

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Cholestagel 625 mg, potahované tablety

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna tableta obsahuje colesevelamum 625 mg (ve formě colesevelami hydrochloridum)

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Potahovaná tableta

Téměř bílé potahované tablety ve tvaru tobolky, s vytištěným názvem "C625" na jedné straně.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

Cholestagel podáván spolu s 3-hydroxy-3-metyl-glutaryl-koenzymem A (HMG-CoA) inhibitorem reduktázy (statin) je indikován jako doplňková léčba k dietě k dalšímu snížení hladin nízkodenzitního lipoprotein-cholesterolu (LDL-C) u dospělých pacientů s primární hypercholesterolémií, kteří nejsou adekvátně pod kontrolou jen statinem.

Cholestagel jako samostatná léčba je indikován jako doplňková léčba k dietě ke snížení zvýšeného celkového cholesterolu a LDL-C u dospělých pacientů s primární hypercholesterolémií, u kterých se statin považuje za nevhodný nebo není dobře snášen.

Cholestagel lze také použít v kombinaci s ezetimibem, s nebo bez statinu, u dospělých pacientů s primární hypercholesterolémií, včetně pacientů s dědičnou hypercholesterolémií (viz bod 5.1).

### 4.2 Dávkování a způsob podání

#### Dávkování

##### *Kombinovaná léčba*

Doporučená dávka Cholestagelu v kombinaci se statinem a s nebo bez ezetimibu je 4 až 6 tablet denně. Maximální doporučená dávka je 3 tablety dvakrát denně s jídlem nebo 6 tablet jednou denně s jídlem. Klinická hodnocení prokázala, že Cholestagel a statin mohou být podávány jak současně, tak zvlášť. To samé platí i pro kombinaci Cholestagelu a ezetimibu.

##### *Monoterapie*

Doporučuje se úvodní dávka Cholestagelu 3 tablety dvakrát denně s jídlem nebo 6 tablet jednou denně s jídlem. Maximální doporučená dávka je 7 tablet denně.

V průběhu léčby se musí pokračovat v dietě snižující cholesterol a hladiny sérového celkového-C, LDL-C a triglyceridů by se v průběhu léčby měly pravidelně kontrolovat, aby se potvrdily příznivé úvodní a adekvátní dlouhodobé odpovědi.

Pokud není možné vyloučit lékovou interakci se současně podávaným jiným přípravkem, pro který by menší úpravy v terapeutické hladině byly klinicky závažné, či pokud nejsou k dispozici klinická data týkající se společného podávání těchto látek, musí se Cholestagel podávat nejméně 4 hodiny po podání tohoto přípravku nebo 4 hodiny předem, aby se minimalizovalo riziko snížené absorpce tohoto současně podávaného přípravku (viz bod 4.5).

### Starší lidé

Není potřeba upravovat dávkování při podávání Cholestagelu starším pacientům.

### Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost Cholestagelu u dětí ve věku 0 - 17 let zatím nebyla stanovena.

V současnosti dostupné údaje jsou popsány v bodě 5.1, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

### Způsob podání

Tablety Cholestagelu se musí užívat perorálně s jídlem a pitím.

Tablety se polykají celé, nedělené, nedrcené ani rozzvýkané.

## **4.3 Kontraindikace**

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1
- Obstrukce střeva nebo žlučových cest

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

### Sekundární příčiny hypercholesterolemie

Před zahájením léčby Cholestagelem, pokud se zvažují sekundární příčiny hypercholesterolemie (t.j. špatně korigovaný diabetes mellitus, hypotyreóza, nefrotický syndrom, dysproteinémie, obstrukční jaterní onemocnění), musí být tyto diagnostikovány a správně léčeny.

### Interakce s cyklosporinem

*Pro pacienty užívající cyklosporin zahajující nebo ukončující léčbu přípravkem Cholestagel nebo pacienti užívající Cholestagel, u nichž je potřeba zahájit léčbu cyklosporinem:* Cholestagel snižuje biologickou dostupnost cyklosporinu (viz také bod 4.5). U pacientů, kteří již užívají Cholestagel, a je u nich zahájena léčba cyklosporinem, by měly být obvyklým způsobem sledovány koncentrace cyklosporinu v krvi a upraveno dávkování. U pacientů, kteří již užívají cyklosporin, a bude u nich zahájena léčba Cholestagelem, by měly být koncentrace v krvi sledovány před zahájením kombináční léčby a dále často sledovány ihned po zahájení souběžné léčby tak, aby mohla být dávka cyklosporinu vhodně upravena. Je třeba pamatovat na to, že přerušení léčby Cholestagelem bude mít za následek zvýšené hladiny cyklosporinu v krvi. Proto by u pacientů, kteří souběžně užívají cyklosporin a Cholestagel, měly být krevní koncentrace sledovány před ukončením léčby Cholestagelem a často poté, co je léčba Cholestagelem ukončena, aby byla jejich dávka cyklosporinu vhodně upravena.

### Účinky na hladiny triglyceridů

Pacienti s hladinami triglyceridů nad 3,4 mmol/l se musí léčit s opatrností vzhledem k tomu, že Cholestagel zvyšuje hladiny triglyceridů. Bezpečnost a účinnost nebyly stanoveny u pacientů s hladinami triglyceridů nad 3,4 mmol/l protože takoví pacienti byli vyloučeni z klinických studií.

Bezpečnost a účinnost Cholestagelu nebyly stanoveny u pacientů s dysfagií, ztíženým polykáním, vážnými poruchami gastrointestinální motility, idiopatickými střevními záněty, jaterním selháním nebo po rozsáhlé operaci gastrointestinálního traktu. Proto by pacienti s těmito nemocemi měli být léčeni přípravkem Cholestagel opatrně.

### Zácpa

Cholestagel může vyvolat nebo zhoršit zácpu. Riziko zácpy se musí vzít v úvahu zvlášť u pacientů s ischemickou chorobou srdce a s anginou pectoris.

### Antikoagulační přípravky

Antikoagulační léčba by měla být pozorně sledována u pacientů léčených warfarinem nebo podobnými přípravky, protože bylo prokázáno, že sekvestranty žlučových kyselin, jako je Cholestagel, snižují absorpci vitamínu K, a proto narušují antikoagulační účinek warfarinu (viz také bod 4.5)

### Perorální antikoncepce

Cholestagel může při současném podání ovlivnit biologickou dostupnost perorální antikoncepce. Proto je nutné podávat Cholestagel nejméně 4 hodiny po podání perorální antikoncepce k omezení možných interakcí na minimum (viz také bod 4.5).

## **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

### *Obecně*

Cholestagel může ovlivnit biologickou dostupnost jiných léčivých přípravků. Proto, pokud není možné vyloučit interakci léku s jiným současně užívaným léčivým přípravkem, pro který by menší úpravy v terapeutické hladině byly klinicky závažné, musí se Cholestagel podávat nejméně 4 hodiny po podání tohoto přípravku nebo 4 hodiny předem, aby se minimalizovalo riziko snížené absorpce současně podávaného léčivého přípravku. V případě současně užívaných léčivých přípravků, které se podávají v rozdělených dávkách, lze požadovanou dávku Cholestagelu podávat jednou denně.

Při podávání léčivých přípravků, pro které by změny v krevních hladinách mohly mít významný účinek na bezpečnost a účinnost, by lékaři měli zvážit sledování sérových hladin nebo účinků.

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Ve studiích interakcí u zdravých dobrovolníků Cholestagel neměl žádný účinek na biologickou dostupnost digoxinu, metoprololu, chinidinu, kyseliny valproové a warfarinu. Cholestagel snížil  $C_{max}$  postupně uvolňovaného verapamilu přibližně o 31% a AUC přibližně o 11%. Protože existuje vysoký stupeň variability v biologické dostupnosti verapamilu, klinický význam tohoto zjištění není jasný.

Současné podávání kolesevelamu s olmesartanem snižuje expozici olmesartanu. Olmesartan by měl být podáván nejméně 4 hodiny před kolesevelamem.

Velmi vzácně bylo hlášeno snížení koncentrace fenytoinu u pacientů, kteří užívali Cholestagel současně s fenytoinem.

### *Antikoagulační léčba*

Antikoagulační léčba by měla být pozorně sledována u pacientů léčených warfarinem nebo podobnými přípravky, protože bylo prokázáno, že sekvestranty žlučových kyselin (jako Cholestagel) snižují absorpci vitamínu K a proto interferují s antikoagulačním účinkem warfarinu. Specifické klinické studie kolesevelamu s vitamínem K nebyly provedeny.

### *Levothyroxin*

V interakčních studiích u zdravých dobrovolníků Cholestagel snižoval AUC a  $C_{max}$  levothyroxinu, pokud se podával buď současně, nebo za 1 hodinu. Při podání Cholestagelu nejméně 4 hodiny po levothyroxinu nebyly pozorovány žádné interakce.

### *Perorální antikoncepce*

V interakčních studiích u zdravých dobrovolníků snižoval Cholestagel při současném podání s perorální antikoncepcí  $C_{max}$  norethindronu a dále také AUC a  $C_{max}$  ethinylestradiolu. Tato interakce byla též pozorována po podání Cholestagelu jednu hodinu po podání perorální antikoncepce. Avšak při podání Cholestagelu 4 hodiny po podání perorální antikoncepce nebyla pozorována žádná interakce.

### *Cyklosporin*

V interakční studii u zdravých dobrovolníků souběžné podání přípravku Cholestagel a cyklosporinu výrazně snížilo AUC<sub>0-inf</sub> a  $C_{max}$  cyklosporinu o 34%, respektive o 44%. Proto je doporučeno důkladně

sledovat koncentrace cyklosporinu v krvi (viz také bod 4.4). Navíc na základě teoretických poznatků by měl být Cholestagel podáván alespoň 4 hodiny po podání cyklosporinu, aby se dále minimalizovala rizika související se souběžným podáním cyklosporinu a přípravku Cholestagel. Dále by měl být Cholestagel vždy podáván ve stejnou dobu, protože načasování podání přípravku Cholestagel a cyklosporinu by teoreticky mohlo ovlivnit stupeň snížení biologické dostupnosti cyklosporinu.

#### *Statiny*

Když se Cholestagel podával spolu se statiny v klinických studiích, byl pozorován další očekávaný LDL-C snižující účinek a nebyly pozorovány žádné neočekávané účinky. Přípravek Cholestagel nemá žádný vliv na biologickou dostupnost lovastatinu v interakčních studiích.

#### *Antidiabetika*

Současné podávání kolesevelamu s metforminem s prodlouženým uvolňováním (ER) zvyšuje expozici metforminu. U pacientů užívajících současně metformin (ER) s kolesevelamem by měla být sledována jejich klinická odpověď, jak je to obvyklé při podání antidiabetických přípravků.

Kolesevelam se váže ke glimepiridu a snižuje absorpci glimepiridu z gastrointestinálního traktu. Při podání glimepiridu nejméně 4 hodiny před kolesevelamem nebyly pozorovány žádné interakce. Proto by glimepirid měl být podáván nejméně 4 hodiny před kolesevelamem.

Současné podávání kolesevelamu s glipizidem snižuje expozici glipizidu. Glipizid by měl být podáván nejméně 4 hodiny před kolesevelamem.

Současné podání přípravku Cholestagel a glyburidu (znám též jako glibenklamid) vede k poklesu  $AUC_{0-inf}$  glyburidu o 32 % a  $C_{max}$  o 47 %. Při podání přípravku Cholestagel za 4 hodiny po podání glyburidu nebyly pozorovány žádné interakce.

Současné podání přípravku Cholestagel a repaglinidu nemělo žádný vliv na jeho AUC a vedlo k 19% poklesu  $C_{max}$  repaglinidu, klinický význam této interakce není známý. Při podání přípravku Cholestagel za 1 hodinu po podání repaglinidu nebyly pozorovány žádné interakce.

Při současném podání přípravku Cholestagel a pioglitazonu zdravým dobrovolníkům nebyly pozorovány žádné interakce.

#### *Kyselina ursodeoxycholová*

Cholestagel váže zejména hydrofobní žlučové kyseliny. V klinické studii neovlivnil tento přípravek fekální exkreci endogenní (hydrofilní) kyseliny ursodeoxycholové. Formální studie interakcí s ursodeoxycholovou kyselinou však zatím nebyla provedena. Jak už bylo zmíněno obecně, v případě, že nelze vyloučit lékovou interakci se současně podávaným jiným přípravkem, musí se Cholestagel podávat nejméně 4 hodiny před podáním tohoto přípravku nebo 4 hodiny potom, aby se minimalizovalo riziko snížené absorpce tohoto současně podávaného přípravku. Mělo by být zvaženo sledování klinických účinků léčby kyselinou ursodeoxycholovou.

#### *Jiné formy interakce*

Cholestagel nevyvolal žádné klinicky významné snížení v absorpci vitaminů A, D, E nebo K v průběhu klinických studií do jednoho roku. Nicméně, léčba se musí provádět s opatrností u pacientů se sklonem k deficitu vitaminu K nebo vitaminů rozpustných v tucích, jako jsou pacienti s malabsorpcí. U těchto pacientů se doporučuje sledování hladin vitaminů A, D a E a doporučuje se hodnocení stavu vitaminu K měřením koagulačních parametrů, v případě potřeby by se měly vitaminy doplnit.

## **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

### Těhotenství

Nejsou dostupné žádné klinické údaje o léčbě těhotných žen Cholestagelem.

Studie na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky na průběh těhotenství, embryonální/fetální vývoj, porod nebo postnatální vývoj (viz bod 5.3).  
Při předepisování těhotným ženám nutno postupovat opatrně.

#### Kojení

Bezpečnost přípravku Cholestagelu u kojících žen nebyla stanovena. Při předepisování kojícím ženám je třeba opatrnosti.

#### Fertilita

Nejsou k dispozici data o účinku přípravku Cholestagel na fertilitu u lidí. Studie provedená u potkanů neprokázala odlišnosti v reprodukčních parametrech mezi skupinami, ze kterých by mohly být vyvozeny reprodukční účinky přisouzené kolesevamu.

### 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Cholestagel nemá žádný nebo má zanedbatelný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

### 4.8 Nežádoucí účinky

#### Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji se objevujícími nežádoucími účinky jsou nadýmání a zácpa patřící do systémové skupiny gastrointestinálních poruch.

#### Tabulkový seznam

V kontrolovaných klinických studiích s přibližně 1400 pacienty a poté při použití po schválení přípravku byly u pacientů užívajících Cholestagel hlášeny následující nežádoucí účinky.

Stupeň hlášení je klasifikován jako velmi častý ( $\geq 1/10$ ), častý ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ), méně častý ( $\geq 1/1000$  až  $< 1/100$ ), vzácný ( $\geq 1/10000$  až  $< 1/1000$ ), velmi vzácný ( $< 1/10000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

|  |
|--|
| <b>Poruchy nervového systému</b>   |
| <i>Časté:</i> bolest hlavy   |
| <b>Gastrointestinální poruchy</b>  |
| <i>Velmi časté:</i> flatulence*, zácpa*  |
| <i>Časté:</i> zvracení, průjem*, dyspepsie*, bolest břicha, abnormální stolice, nevolnost, břišní distenze |
| <i>Méně časté:</i> dysfagie  |
| <i>Velmi vzácné:</i> pankreatitida   |
| <i>Není známo:</i> střevní neprůchodnost*,**   |
| <b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně</b>  |
| <i>Méně časté:</i> myalgie   |
| <b>Vyšetření</b>   |
| <i>Časté:</i> zvýšení sérových triglyceridů  |
| <i>Méně časté:</i> zvýšení sérových transamináz  |

\*další informace v sekci dole

\*\*nežádoucí účinky zjištěné po uvedení na trh

#### Popis vybraných nežádoucích účinků

Předpoklady výskytu flatulence a průjmu byly vyšší u pacientů užívajících placebo ve stejné kontrolovaných klinických studiích. Pouze zácpa a dyspepsie byly hlášeny ve vyšším procentu mezi těmi, kteří užívali Cholestagel v porovnání s placebem.

Pravděpodobnost výskytu střevní neprůchodnosti se zvyšuje u pacientů s anamnézou střevní neprůchodnosti nebo po odstranění části střev.

Cholestagel v kombinaci se statiny a v kombinaci s ezetimibem byl dobře snášen a pozorované nežádoucí účinky odpovídaly známým bezpečnostním profilům statinu a ezetimibu použitých samostatně.

#### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Jelikož Cholestagel se neabsorbuje, riziko systémové toxicity je nízké. Mohou se objevit gastrointestinální příznaky. Dávky přesahující maximální doporučenou dávku ( 4,5 g denně /7 tablet/) nebyly testovány.

Pokud by došlo k předávkování, hlavním možným nebezpečím by byla obstrukce zažívacího traktu. Léčba by se určila podle místa možné obstrukce, stupně obstrukce a přítomnosti nebo nepřítomnosti normální střevní motility.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: lipidy modifikující látky, sekvestranty žlučových kyselin, ATC kód: C10AC04

#### Mechanismus účinku

Mechanismus účinku kolesevelamu, léčivé látky v přípravku Cholestagel, byl hodnocen v několika *in vitro* a *in vivo* studiích. Tyto studie ukázaly, že kolesevelam váže žlučové kyseliny, včetně kyseliny glykocholové, hlavní žlučové kyseliny u člověka. Cholesterol je jediným prekurzorem žlučových kyselin. V průběhu normálního trávení se žlučové kyseliny vylučují do střeva. Velká část žlučových kyselin se pak absorbuje ze střevního traktu a vrací se do jater přes enterohepatální oběh.

Kolesevelam je nevstřebatelný, lipidy snižující polymer, který váže žlučové kyseliny ve střevě a tím brání jejich reabsorpci. Mechanismus, kterým sekvestranty žlučových kyselin snižují LDL-C, byl stanoven v minulosti následně: Simultánně se snížením množství žlučových kyselin se zvyšuje aktivita hepatálního enzymu, cholesterol 7- $\alpha$ -hydroxylázy, a tím se zvyšuje konverze cholesterolu na žlučové kyseliny. To způsobuje zvýšenou poptávku po cholesterolu v buňkách jater, výsledkem jsou dvojí účinky: zvýšení transkripce a aktivity cholesterol biosyntetizujícího enzymu hydroxymethyl-glutaryl-koenzymu A reduktázy (HMG-CoA) a zvýšení počtu hepatálních receptorů pro lipoproteiny s nízkou hustotou. Průběžně může dojít ke zvýšení syntézy lipoproteinů s velmi malou hustotou. Tyto kompenzační účinky mají za následek zvýšenou clearance LDL-C z krve a následně snížení sérových hladin LDL-C.

V 6měsíční studii sledující závislost účinků na dávce u pacientů s primární hypercholesterolémií užívajících denně 3,8 nebo 4,5 g přípravku Cholestagel bylo pozorováno snížení hladin LDL-C o 15 až 18 % v , což bylo evidentní v průběhu 2 týdnů léčby. Navíc, celkový cholesterol se snížil 7 až 10 %, HDL-C se zvýšil o 3 % a triglyceridy se zvýšily o 9 až 10 %. Apo B se snížil o 12 %. Ve srovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, se LDL-C, celkový cholesterol, HDL-C a Apo-B nezměnily a triglyceridy se zvýšily o 5 %. Studie sledující podávání jedné dávky přípravku Cholestagel se snídáním, jedné dávky s večeří nebo jako rozdělené dávky se snídáním a s večeří neukázaly významné rozdíly v snížení LDL-C při různém rozvrhu dávkování. Nicméně, v jedné studii byla zaznamenána tendence k zvyšování triglyceridů, a to když se Cholestagel podával jako jedna dávka se snídáním.

V 6týdenní studii bylo 129 pacientů se smíšenou hyperlipidémií randomizováno do skupiny se 160 mg fenofibrátu plus 3,8 g přípravku Cholestagel anebo do skupiny se samotným fenofibrátem. U skupiny fenofibrát plus Cholestagel (64 pacientů) bylo prokázáno 10% snížení hladin LDL-C ve srovnání s 2% zvýšením u skupiny se samotným fenofibrátem (65 pacientů). Snížení bylo pozorováno také u non-HDL-C, celkového cholesterolu a Apo-B. Bylo zjištěno malé (5%) nesignifikantní zvýšení triglyceridů. Efekt kombinace fenofibrátu a přípravku Cholestagel na riziko myopatie a hepatotoxicity není znám.

Multicentrická, randomizovaná, dvojitě slepá, placebem kontrolovaná studie s 487 pacienty prokázala aditivní snížení o 8 až 16 % u LDL-C, když se současně podávaly 2,3 až 3,8 g přípravku Cholestagel a statin (atorvastatin, lovastatin nebo simvastatin).

Efekt 3,8 g přípravku Cholestagel plus 10 mg ezetimibu oproti efektu 10 mg ezetimibu samotného na LDL-C byl sledován v multicentrické, randomizované, dvojitě slepé a placebem kontrolované studii u 86 pacientů s primární hypercholesterolémií ve více paralelních skupinách v léčebném období 6 týdnů. Kombinace denní léčby ezetimibem 10 mg a přípravkem Cholestagel 3,8 g bez přítomnosti statinu mělo za následek výrazný kombinovaný účinek snižující LDL-C o 32 %. Při kombinaci přípravku Cholestagel a ezetimibu oproti samostatnému užití ezetimibu se prokázalo další snížení LDL-C o 11 %.

Podávání denní dávky 3,8 g přípravku Cholestagel při maximálně dobře snášené léčbě statinem a ezetimibem bylo sledováno v multicentrické, randomizované, dvojitě slepé a placebem kontrolované studii na 86 pacientech s dědičnou hypercholesterolémií. 85 % pacientů bylo léčeno buď atorvastatinem (50 % těchto pacientů dostalo 80mg dávku) nebo rosuvastatinem (72 % těchto pacientů dostalo 40mg dávku). Podáním přípravku Cholestagel se dosáhlo statisticky významného 11% snížení hladiny LDL-C po 6 i po 12 týdnech léčby oproti zvýšení hladiny o 7 a 1 %, ke kterému došlo ve skupině, které bylo podáno placebo, při středních počátečních hodnotách 3,75 mmol/l a 3,86 mmol/l. Ve skupině léčené přípravkem Cholestagel došlo ke zvýšení hladiny triglyceridů o 19 a 13 % po 6 a 12 týdnech léčby oproti 6 a 13 % ve skupině, která dostávala placebo; tento nárůst se však výrazně nelišil. Hladiny HDL-C a hsCRP se u obou skupin po 12 týdnech léčby také výrazně nelišily.

#### Dětská populace

V dětské populaci byla bezpečnost a účinnost denních dávek Cholestagelu 1,9 nebo 3,8 g sledována v 8týdenní multicentrické, randomizované, dvojitě slepé a placebem kontrolované studii na 194 chlapcích a již menstruuujících dívkách ve věku od 10 do 17 let s heterozygotní FH při stabilní léčbě statiny (47 pacientů, 24 %), nebo pokud nikdy nepodstoupili léčbu na snížení lipidů (147 pacientů, 76%). U všech pacientů léčených přípravkem Cholestagel došlo ke statisticky významnému snížení LDL-C o 11 % při denní dávce 3,8 g a o 4 % při denní dávce 1,9 g oproti 3% zvýšení této hladiny ve skupině, které bylo podáno placebo. U pacientů na monoterapii, kteří nikdy nebyli léčeni statiny, se podáním přípravku Cholestagel dosáhlo statisticky významného snížení hladiny LDL-C o 12 % při denní dávce 3,8 g a o 7 % při denní dávce 1,9 g oproti 1% snížení této hladiny ve skupině, které bylo podáno placebo (viz bod 4.2). Růst, průběh pohlavního dospívání, hladiny vitamínů rozpustných v tucích či faktory srážlivosti nebyly touto léčbou významně ovlivněny. Profil nežádoucích účinků přípravku Cholestagel byl srovnatelný s účinky pozorovanými u skupiny, které bylo podáno placebo.

Cholestagel nebyl přímo srovnán v klinických studiích s jinými sekvestranty žlučových kyselin.

Doposud nebyla provedena žádná studie, která by přímo prokazovala, zdali léčba přípravkem Cholestagel v monoterapii či v kombinační terapii má nějaký efekt na kardiovaskulární morbiditu a mortalitu.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

Cholestagel není absorbován z gastrointestinálního traktu.



### 5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Účinky v neklinických studiích byly pozorovány pouze po expozicích dostatečně převyšujících maximální expozice u člověka, což svědčí o malém významu při klinickém použití.

## 6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

### 6.1 Seznam pomocných látek

*Jádro tablety:*

Mikrokrytalická celulóza (E460)  
Kolooidní bezvodý oxid křemičitý  
Magnesium-stearát  
Čištěná voda

*Potah:*

Hypromelosa (E464)  
Diacetomonoacylglycerol

*Inkoust k potisku:*

Černý oxid železitý (E172)  
Hypromelosa (E464)  
Propylenglykol

### 6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

### 6.3 Doba použitelnosti

2 roky

### 6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

### 6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou a s polypropylenovým uzávěrem s vnější krabičkou.

Velikost balení:       24 tablet (1 x 24)  
                              100 tablet (2 x 50)  
                              180 tablet (1 x 180)

Lahvičky z polyethylenu s vysokou hustotou a s polypropylenovým uzávěrem bez vnější krabičky.

Velikost balení:       180 tablet (1 X 180)

Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

### 6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)**

EU/1/03/268/001-004

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 10. března 2004

Datum posledního prodloužení registrace: 30. března 2009

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu/>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**

## **A. VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

Název a adresa výrobce odpovědného/výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis.

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

- Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti

Držitel rozhodnutí o registraci předkládá pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek v souladu s požadavky uvedenými v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a zveřejněném na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

- Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

Pokud se shodují data předložení aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) a aktualizovaného RMP, je možné je předložit současně.

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

**ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU A VNITŘNÍM OBALU**

**VNĚJŠÍ OBAL A NÁLEPKA NA LAHVIČCE S (24, 100 a 180 TABLET) NEBO BEZ (180 TABLET) VNĚJŠÍ KRABÍČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

Cholestagel 625 mg potahované tablety  
Colesevelamum

**2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK**

Jedna tableta obsahuje colesevelamum 625 mg (ve formě colesevelami hydrochloridum).

**3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK**

**4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ**

24 potahovaných tablet  
100 potahovaných tablet  
180 potahovaných tablet

**5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Perorální podání  
Tablety se užívají s jídlem a pitím.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

**6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ**

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

**7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ**

**8. POUŽITELNOST**

EXP:

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl přípravek chráněn před vlhkostí.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

|                 |                                |
|-----------------|--------------------------------|
| EU/1/03/268/001 | 24 tablet                      |
| EU/1/03/268/002 | 100 tablet                     |
| EU/1/03/268/003 | 180 tablet s vnější krabičkou  |
| EU/1/03/268/004 | 180 tablet bez vnější krabičky |

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Č. š.

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ**

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis.

**15. NÁVOD K POUŽITÍ**

**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

cholestagel  
625 mg

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC:  
SN:  
NN:



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **Příbalová informace: informace pro uživatele**

### **Cholestagel 625 mg potahované tablety** colesevelamum

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.
- Tento přípravek byl předepsán výhradně Vám. Nedávejte jej žádné další osobě. Mohl by jí ublížit, a to i tehdy, má-li stejné známky onemocnění jako Vy.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### **Co naleznete v této příbalové informaci:**

1. Co je přípravek Cholestagel a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cholestagel užívat
3. Jak se přípravek Cholestagel užívá
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Cholestagel uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### **1. Co je přípravek Cholestagel a k čemu se používá**

Přípravek Cholestagel obsahuje účinnou látku kolesevelam (ve formě hydrochloridu). Užívání přípravku Cholestagel pomáhá snižovat hladiny cholesterolu v krvi. Lékař by Vám měl předepsat přípravek Cholestagel jen v případě, že účinek samotné diety s nízkým obsahem tuku a cholesterolu není dostatečný.

Přípravek Cholestagel pracuje ve střevním systému tak, že váže žlučové kyseliny vytvořené v játrech a odstraňuje žlučové kyseliny z těla spolu se stolicí. Tím se zabrání, aby tělo recyklovalo žlučové kyseliny ze střev obvyklým způsobem. Bez procesu recyklace musí játra tvořit další žlučové kyseliny. Játra k tomu používají cholesterol z krve, a tak se snižuje hladina cholesterolu v krvi.

Přípravek Cholestagel je předepsán u dospělých k léčbě stavu známého jako primární hypercholesterolemie (to znamená zvýšenou hladinu cholesterolu v krvi).

- Přípravek Cholestagel může být předepsán samotný jako doplněk k dietě s nízkým obsahem tuku a cholesterolu, pokud léčba statinem (to je třída léků snižujících cholesterol tak, že účinkuje v játrech) není vhodná, nebo není dobře snášena.
- Přípravek Cholestagel lze užívat spolu se statinem a dietou s nízkým obsahem tuku a cholesterolu v případech, kde statin sám o sobě neúčinkuje u pacientů dostatečně.
- Přípravek Cholestagel lze též podávat s ezetimibem (lék, který absorbuje cholesterol ve střevech, a tím pomáhá k snížení jeho hladiny v těle), a to se statinem i bez něj.

#### **2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete přípravek Cholestagel užívat**

##### **Neužívejte Cholestagel:**

- jestliže jste alergický(á) na kolesevelam nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6)
- jestliže máte neprůchodná střeva nebo žlučové cesty (kanálky, které přenášejí žluč)

Jestliže je Vám předepsán současně přípravek Cholestagel společně s dalším přípravkem, dříve než začnete oba léky užívat, musíte si přečíst i příbalovou informaci o tomto konkrétním přípravku.

### **Upozornění a opatření**

Před užitím přípravku Cholestagel se poraďte se svým lékařem nebo lékárníkem

- jestliže máte hladiny triglyceridů (tuk v krvi) vyšší než 3,4 mmol/L
- jestliže máte potíže s polykáním, nebo jestliže máte vážnou žaludeční nebo střevní poruchu.
- pokud trpíte zácpou, protože přípravek Cholestagel může vyvolat nebo zhoršit zácpu, co je zvláště důležité pro pacienty s ischemickou chorobou srdce a s anginou pectoris.

*Pokud si myslíte, že se Vás něco z toho týká, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve než začnete užívat přípravek Cholestagel.*

Před zahájením léčby přípravkem Cholestagel se musí lékař ujistit, jestli u vás určité stavy nepřispívají ke zvýšeným hodnotám cholesterolu. Sem může patřit nedostatečně léčená cukrovka, neléčená hypotyreóza (nízké hladiny hormonů štítné žlázy, které nejsou v současnosti léčeny), bílkoviny v moči (nefrotický syndrom), změněné hodnoty bílkovin v krvi (dysproteinémie), a zablokování pohybu žluči do žlučníku (obstrukční nemoc jater).

### **Děti a dospívající**

Bezpečnost a účinnost u dětí (mladších 18 let) nebyla zkoumána. Proto se podávání přípravku Cholestagel v této populaci nedoporučuje.

### **Další léčivé přípravky a přípravku Cholestagel**

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

V případě, že by měl Váš lékař podezření, že přípravek Cholestagel může ovlivnit vstřebávání jiného přípravku, poradí Vám, abyste přípravek Cholestagel užili nejméně čtyři hodiny po užití tohoto jiného přípravku a nebo čtyři hodiny předem. Pokud berete jiné léky vícrát než jednou denně, pamatujte, že tablety přípravku Cholestagel můžete brát jednou denně v jedné dávce.

*Přípravek Cholestagel může ovlivnit způsob, jak následující přípravky působí:*

- Antikoagulační léčba (léky jako warfarin ke zředění krve). Pokud užíváte antikoagulační léčbu, konzultujte s Vaším lékařem pečlivé monitorování hladin antikoagulačních léků, protože přípravek Cholestagel může ovlivnit vstřebávání vitamínu K a tím ovlivnit účinnost warfarinu.
- Náhrada hormonů štítné žlázy (léky jako tyroxin nebo levothyroxin, užívané k léčbě nízkých hladin hormonů štítné žlázy)
- Perorální antikoncepce (léky k zabránění těhotenství)  
Přípravek Cholestagel je nutné užívat nejméně 4 hodiny po užití perorální antikoncepce, aby bylo zajištěno, že účinnost antikoncepce nebude ovlivněna.
- Verapamil nebo olmesartan (léky používané k léčbě vysokého krevního tlaku). Je důležité, abyste užíval(a) olmesartan nejméně 4 hodiny před užitím přípravku Cholestagel.
- Antidiabetika (léky používané k léčbě cukrovky, jako jsou metformin tablety s prodlouženým uvolňováním (ER), glimepirid, glipizid, pioglitazon, repaglinid nebo glyburid). Pokud užíváte léky k léčbě cukrovky, měl(a) byste se poradit se svým lékařem a být pečlivě sledován(a). Je důležité, abyste užíval(a) glimepirid a glipizid nejméně 4 hodiny před užitím přípravku Cholestagel.
- Antiepiletika (léky používané k léčbě epilepsie, jako je fenytoin)
- Cyklosporin (lék používaný k potlačení imunitního systému)
- Kyselina ursodeoxycholová (lék, který se používá k rozpouštění žlučových kamenů nebo k léčbě specifických chronických jaterních onemocnění).

Jestliže budete užívat přípravek Cholestagel a některý z těchto léků, je možné, že lékař bude chtít provést testy, aby se ujistil, že přípravek Cholestagel nenarušuje působení těchto přípravků.

Jestliže existuje stav, který by u Vás mohl způsobit nedostatek vitaminů A, D, E nebo K, tak lékař může chtít pravidelně kontrolovat hladiny vitaminů, pokud používáte přípravek Cholestagel. Podle potřeby Vám lékař doporučí užívat vitamínové doplňky.

### **Těhotenství, kojení a plodnost**

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem dříve, než začnete tento přípravek užívat.

Jestliže je Vám předepsán současně přípravek Cholestagel a statin, je důležité říct lékaři, že jste těhotná, protože statiny se nesmí v těhotenství užívat; musíte si přečíst příbalovou informaci o daném statinu. Řekněte svému lékaři, že kojíte. Je možné, že Vám lékař přeruší danou léčbu.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Vaše schopnost řídit dopravní prostředky nebo obsluhovat stroje není ovlivněna užíváním tablet přípravku Cholestagel.

## **3. Jak se přípravek Cholestagel užívá**

Dříve, než zahájíte léčbu přípravkem Cholestagel, je zapotřebí dodržovat dietu snižující cholesterol, a s dietou musíte pokračovat i v průběhu léčby.

Vždy užívejte přípravek Cholestagel přesně podle pokynů svého lékaře nebo lékárníka. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem nebo lékárníkem. Jak je uvedeno v bodě 2, jestliže budete užívat ještě jiný lék spolu s přípravkem Cholestagel, tak Vám lékař poradí, abyste přípravek Cholestagel užili nejméně 4 hodiny před nebo po užití jiného léku.

Pokud užíváte přípravky jako Neoral<sup>®</sup> nebo Cyklosporin, užívejte je s přípravkem Cholestagel v přesně dodržovaných časech. Můžete je brát buď zároveň ve stejnou dobu, nebo každý zvlášť odděleně po několika hodinách.

Tablety přípravku Cholestagel se užívají s jídlem a pitím. Tablety se polykají celé. Nedělte je, nedrťte ani nežvýkejte.

### **Kombinovaná léčba**

Doporučená dávka přípravku Cholestagel při použití společně s statinem nebo ezetimibem či obou současně je 4 až 6 tablet denně perorálně (k vnitřnímu užití). Lékař Vám může doporučit, abyste užíval(a) dávku přípravku Cholestagel jednou nebo dvakrát denně; v každém případě se Cholestagel užívá s jídlem. Dávkování statinu a ezetimibu musí být v souladu s pokyny pro užívání konkrétního léku. Oba léky mohou být užívány ve stejnou dobu nebo v rozdílnou dobu, podle pokynů Vašeho lékaře.

### **Monoterapie**

Doporučená dávka přípravku Cholestagel jsou 3 tablety dvakrát denně s jídlem nebo 6 tablet jednou denně s jídlem. Lékař Vám může zvýšit dávku na 7 tablet denně.

### **Jestliže jste užil(a) více přípravku Cholestagel, než jste měl(a)**

Prosím, vyhledejte svého lékaře. Může dojít k zácpě nebo nadmutí břicha.

### **Jestliže jste zapomněl(a) užít přípravek Cholestagel**

Dávku můžete užít s pozdějším jídlem, ale nikdy neužijte za jeden den více tablet než je celkový počet tablet, který Vám Váš lékař předepsal na jeden den.

## **Jestliže jste přestal(a) užívat přípravek Cholestagel**

Hladina cholesterolu se Vám může zvýšit na hladinu před zahájením léčby.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo lékárníka.

## **4. Možné nežádoucí účinky**

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny pacienty užívajícími Cholestagel:

**Velmi časté** (mohou se týkat více než 1 z 10 lidí): flatulence (větry), zácpa.

**Časté** (mohou se týkat 1 z 10 lidí ze 100): zvracení, průjem, špatné trávení, bolest břicha, abnormální stolice, pocit na zvracení, nadmutí, bolest hlavy, zvýšené hodnoty triglyceridů (tuků) v krvi.

**Méně časté** (mohou se týkat 1 z 1000): bolest svalů, zvýšené hodnoty jaterních enzymů v krvi, potíže s polykáním.

**Velmi vzácné** (mohou se týkat méně než 1 člověka z 10 000): zánět pankreatu (slinivky břišní).

Není známo (četnost nelze odhadnout z dostupných údajů): střevní neprůchodnost (která se může zvýšit u pacientů se střevní neprůchodností v anamnéze nebo po odstranění části střev)

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo lékárníkovi. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

## **5. Jak přípravek Cholestagel uchovávat**

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na obalu a nálepce lahvičky za zkratkou „EXP:“.

Uchovávejte v dobře uzavřené lahvičce, aby byl obsah chráněn před vlhkostí.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

## **6. Obsah balení a další informace**

### **Co přípravek Cholestagel obsahuje**

- Léčivou látkou je colesevelamum (ve formě colesevelami hydrochloridum). Jedna tableta obsahuje colesevelamum 625 mg.
- Dalšími složkami (pomocnými látkami) jsou:

#### *Jádro tablety:*

Mikrokrytalická celulóza (E460)  
koloidní bezvodý oxid křemičitý

magnesium-stearát  
čištěná voda

*Potah tablety:*

hypromelosa (E464)  
diacetomonoacylglycerol

*Inkoust tisku:*

černý oxid železitý (E172)  
hypromelosa (E464)  
propylenglykol

**Jak přípravek Cholestagel vypadá a co obsahuje toto balení**

Cholestagel tablety jsou šedo-bílé potahované tablety ve tvaru tobolky, s vytištěným názvem “C625” na jedné straně. Tablety jsou balené v umělohmotných lahvích opatřených uzávěrem zajištěným proti otevření dětmi. Velikost balení je 24 (1 x 24), 100 (2 x 50) a 180 (1 x 180) tablet. Na trhu nemusí být k dispozici všechny velikosti balení.

**Držitel rozhodnutí o registraci a výrobce**

Držitel rozhodnutí o registraci  
CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Německo

**Výrobce**

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

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována**

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky na adrese <http://www.ema.europa.eu>.