

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Cholestagel 625 mg филмирани таблетки

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка съдържа 625 mg колесевелам (*colesevelam*) (като хидрохлорид).

За пълния списък на помощните вещества, вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка)

Почти бели филмирани таблетки с форма на капсула с надпис "С625", отпечатан от едната страна.

## 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

### 4.1 Терапевтични показания

Cholestagel, прилаган в комбинация с инхибитор на 3-хидрокси-3-метил-глутарил-коензим А (HMG-CoA) редуктазата (статин), е показан като допълнително лечение към диетата за постигане на допълнително намаляване на нивата на липопротеини с ниска плътност-холестерол (LDL-C) при възрастни пациенти с първична хиперхолестеролемия, при които самостоятелното приложение на статин не осигурява адекватен контрол.

Cholestagel като монотерапия е показан като допълнително лечение към диетата за намаляване на повишени нива на общ холестерол и на LDL-C при възрастни пациенти с първична хиперхолестеролемия, при които статинът се счита за неподходящ или не се понася добре.

Cholestagel може да се използва в комбинация с езитимиб (*ezetimibe*), със или без статин, при възрастни пациенти с първична хиперхолестеролемия, включително и пациенти с фамилна хиперхолестеролемия (вж. точка 5.1).

### 4.2 Дозировка и начин на приложение

#### Дозировка

##### *Комбинирана терапия*

Препоръчаната доза Cholestagel в комбинация със статин със или без езитимиб е 4 до 6 таблетки дневно. Максималната препоръчвана доза е 6 таблетки дневно, приемани по 3 таблетки два пъти дневно по време на хранене, или по 6 таблетки, приемани веднъж дневно по време на хранене. Клиничните изпитвания показват, че Cholestagel и статините, може да се прилагат едновременно или поотделно, и че Cholestagel и езитимиб може да се прилагат едновременно или поотделно.

##### *Монотерапия*

Препоръчаната начална доза Cholestagel е 6 таблетки дневно, приемани по 3 таблетки, два пъти дневно по време на хранене, или 6 таблетки, приемани веднъж дневно по време на хранене. Максималната препоръчвана доза е 7 таблетки дневно.

Диетата за понижаване на холестерола трябва да продължи и по време на терапията, а серумните нива на общия холестерол, LDL-C и триглицеридите следва да се определят периодически по време на лечението, за да се потвърди благоприятното първоначално и адекватното дългосрочно повлияване от лечението.

Когато не може да бъде изключено лекарствено взаимодействие с едновременно прилаган лекарствен продукт, при който малките отклонения в терапевтичните нива ще бъдат с клинично значение или когато няма клинични данни за едновременното им прилагане, Cholestagel трябва да се прилага най-малко четири часа преди или най-малко четири часа след него, за да се сведе до минимум рискът от намалена резорбция на едновременно прилагания лекарствен продукт (вж. точка 4.5).

#### Популация пациенти в старческа възраст

Не е необходимо коригиране на дозата, когато Cholestagel се прилага при пациенти в старческа възраст.

#### Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Cholestagel при деца от 0 до 17 години все още не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точка 5.1, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### Начин на приложение

Cholestagel таблетки трябва да се приема през устата, със храна и течности.

Таблетките трябва да се поглъщат цели без да се чупят, стриват или сдъвкват.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Чревна или жлъчна непроходимост

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Вторични причини за хиперхолестеролемия

Преди започване на лечение с Cholestagel, ако се обсъждат вторични причини за хиперхолестеролемия (напр. незадоволително контролиран захарен диабет, хипотиреоидизъм, нефротичен синдром, диспротеинемии, обструктивно чернодробно заболяване), то те трябва да бъдат диагностицирани и лекувани правилно.

#### Взаимодействие с циклоспорин

*При пациенти на лечение с циклоспорин, които започват или преустановяват приема на Cholestagel, или пациенти на Cholestagel, които се налага да започнат лечение с циклоспорин:* Cholestagel намалява бионаличността на циклоспорин (вж. също точка 4.5). При пациенти, които започват лечение с циклоспорин, но вече приемат Cholestagel, трябва да се следи за поддържане на концентрациите на циклоспорин в кръвта в нормални граници и дозата да се коригира в обичайния диапазон. При пациенти, които започват лечение с Cholestagel, но вече приемат циклоспорин, трябва да се проведе мониторинг на кръвните концентрации преди комбинираната терапия и да се мониторира многократно, незабавно след започване на комбинираната терапия, като съответно се коригира дозата циклоспорин. Следва да се отбележи, че прекратяването на лечението с Cholestagel ще доведе до увеличаване на концентрациите на циклоспорин в кръвта. Поради това, при пациенти, които приемат едновременно циклоспорин и Cholestagel трябва да се следят концентрациите в кръвта, преди и многократно след преустановяване на лечението с Cholestagel, като дозата циклоспорин се коригира съответно.

#### Влияние върху нивата на триглицеридите

Трябва да се подхожда с повишено внимание при лечение на пациенти с нива на триглицериди над 3,4 mmol/l поради повишаващия триглицеридите ефект на Cholestagel. Безопасността и ефикасността за пациенти с нива на триглицериди над 3,4 mmol/l не са установени, тъй като тези пациенти са изключвани от клиничните проучвания.

Липсват данни за безопасността и ефикасността на Cholestagel при пациенти с дисфагия, нарушения на гълтането, тежки нарушения на стомашно-чревния мотилитет, възпалителни заболявания на дебелото черво, чернодробна недостатъчност или сериозни оперативни интервенции на стомашно-чревния тракт. Следователно трябва да се подхожда с повишено внимание, когато Cholestagel се прилага при пациенти с такива нарушения.

#### Констипация

Cholestagel може да предизвика или да влоши съществуваща констипация. Рискът от констипация трябва да се обмисли особено внимателно при пациенти с исхемична болест на сърцето и стенокардия.

#### Антикоагуланти

Лечението с антикоагуланти трябва да се следи внимателно при пациенти, приемащи варфарин или подобни средства, тъй като е установено, че секвестранти на жлъчните киселини като Cholestagel намаляват резорбцията на витамин К и следователно нарушават антикоагулантния ефект на варфарина (вж. и точка 4.5).

#### Перорални контрацептиви

Когато се приема едновременно с таблетка перорален контрацептив, Cholestagel може да повлияе неговата бионаличност. За да се сведе до минимум рискът от каквото и да е взаимодействие, е важно да се осигури приемът на Cholestagel да е поне 4 часа след таблетката перорален контрацептив (вж. и точка 4.5).

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

#### *По принцип*

Cholestagel може да повлияе бионаличността на други лекарствени продукти. Поради това, когато не може да бъде изключено лекарствено взаимодействие с едновременно прилаган лекарствен продукт, при който малките отклонения в терапевтичните нива ще бъдат с клинично значение, Cholestagel трябва да се прилага най-малко четири часа преди него или най-малко четири часа след него, за да се сведе до минимум рискът от намалена резорбция на едновременно прилагания лекарствен продукт. При едновременно прилагане на лекарства, при които се налага дневната доза да бъде разделена на няколко приема дневно, трябва да се има пред вид, че необходимата доза на Cholestagel може да се приложи в един прием на ден.

Когато се прилагат лекарствени продукти, при които промените в кръвните нива водят до клинично значим ефект върху безопасността или ефикасността, лекарите трябва да обмислят проследяване на серумните нива или на ефектите.

Проучвания за взаимодействия са проведени само при възрастни.

При проучвания за взаимодействия върху здрави доброволци Cholestagel не оказва въздействие върху бионаличността на дигоксин, метопролол, хинидин, валпроева киселина и варфарин. Cholestagel води до намаляване на  $C_{max}$  и на AUC (площта под кривата) на ретардната форма на верапамил съответно с около 31% и с 11%. Поради високата степен на вариабилност в бионаличността на верапамил клиничната значимост на тази находка е неясна.

Едновременното прилагане на колесевелам и олмесартан намалява експозицията на олмесартан. Олмесартан трябва да се прилага поне 4 часа преди колесевелам.

Има много редки съобщения за намалени нива на фенитоин при пациенти, които са приемали Cholestagel с фенитоин.

#### *Лечение с антикоагуланти*

Лечението с антикоагуланти трябва да се следи внимателно при пациенти, приемащи варфарин или подобни средства, тъй като е установено, че секвестранти на жлъчните киселини, като

Cholestagel, намаляват резорбцията на витамин К и следователно нарушават антикоагулантния ефект на варфарина. Специфични клинични проучвания за взаимодействията между колесевелам и витамин К не са провеждани.

#### *Левотироксин*

При проучване на взаимодействията при здрави доброволци, Cholestagel намалява областта под кривата (AUC) и максималната концентрация ( $C_{max}$ ) на левотироксин, когато се прилага едновременно или един час след него. Не са наблюдавани взаимодействия при приемането на Cholestagel поне четири часа след левотироксина.

#### *Таблетка перорален контрацептив*

При проучване на взаимодействията при здрави доброволци, Cholestagel намалява максималната концентрация ( $C_{max}$ ) на норетиндрон, както и областта под кривата (AUC) и максималната концентрация ( $C_{max}$ ) на етинилестрадиол, когато се прилага едновременно с таблетка перорален контрацептив. Това взаимодействие се наблюдава и при приемане на Cholestagel един час след таблетката перорален контрацептив. Но когато Cholestagel се приема четири часа след таблетката перорален контрацептив, не се наблюдава взаимодействие.

#### *Циклоспорин*

При проучване на взаимодействията при здрави доброволци, едновременното прилагане на Cholestagel и циклоспорин значително намалява  $AUC_{0-inf}$  и  $C_{max}$  на циклоспорин, съответно с 34% и с 44%. Затова се препоръчва внимателно да се следят концентрациите на циклоспорин в кръвта (вж. точка 4.4). Освен това, теоретично Cholestagel трябва да се прилага най-малко 4 часа след циклоспорин, с цел допълнително намаляване на рисковете, свързани с едновременното прилагане на циклоспорин и Cholestagel. Освен това, Cholestagel трябва винаги да се прилага по едно и също време, тъй като времето на прием на Cholestagel и циклоспорин може теоретично да повлияе на степента на намаляване на бионаличността на циклоспорин.

#### *Статини*

Когато при клиничните проучвания Cholestagel е прилаган в комбинация със статини, е наблюдаван очакван ефект на добавъчно намаляване на LDL-C като не са наблюдавани никакви неочаквани ефекти. Cholestagel не е оказал ефект върху бионаличността на ловастин (lovastatin) при проучване върху лекарствените взаимодействия.

#### *Антидиабетни средства*

Едновременното прилагане на колесевелам и метформин, таблетки с удължено освобождаване (ER), увеличава експозицията на метформин. Пациенти получаващи едновременно метформин ER и колесевелам трябва да бъдат наблюдавани за клиничен отговор, както е обичайно при използването на анти-диабетни лекарства.

Колесевелам се свързва с глимепирид и намалява абсорбцията на глимепирид от гастроинтестиналният тракт. Не са наблюдавани взаимодействия, когато глимепирид е приет най-малко 4 часа преди колесевелам. Следователно глимепирид трябва да се прилага най-малко 4 часа преди колесевелам.

Едновременното прилагане на колесевелам и глипизид намалява експозицията на глипизид. Глипизид трябва да се приема най-малко 4 часа преди колесевелам.

Едновременното приложение на Cholestagel и глибурид (известен и като глибенкламид) причинява намаляване на  $AUC_{0-inf}$  и  $C_{max}$  на глибурид, съответно с 32% и 47%. Не е наблюдавано взаимодействие при приемането на Cholestagel четири часа след глибурид.

Едновременното приложение на Cholestagel и репаглинид не повлиява AUC, а причинява 19% намаляване на  $C_{max}$  на репаглинида, клиничното значение на което не е известно. Не е наблюдавано взаимодействие при прием на Cholestagel един час след репаглинид.

Не е наблюдавано взаимодействие при едновременното приложение на Cholestagel и пиоглитазон при здрави доброволци.

#### *Урсодезоксихолева киселина*

Cholestagel се свързва предимно с хидрофобните жлъчни киселини. При клинично изпитване Cholestagel не нарушава фекалната екскреция на ендогенната (хидрофилна) урсодезоксихолева киселина. Не са провеждани обаче официални проучвания върху лекарствените взаимодействия с урсодезоксихолевата киселина. Както се отбелязва в общите случаи, когато не може да бъде изключено лекарствено взаимодействие с едновременно прилаган лекарствен продукт, Cholestagel трябва да се прилага най-малко четири часа преди или най-малко четири часа след него, за да се сведе до минимум рискът от намалена резорбция на едновременно прилагания лекарствен продукт. Трябва да се обмисли дали да се предприеме монитирането на клиничните ефекти от лечението с урсодезоксихолева киселина.

#### *Други форми на взаимодействие*

Cholestagel не предизвиква клинично значимо намаляване в резорбцията на витамините А, D, Е или К по време на клинични проучвания с продължителност до една година. Въпреки това трябва да се подхожда с повишено внимание при лечение на пациенти, склонни към недостатъчност на витамин К или мастноразтворими витамини като например пациенти с малабсорбция. При такива пациенти се препоръчва проследяване нивата на витамините А, D и Е и оценка на статуса по отношение на витамин К, чрез измерване на коагулационните параметри, като при необходимост се назначава добавка от тези витамини.

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват данни за употребата на Cholestagel при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти върху бременността, ембрионалното/феталното развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Предписването на бременни жени трябва да става с повишено внимание.

#### Кърмене

Безопасността на Cholestagel при кърмещи жени не е установена. Предписването на кърмещи жени трябва да става с повишено внимание.

#### Фертилитет

Няма данни за ефекта на Cholestagel върху фертилитета при хора. Проучване, проведено при плъхове, не установява никакви промени в репродуктивните параметри между групите, които биха могли да предполагат връзка с репродуктивни ефекти, дължими на colesevelam.

### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Cholestagel не повлиява или повлиява пренебрежимо способността за шофиране и работа с машини.

## 4.8 Нежелани лекарствени реакции

### Обобщение на профила на безопасност:

Най-често срещаните нежелани лекарствени реакции са метеоризъм и запек, открити в системно органен клас стомашно-чревните нарушения.

### Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции:

При контролирани клинични проучвания, включващи приблизително 1 400 пациенти и в периода на употреба след разрешаването, при пациентите, приемали Cholestagel са съобщени следните нежелани лекарствени реакции.

Честотите се определят като много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не могат да бъдат определени).

<b>Нарушения на нервната система</b>
<i>Чести:</i> главоболие
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>
<i>Много чести:</i> метеоризъм*, запек*
<i>Чести:</i> повръщане, диария*, диспепсия*, коремна болка, променени изпражненията, гадене, раздуване на корема
<i>Нечести:</i> дисфагия
<i>Много редки:</i> панкреатит
<i>С неизвестна честота:</i> Чревна непроходимост*,**
<b>Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан</b>
<i>Нечести:</i> Миалгия
<b>Изследвания:</b>
<i>Чести:</i> Повишени серумни триглицериди
<i>Нечести:</i> Повишени серумни трансаминази

\* за допълнителна информация вижте раздела по долу

\*\* нежелани лекарствени реакции от пост-маркетингов опит

### Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

В същите контролирани клинични проучвания случаите на метеоризъм и диария са повече при пациентите приемащи плацебо. Само запек и диспепсия са съобщени с по-висок процент сред тези, които получават Cholestagel, в сравнение с плацебо.

Честотата на чревна непроходимост има вероятност да нарасне при пациенти, с анамнеза за чревна непроходимост или отстранени черва.

Прилагането на Cholestagel в комбинация със статини и в комбинация със зетимиб е било понасяно добре и наблюдаваните нежелани лекарствени реакции са били в съответствие с известния профил на безопасност на самостоятелното приложение на статини или зетимиб.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в Приложение V.

## 4.9 Предозиране

Тъй като Cholestagel не се резорбира, рискът от системна токсичност е нисък. Могат да се проявят стомашно-чревни симптоми. Не са изпитвани дози, надвишаващи максималната препоръчителна доза (4,5 g дневно (7 таблетки)).

Въпреки това, в случай на предозиране евентуалното основно увреждане би било непроходимост на стомашночревния тракт. Определящи за лечението ще бъдат локализацията на такава евентуална обструкция, степента на обструкция и наличието или липсата на нормална чревна перисталтика.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Липидо-модифицираща терапия, секвестранти на жлъчните киселини АТС код: С10А С 04

#### Механизъм на действие

Механизмът на действие, свързан с активността на колесевелам, който представлява активното вещество на Cholestagel, е оценяван при няколко проучвания *in vitro* и *in vivo*. Тези проучвания показват, че колесевелам свързва жлъчните киселини, включително гликохолевата киселина, която е основната жлъчна киселина у човека. Холестеролът е единственият прекурсор на жлъчните киселини. При нормално храносмилане, жлъчните киселини се секретират в тънкото черво. След това, голяма част от жлъчните киселини се абсорбира в чревния тракт и се връщат в черния дроб чрез ентерохепаталното кръвообращение.

Колесевелам е нерезорбиращ се, липидопонижаващ полимер, който свързва жлъчните киселини в тънкото черво, като така препяства обратната им резорбция. Механизмът, по който секвестрантите на жлъчни киселини понижават LDL-C, е вече установен и се състои в следното: С изчерпване на наличните жлъчни киселини регулиращата активност на чернодробния ензим 7- $\alpha$ -хидроксилаза се повишава което усилва превръщането на холестерола в жлъчни киселини. Това причинява повишаване на нуждите на чернодробните клетки от холестерол, което води до двойните ефекти, състоящи се в повишаване на транскрипцията и на активността на ензима хидроксиметил-глутарил коензим А (HMG-CoA)-редуктаза, който осъществява биосинтеза на холестерол, и в повишаване на броя на чернодробните рецептори за липопротеини с ниска плътност. Едновременно с това може да е налице повишен синтез на липопротеини с много ниска плътност. Тези компенсаторни ефекти имат за резултат повишен клирънс на LDL-C от кръвта, което води до понижаване на серумните нива на LDL-C.

В условията на 6-месечно проучване на зависимостта доза-отговор при пациенти с първична хиперхолестеролемия, получавали 3,8 или 4,5 g Cholestagel дневно, е наблюдавано намаляване на LDL-C с 15 до 18% , което се проявява в рамките на 2 седмици от началото на приложението. Освен това общият холестерол намалява със 7 до 10%, HDL-C се повишава с 3%, а триглицеридите се повишават с 9 до 10%. Аро-В намалява с 12%. За сравнение, при получавалите плацебо пациенти LDL-C, общият холестерол, HDL-C и Аро-В остават без промяна, а триглицеридите се повишават с 5%. Проучванията върху прилагането на Cholestagel като еднократна доза по време на закуска, като еднократна доза по време на вечеря или като разделена на два приема доза по време на закуска и по време на вечеря не показват значими разлики в понижението на LDL-C при различните схеми на дозиране. При едно от проучванията обаче се наблюдава тенденция към по-голямо повишаване на триглицеридите, когато Cholestagel се прилага като еднократна доза по време на закуска.

При 6-седмично проучване 129 пациенти със смесена хиперлипидемия са рандомизирани на фенофибрат 160 mg, плюс 3,8 g Cholestagel , или само на фенофибрат. Групата на фенофибрат плюс Cholestagel (64 пациенти) е показала 10% намаляване на нивата на LDL-C, срещу 2% увеличаване при групата на фенофибрат (65 пациенти). Наблюдавано е намаляване и на не-HDL-C, общия С и аро-В. Отчетено е малко, незначимо 5% увеличение на триглицеридите. Ефектът от комбинирането на фенофибрат и Cholestagel върху риска от миопатия и хепатотоксичност не е известен.



Многоцентрови, рандомизирани, двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания върху 487 пациенти показват допълнително намаляване на LDL-C с 8 до 16%, когато 2,3 до 3,8 g Cholestagel се прилага едновременно със статин (аторвастатин, ловастатин, или симвастатин).

Ефектът на 3,8 g Cholestagel плюс 10 mg езетимиб в сравнение с 10 mg езетимиб, приложен самостоятелно върху нивата на LDL-C е изследван в рамките на многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано, паралелно-групово проучване върху 86 пациента с първична хиперхолестеролемиа в продължение на 6-седмичен период на лечение. Лечението с комбинация от езетимиб (ezetimibe) 10 mg и Cholestagel 3,8 g дневно в отсъствие на статин води до значителен комбиниран ефект по отношение на LDL-C (LDL-холестерол), който е намалял с 32%, като се установява 11% допълнителен ефект на намаляване на LDL-C при прилагането на Cholestagel и езетимиб в сравнение със самостоятелното прилагане на езетимиб.

Допълнителното включване на Cholestagel 3,8 g дневно към максималното поносимото лечение със статин и с езетимиб е осъществено в рамките на многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване върху 86 пациента с фамилна хиперхолестеролемиа. Общо 85% от пациентите са приемали или аторвастатин (atorvastatin) (50% от които са го получавали в доза от 80 mg) или росувастатин (rosuvastatin) (72% от които са го получавали в доза от 40 mg). Cholestagel дава статистически достоверно намаляване на нивата на LDL-C с 11% и 11% на 6-та и на 12-та седмици в сравнение с увеличаване от 7% и от 1% в плацебо-групата; средните изходни нива са били съответно 3,75mmol/L и 3,86 mmol/L. Триглицеридите в групата на лечение с Cholestagel са били увеличени с 19% и 13% на 6-та и на 12-та седмица в сравнение с увеличение от 6% и от 13% в плацебо-групата, но увеличенията не са били с достоверни разлики. Нивата на HDL-C и на hsCRP също не са били с достоверни разлики в сравнение с плацебото на 12-та седмица.

#### Педиатрична популация

В педиатричната популация е направена оценка на безопасността и ефикасността на 1,9 или 3,8 g дневно Cholestagel в рамките на 8 седмично многоцентрово, рандомизирано, двойно-сляпо, плацебо-контролирано проучване при 194 момчета и момичета след менархе на възраст 10-17 години, с хетерозиготен ФХ на стабилна доза статини (47 пациенти, 24%) или нелекувани дотогава с антихиперлипемични медикаменти (147 пациента, 76%). При всички пациенти, Cholestagel е дал статистически достоверно намаляване на LDL-C с 11% при доза от 3,8 g дневно и с 4% при доза от 1,9 g дневно, в сравнение с увеличение от 3% при плацебо групата. При нелекуваните дотогава със статини пациенти, подложени на монотерапия, Cholestagel води до статистически достоверно намаляване на LDL-C с 12% при доза от 3,8 g дневно и със 7% при доза от 1,9 g дневно, в сравнение с намаляване от 1% при плацебо-групата (вж. точка 4.2). Не е бил налице достоверен ефект върху растежа, половото съзряване, нивата на мастноразтворимите витамини и факторите на кръвосъсирването, а профилът на нежеланите лекарствени реакции на Cholestagel е бил сравним с наблюдавания профил при плацебото.

Cholestagel не е сравняван пряко с други секвестранти на жлъчните киселини при клиничните проучвания.

Досега не са провеждани клинични изпитвания, които категорично да покажат дали лечението с Cholestagel, като монотерапия или комбинирана терапия, има някакъв ефект върху сърдечно-съдовата заболеваемост и смъртност.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

Cholestagel не се резорбира от стомашно-чревния тракт.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При неклиничните проучвания само при експозиции, за които се счита, че са в достатъчна степен по-големи от максималната експозиция при хора, се наблюдават ефекти, които показват малко значение за клиничната употреба.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

*Ядро на таблетката:*

Микрокристална целулоза (E460)  
Колоиден безводен силициев диоксид  
Магнезиев стеарат  
Пречистена вода

*Филмово покритие:*

Хипромелоза (E464)  
Диацетилирани моноглицериди

*Мастило за печатане:*

Черен железен оксид (E172)  
Хипромелоза (E464)  
Пропиленгликол

### **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

### **6.3 Срок на годност**

2 години

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

### **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Бутилки от полиетилен с висока плътност с полипропиленова капачка с картонена опаковка

Съдържание на опаковките: 24 таблетки (1 x 24)  
100 таблетки (2 x 50)  
180 таблетки (1 x 180)

Бутилки от полиетилен с висока плътност с полипропиленова капачка картонена опаковка

Съдържание на опаковките: 180 таблетки (1 x 180)

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Германия

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/268/001-004

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 10 март 2004 г.

Дата на последно подновяване: 30 март 2009 г.

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **А. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя(ите), отговорен(ни) за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- Периодични актуализирани доклади за безопасност

Притежателят на разрешение за употреба трябва да подава периодични актуализирани доклади за безопасност за този продукт съгласно изискванията, посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО и публикуван на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- План за управление на риска (ПУР)

ПРУ трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на Разрешението за употреба, както и при всички следващи съгласувани актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Ако подаването на ПАДБ и актуализирането на ПУР съвпадат, те може да се подадат едновременно.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА И ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА**

**ВЪНШНА КАРТОНЕНА КУТИЯ И ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА (24 , 100 и 180 ТАБЛЕТКИ) В КУТИЯ  
ЕТИКЕТ НА БУТИЛКАТА (180 ТАБЛЕТКИ) БЕЗ КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Cholestagel 625 mg филмирани таблетки  
Колесевелам

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа 625 mg колесевелам (като хидрохлорид).

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

24 филмирани таблетки  
100 филмирани таблетки  
180 филмирани таблетки

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Перорално приложение  
Таблетките трябва да се приемат с течност по време на хранене.  
Преди употреба прочетете листовката.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Германия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/03/268/001	24 таблетки
EU/1/03/268/002	100 таблетки
EU/1/03/268/003	180 таблетки в картонена кутия
EU/1/03/268/004	180 таблетки без картонена кутия

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Cholestagel  
625 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC:  
SN:  
NN:

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### Cholestagel 625 mg филмирани таблетки Колесевелам (Colesevelam)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано единствено и лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Cholestagel и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cholestagel
3. Как да приемате Cholestagel
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Cholestagel
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява Cholestagel и за какво се използва

Cholestagel съдържа активното вещество колесевелам (като хидрохлорид).

Приемането на Cholestagel спомага за намаляване нивото на холестерола в кръвта. Вашият лекар трябва да Ви предпише Cholestagel само ако спазването на диета, бедна на мазнини и холестерол, само по себе си не е дало достатъчно добър ефект.

Cholestagel действа в храносмилателната система, като свързва жлъчните киселини, произвеждани от черния дроб, и отвежда жлъчните киселини извън тялото Ви с изпражненията. Това предотвратява обичайно протичащата в организма преработка на жлъчните киселини от тънките черва. Без процеса на преработка черният дроб трябва да произвежда допълнително количество жлъчни киселини. За да осъществи това, черният дроб използва холестерол от кръвта, което намалява нивото на холестерол в кръвта Ви.

Cholestagel се предписва за лечение на състояние, известно като първична хиперхолестеролемия (повишаване на нивото на холестерола в кръвта) при възрастни.

- Cholestagel може да се предписва самостоятелно, в допълнение на диета, бедна на мазнини и холестерол, когато лечението със статин (клас липидопонижаващи лекарства, които действат в черния дроб) е неподходящо или не се понася добре.
- Cholestagel може да се прилага заедно със статин и диета, бедна на мазнини и холестерол, когато при пациентите не се постига достатъчно добър контрол от самостоятелното приложение на статин.
- Cholestagel може да се използва и заедно с езетимиб (антихолестеролемичен медикамент, който действа чрез намаляване на резорбцията на холестерол в червата), със или без статин.

## 2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Cholestagel

### Не приемайте Cholestagel

- ако сте алергични към колесевелам или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б)
- ако имате непроходимост на червата или на жлъчните пътища (каналчетата, които пренасят жлъчката)

Ако Ви е предписано да приемате Cholestagel заедно с някакво друго лекарство, преди да започнете да приемате лекарството си, трябва да прочетете и листовката с информация за пациента, която придружава другото лекарство.

### Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Cholestagel

- ако Вашите нива на триглицериди (вид масти в кръвта) са по-високи от 3,4 mmol/L
- ако изпитвате трудности при преглъщане или ако страдате от тежко стомашно или чревно нарушение
- ако страдате от запек, тъй като Cholestagel може да предизвика или влоши това състояние. Това е особено важно за пациенти с коронарна болест на сърцето и стенокардия.

*Ако считате, че някое от горепосочените състояния се отнася за Вас, трябва да уведомите Вашия лекар или фармацевт, преди да започнете да приемате Cholestagel.*

Преди започване на лечение с Cholestagel Вашият лекар трябва да се увери, че при Вас не са налице определени заболявания, които допринасят за повишаване на нивата на холестерола. Тези състояния включват незадоволително контролиран диабет, нелекуван хипотиреоидизъм (ниски нива на хормона на щитовидната жлеза, за които понастоящем не Ви е предписано лечение), наличие на белтък в урината (нефротичен синдром), променени нива на протеини в кръвта (диспротеинемии) и блокиране на транспорта на жлъчка до жлъчния мехур (обструктивно чернодробно заболяване).

### Деца и юноши

Безопасността и ефикасността при деца (на възраст под 18 години) не са проучени. Затова Cholestagel не се препоръчва за употреба при тази популация.

### Други лекарства и Cholestagel

Информирайте Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемете други лекарства.

Ако Вашият лекар се съмнява, че Cholestagel може да въздейства върху резорбцията на другото лекарство, той/тя може Ви посъветва да приемате Cholestagel най-малко 4 часа преди или най-малко 4 часа след приемането на другия медикамент. Ако е необходимо да приемате други лекарства повече от един път дневно, не забравяйте, че можете да приемете и наведнъж Вашите таблетки Cholestagel за деня.

*Cholestagel може да повлияе на начина, по който действат следните лекарства:*

- Противосъсирващи лекарства (лекарства като варфарин, които се използват против съсирване на кръвта). Ако приемате противосъсирващи лекарства, трябва да се консултирате с Вашия лекар, за да следи внимателно нивата на антикоагулация, тъй като Cholestagel може да повлияе на абсорбцията на витамин К и по този начин да възпрепятства действието на вафарин.
- Лекарства, използвани за тиреоидно-заместителна терапия (лекарства като тироксин или левотироксин, които се използват за лечение на понижени нива на хормона на щитовидната жлеза)
- Орални контрацептивни средства (лекарства за предпазване от забременяване) Важно е да приемате Cholestagel поне 4 часа, след като сте приели перорален контрацептив, за да сте сигурни, че ефективността на контрацептива не е повлияна.

- Верапамил или олмесартан (лекарства, използвани за лечение на високо кръвно налягане). Важно е да приемате олмесартан най-малко 4 часа преди да вземете Cholestagel.
- Антидиабетни лекарства (лекарства използвани за лечение на диабет, като метформин таблетки с удължено освобождаване (ER), глимепирид, глипизид, пиоглитазон, репаглинид или глибурид). Ако приемате лекарства за диабет, вие трябва да се консултирате с Вашия лекар за да можете да бъдете наблюдавани внимателно. Важно е, да приемате глимепирид и глипизид най-малко 4 часа преди да вземете Cholestagel.
- Антиепилептични лекарства (медикаменти като фенитоин, използван за лечение на епилепсия).
- Циклоспорин (лекарство за потискане на имунната система).
- Урсодезоксихолева киселина (лекарство което се използва за разтваряне на жлъчни камъни или за лечение на определени хронични чернодробни заболявания).

Ако ще приемате Cholestagel и някои от тези лекарства, Вашият лекар може да поиска да Ви направи изследвания, за да се увери, че Cholestagel не влияе на тези лекарства.

Освен това, ако страдате от състояние, което би могло да причинява недостатъчност на витамините А, D, Е или К, Вашият лекар може да поиска да проверява периодично нивата на витамините, докато приемате Cholestagel. При нужда Вашият лекар може да Ви посъветва да приемате витаминни добавки.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

Ако Ви е предписано да приемате Cholestagel заедно със статин, важно е да уведомите Вашия лекар, в случай че сте бременна или ако възнамерявате да забременеете, тъй като статините не трябва да се използват по време на бременност; трябва да прочетете листовката с информация за пациента, която придружава конкретния статин.

Ако кърмите, трябва да уведомите Вашия лекар. Вашият лекар може да прекрати лечението с това лекарство.

### **Шофиране и работа с машини**

Способността за шофиране и работа с машини не се повлиява от приема на таблетки Cholestagel.

## **3. Как да приемате Cholestagel**

Преди да започнете лечение с Cholestagel, трябва да бъдете посъветвани да спазвате холестерол-понижаваща диета, като трябва да продължите да спазвате тази диета и по време на лечението.

Винаги приемайте Cholestagel точно както Ви е казал Вашия лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Както е посочено в точка 2, ако ще приемате друго лекарство едновременно с Cholestagel, възможно е Вашият лекар да Ви посъветва да приемате Cholestagel най-малко 4 часа преди или най-малко 4 часа след приема на другото лекарство.

Ако приемате лекарство с наименованието Neoral<sup>®</sup> или циклоспорин, уверете се, че приемате Cholestagel в подходящо време; или винаги едновременно или по отделно през няколко часа.

Трябва да приемате таблетките Cholestagel с храна и течности. Таблетките трябва да се поглъщат цели. Не чупете, не стривайте и не дъвчете таблетките.

### **Комбинирано лечение**

Препоръчителната доза Cholestagel, когато се използва заедно със статин, или с езетимиб, или с двете заедно, е 4 до 6 таблетки дневно, приемани през устата. Вашият лекар може да Ви каже да приемате дозата Cholestagel веднъж дневно или разделена на два приема, като и в двата случая Cholestagel трябва да се приема по време на хранене. Дозировката на статина и на езетимиб трябва да бъде съобразена с указанията за това конкретно лекарство. Лекарства могат да се приемат едновременно или по различно време, според това какво е предписал Вашият лекар.

### **Монотерапия**

Препоръчителната доза Cholestagel е 3 таблетки, приемани два пъти дневно по време на хранене, или 6 таблетки, приемани веднъж дневно по време на хранене. Вашият лекар може да увеличи дозата Ви до 7 таблетки дневно.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Cholestagel**

Моля, свържете се с Вашия лекар. Могат да се появят запек или подуване на корема.

### **Ако сте пропуснали да приемете Cholestagel**

Можете да приемете дозата си при следващо хранене, но никога не приемайте в един ден повече от общия брой таблетки, които Ви е предписал Вашият лекар за един ден.

### **Ако сте спрели приема на Cholestagel**

Нивото на холестерола Ви може да се увеличи до стойността, на която е било, преди да се започне лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Следните нежелани реакции са съобщени при пациенти, приемащи Cholestagel:

**Много чести** ( могат да засегнат повече от 1 на 10 души): метеоризъм (газове), запек.

**Чести** (могат да засегнат до 1 на 10 души): повръщане, диария, нарушено храносмилане, коремни болки, променени изпражнения, гадене, подуване на корема, главоболие, повишени нива на триглицеридите (мастите) в кръвта.

**Нечести** (могат да засегнат до 1 на 1 00 души): мускулна болка, повишени нива на чернодробни ензими в кръвта, затруднено гълтане.

**Много редки** (могат да засегнат до 1 на 10 000 души): възпаление на панкреаса.

**С неизвестна честота** ( честотата не може да бъде определена въз основа на наличните данни): Запушване на червата (честотата може да нарасне сред пациенти с анамнеза за запушване или отстраняване на черва)

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез националната система за съобщаване, посочена в Приложение V. Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате Cholestagel

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената опаковка и етикета на бутилката след “Годен до:”

Съхранявайте бутилката плътно затворена, за да се предпази от влага.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа Cholestagel

- Активното вещество е колесевелам (като хидрохлорид). Всяка таблетка съдържа 625 mg колесевелам.

- Другите съставки (помощни вещества) са:

Ядро на таблетката:

микrokристална целулоза (E460)  
колоиден безводен силициев диоксид  
магнезиев стеарат  
пречистена вода

Филмово покритие:

хипромелоза (E464)  
диацетилирани моноглицериди

Мастило за печатане:

черен железен оксид (E172)  
хипромелоза (E464)  
пропиленгликол

### Как изглежда Cholestagel и какво съдържа опаковката

Таблетките Cholestagel са почти бели филмирани таблетки с форма на капсула с надпис “С625”, отпечатан от едната страна. Таблетките са опаковани в пластмасови бутилки, снабдени със защитени срещу отваряне от деца капачки. Опаковките съдържат 24 (1 x 24), 100 (2 x 50) и 180 (1 x 180) таблетки. Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

### Притежател на разрешението за употреба и производител

Притежател на разрешението за употреба

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Германия

Производител

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

**Дата на последно преразглеждане на листовката**

**Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>