN OCH PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

BURKETIKETT (24, 100 och 180 TABLETTER) MED KARTONG
BURKETIKETT (180 TABLETTER) UTAN KARTONG

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Cholestagel 625 mg filmdragerade tabletter
Colesevelam

2. DEKLARATION AV AKTIV SUBSTANS

Varje tablett innehåller 625 mg colesevelam (som hydroklorid).

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

24 filmdragerade tabletter.
100 filmdragerade tabletter
180 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oralt bruk.
Tabletterna skall tas med vätska och tillsammans med måltid.
Läs bipacksedeln före användning.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/03/268/001	24 tabletter
EU/1/03/268/002	100 tabletter
EU/1/03/268/003	180 tabletter med kartong
EU/1/03/268/004	180 tabletter utan kartong

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

Receptbelagt läkemedel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Cholestagel
625 mg

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Cholestagel 625 mg filmdragerade tabletter colesevelam

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Cholestagel är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Cholestagel
3. Hur du tar Cholestagel
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Cholestagel ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Cholestagel är och vad det används för

Cholestagel innehåller den aktiva substansen colesevelam (som hydroklorid). Cholestagel är ett läkemedel som hjälper till att sänka nivån av kolesterol i ditt blod. Din läkare bör bara ge dig Cholestagel om det inte räcker med enbart fett- och kolesterolfattig diet.

Cholestagel verkar i tarmsystemet genom att binda gallsyror producerade av levern. Cholestagel transporterar ut gallsyrorna ur kroppen med avföringen. Detta hindrar kroppen från att återanvända gallsyrorna från tarmarna på normalt sätt. Utan återanvändningsprocessen måste levern tillverka extra gallsyror. Levern använder då kolesterol från blodet för att göra detta, vilket sänker kolesterolnivån i blodet.

Cholestagel ordinerar vanligen för att behandla ett tillstånd som kallas primär hyperkolesterolemi (kolesterolet i blodet är förhöjt) hos vuxna.

- Cholestagel kan ordinerar ensamt som tillägg till en fett- och kolesterolfattig diet när behandling med en statin (en typ av kolesterolsänkande läkemedel som verkar i levern) är olämplig eller inte tolereras väl.
- Cholestagel kan användas tillsammans med en statin och den fett- och kolesterolfattiga dieten när patienter inte erhåller tillräckligt bra effekt med statinen enbart.
- Cholestagel kan även användas tillsammans med ezetimib (ett kolesterolsänkande läkemedel som verkar genom att minska kolesterolupptaget från tarmen) med eller utan en statin.

2. Vad du behöver veta innan du tar Cholestagel

Ta inte Cholestagel:

- om du är allergisk mot colesevelam eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6.1)
- om du har ett tarm- eller gallgångshinder

Om du ordinerar Cholestagel tillsammans med andra läkemedel måste du också läsa patientinformationen som medföljer dessa läkemedel innan du börjar ta ditt läkemedel.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Cholestagel

- om dina nivåer av triglycerider (ett blodfett) är högre än 3,4 mmol/l
- om du har svårt att svälja, eller har någon allvarigare mag- eller tarmåkomma
- om du lider av förstoppning eftersom Cholestagel kan framkalla eller förvärra detta tillstånd. Detta är speciellt viktigt för patienter med kranskärlssjukdom och kärlkramp

Om du tror att något av detta kan gälla dig måste du informera din läkare eller apotekspersonal innan du tar Cholestagel.

Innan du påbörjar behandlingen med Cholestagel skall din läkare säkerställa att vissa tillstånd inte bidrar till dina förhöjda kolesterolnivåer. Dessa kan innefatta dåligt kontrollerad diabetes, obehandlad hypotyreoidism (låga nivåer av tyreoidhormon som inte behandlas), proteiner i urinen (nefrotiskt syndrom), förändrade proteinnivåer i blodet (dysproteinemier) och hinder i galltransporten till din gallblåsa (viss typ av leversjukdom).

Barn och ungdomar

Säkerhet och effekt hos barn (under 18 år) har inte studerats. Cholestagel rekommenderas därför inte till denna patientgrupp.

Andra läkemedel och Cholestagel

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Om din läkare misstänker att Cholestagel kan påverka absorptionen av andra läkemedel, så kan du få anvisning om att ta Cholestagel minst fyra timmar före eller minst 4 timmar efter det att du har tagit det andra läkemedlet. Även om det andra läkemedlet ska tas flera gånger om dagen behöver du bara ta Cholestagel-tabletterna en gång om dagen.

Cholestagel kan påverka det sätt på vilket följande läkemedel verkar:

- Antikoagulationsbehandling (läkemedel, t.ex. warfarin, som används för att förtunna blodet). Om du behandlas med antikoagulanter, bör du be din läkare att noggrant övervaka antikoagulansnivåerna, eftersom Cholestagel kan påverka absorptionen av vitamin K och därför störa aktiviteten hos warfarin.
- Läkemedel, t.ex. tyroxin eller levotyroxin, som används för att behandla låga sköldkörtelhormonnivåer
- P-piller (läkemedel för att förhindra graviditet)
Det är viktigt att du tar Cholestagel minst fyra timmar efter det att du tagit p-pillret för att säkerställa att effektiviteten hos p-pillret inte påverkas.
- Verapamil eller olmesartan (läkemedel som används för att behandla högt blodtryck). Det är viktigt att du tar olmesartan minst 4 timmar innan du tar Cholestagel.
- Diabetesläkemedel (läkemedel som används för behandling av diabetes t.ex. metformin depottabletter, glimepirid, glipizid, pioglitazon, repaglinid eller glyburid). Om du tar läkemedel mot diabetes bör du be läkaren att övervaka din behandling noggrant. Det är viktigt att du tar glimepirid och glipizid minst fyra timmar innan du tar Cholestagel.
- Epilepsiläkemedel (t.ex. fenytoin, som används för behandling av epilepsi).
- Ciklosporin (ett läkemedel som används för att dämpa immunsystemet).
- Ursodeoxykolsyra (ett läkemedel som används för att lösa upp gallstenar eller för behandling av vissa kroniska leversjukdomar).

Om du ska ta Cholestagel plus ett av dessa läkemedel kan din läkare behöva göra tester för att vara säker på att Cholestagel inte påverkar dessa läkemedel.

Om du har en sjukdom som skulle kunna orsaka en brist på vitamin A, D, E eller K, så kan din läkare dessutom vilja kontrollera dina vitaminnivåer regelbundet medan du tar Cholestagel. Vid behov kan läkaren råda dig att ta vitamintillskott.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Om du ordineras Cholestagel och en statin tillsammans är det viktigt att du talar om för din läkare om du är gravid eller om du planerar att bli gravid, eftersom statiner inte får användas under graviditet. Läs den patientinformation som medföljer statinen. Tala om för din läkare om du ammar. Läkaren kan vilja avbryta din medicinering.

Körförmåga och användning av maskiner

Din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner påverkas inte av att du tar Cholestagel-tabletter.

3. Hur du tar Cholestagel

Innan du börjar en behandling med Cholestagel bör du få råd om att följa en kolesterolsänkande diet och du bör fortsätta med denna diet under behandlingen.

Ta alltid Cholestagel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Om du behöver ta Cholestagel samtidigt som du tar något annat läkemedel kan det dessutom hända att din läkare råder dig att ta Cholestagel minst 4 timmar före eller minst 4 timmar efter det att du tagit andra läkemedel, såsom beskrivs i sektion 2.

Om du tar ett läkemedel som kallas antingen Neoral[®] eller ciklosporin, se till att du tar det tillsammans med Cholestagel på ett regelbundet sätt över dagen; antingen alltid tillsammans, eller alltid åtskilt med ett visst antal timmar.

Cholestagel ska tas med mat och dryck. Tablettorna ska sväljas hela. Du får inte bryta, krossa eller tugga tablettorna.

Kombinationsbehandling:

Rekommenderad dos för Cholestagel, när den används med en statin eller med ezetimib eller båda tillsammans, är 4 till 6 tabletter om dagen via munnen. Din läkare kan ordinera dig att ta Cholestageldosen antingen en eller två gånger per dag; i båda fallen ska Cholestagel tas i samband med en måltid. Doseringen av statinen och ezetimib ska ske i enlighet med anvisningarna för respektive läkemedel. Läkemedlen kan tas samtidigt eller vid olika tillfällen beroende på vad läkaren har ordinerat.

Behandling med enbart Cholestagel:

Rekommenderad dos för Cholestagel är 3 tabletter två gånger om dagen i samband med måltid eller 6 tabletter en gång om dagen i samband med måltid. Din läkare kan vilja öka dosen till 7 tabletter per dag.

Om du har tagit för stor mängd av Cholestagel

Kontakta din läkare. Förstoppning eller väderspänning kan förekomma.

Om du har glömt att ta Cholestagel

Du kan ta din dos med en senare måltid men ta aldrig mer än det totala antalet tabletter som din läkare har ordinerat dig att ta under en dag.

Om du slutar att ta Cholestagel

Ditt kolesterol kan öka till den nivå det var innan behandlingen påbörjades.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem.

Följande biverkningar har rapporterats hos patienter som tar Cholestagel:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare): flatulens (väderspänning), förstoppning.

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare): kräkning, diarré, matsmältningsbesvär, buksmärta, onormal avföring, illamående, utspänd mage, huvudvärk, förhöjda nivåer av triglycerider (fetter) i blodet.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare): muskelvärk, förhöjda nivåer av leverenzymmer i blodet, svårigheter att svälja.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 användare): inflammation i bukspottkörteln.

Har rapporterats (förekommer hos ett okänt antal användare): tarmstopp (vilket kan öka hos patienter som tidigare har haft tarmstopp eller fått en del av tarmen borttagen).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Cholestagel ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och burketiketten efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Tillslut burken väl. Fuktkänsligt.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är colesevelam (som hydroklorid). Varje tablett innehåller 625 mg colesevelam.
- Övriga innehållsämnen (hjälpämnen) är:
 - Tablettkärna:
 - Mikrokristallinsk cellulosa (E460)
 - Vattenfri kolloidal kiseldioxid
 - Magnesiumstearat
 - Renat vatten

- Filmdragering:
- Hypromellos (E464)
- Diacetylerade monoglycerider

- Tryckbläck:
- Svart järnoxid (E172)
- Hypromellos (E464)
- Propylenglykol

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Cholestageltabletterna är benvita, ovala, filmdragerade tabletter och märkta med ”C625” på ena sidan. Tablettorna är förpackade i plastburkar med barnsäker försegling. Förpackningsstorlekarna är 24 (1 x 24), 100 (2 x 50) och 180 (1 x 180) tabletter. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Nederländerna

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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. +3726 27 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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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