

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cholestagel 625 mg compresse rivestite con film

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa contiene 625 mg di colesevelam (come cloridrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compresse rivestite con film a forma di capsula di colore biancastro, con la dicitura "C625" impressa su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Somministrato in associazione con un inibitore della HMG-CoA (3-idrossi-3-metilglutaril coenzima A) reductasi (statina), Cholestagel è indicato come terapia coadiuvante alla dieta per una riduzione addizionale dei livelli di colesterolo associato alle lipoproteine a bassa densità (C-LDL) nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria nei quali la monoterapia con una statina non apporta un controllo adeguato.

Cholestagel in monoterapia è indicato come terapia coadiuvante alla dieta per la riduzione dei valori elevati di colesterolo totale e C-LDL nei pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria nei quali una statina è considerata inappropriata o non è ben tollerata.

Cholestagel può anche essere utilizzato in combinazione con ezetimibe, in associazione o meno con una statina, in pazienti adulti affetti da ipercolesterolemia primaria, compresi i pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

Terapia di associazione

La dose giornaliera consigliata di Cholestagel in combinazione con una statina, in associazione o meno con ezetimibe, va da 4 a 6 compresse. La dose massima consigliata è 6 compresse al giorno, così assunte: 3 compresse due volte al giorno durante i pasti oppure 6 compresse in un'unica somministrazione una volta al giorno durante un pasto. Studi clinici hanno mostrato che Cholestagel e statine possono essere co-somministrati o somministrati separatamente, e che Cholestagel ed ezetimibe possono essere co-somministrati o somministrati separatamente.

Monoterapia

La dose consigliata iniziale di Cholestagel è 6 compresse al giorno, così assunte: 3 compresse due volte al giorno durante i pasti oppure 6 compresse una volta al giorno durante un pasto. La dose massima consigliata è 7 compresse al giorno.

Durante la terapia, la dieta ipocolesterolemizzante deve essere continuata e i livelli sierici di C-totale, C-LDL e trigliceridi devono essere periodicamente valutati, per confermare una risposta iniziale favorevole e un'adeguata risposta a lungo termine.

Quando non è possibile escludere un'interazione con un farmaco concomitante per il quale variazioni anche lievi del livello terapeutico potrebbero rivestire importanza clinica, o quando non sono disponibili dati clinici sulla co-somministrazione, Cholestagel deve essere somministrato almeno quattro ore prima o almeno quattro ore dopo il farmaco concomitante, per minimizzarne il rischio di un assorbimento ridotto (vedere paragrafo 4.5).

Popolazione anziana

Non sono richiesti aggiustamenti della dose quando si somministra Cholestagel a pazienti anziani.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Cholestagel nella popolazione pediatrica di età tra 0 e 17 anni, non sono ancora state stabilite.

I dati al momento disponibili sono riportati nel paragrafo 5.1 ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Modo di somministrazione

Le compresse di Cholestagel devono essere assunte oralmente insieme a un pasto e a liquidi.

Le compresse devono essere deglutite intere e non devono essere spezzate, frantumate o masticate.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Occlusione intestinale o biliare

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Cause secondarie di ipercolesterolemia

Prima di iniziare la terapia con Cholestagel, qualora vengano considerate delle cause secondarie dell'ipercolesterolemia (ossia diabete mellito mal controllato, ipotiroidismo, sindrome nefrosica, disproteinemia, patologie epatiche occlusive), sarà necessario diagnosticarle e trattarle adeguatamente.

Interazione con ciclosporina

Per i pazienti in trattamento con ciclosporina che iniziano ad assumere o interrompono l'assunzione di Cholestagel o per i pazienti in trattamento con Cholestagel che devono iniziare ad assumere la ciclosporina: Cholestagel riduce la biodisponibilità della ciclosporina (vedere anche paragrafo 4.5). I pazienti che iniziano ad assumere la ciclosporina già in trattamento con Cholestagel devono essere sottoposti al normale monitoraggio delle concentrazioni di ciclosporina nel sangue e alla normale regolazione della dose. I pazienti che iniziano ad assumere Cholestagel già in trattamento con ciclosporina devono essere sottoposti al monitoraggio delle concentrazioni sanguigne prima della terapia di associazione e devono essere monitorati frequentemente subito dopo l'inizio della co-terapia con una conseguente regolazione della dose di ciclosporina. Tenere presente che l'interruzione della terapia con Cholestagel porterà a un incremento delle concentrazioni di ciclosporina nel sangue. Pertanto, i pazienti che assumono sia ciclosporina che Cholestagel dovranno essere sottoposti al monitoraggio delle concentrazioni sanguigne prima e frequentemente dopo l'interruzione della terapia con Cholestagel, con una conseguente regolazione della dose di ciclosporina.

Effetti sul livello di trigliceridi

Usare cautela nel caso di pazienti con livelli di trigliceridi superiori a 3,4 mmol/l, a causa dell'aumento dei trigliceridi provocato da Cholestagel. L'efficacia e la sicurezza non sono state stabilite nel caso di pazienti con livelli di trigliceridi superiori a 3,4 mmol/l, in quanto tali pazienti sono stati esclusi dagli studi clinici.

La sicurezza e l'efficacia di Cholestagel in pazienti con disfagia, disturbi della deglutizione, gravi disturbi della motilità gastrointestinale, malattie infiammatorie dell'intestino, insufficienza epatica oppure che sono stati sottoposti a chirurgia maggiore del tratto gastrointestinale non sono state stabilite. Pertanto, usare cautela quanto si utilizza Cholestagel in pazienti affetti da questi disturbi.

Stipsi

Cholestagel può indurre stipsi o peggiorare una stipsi preesistente. Il rischio di stipsi va tenuto in considerazione particolarmente nel caso di pazienti con coronaropatie e angina pectoris.

Terapia anticoagulante

Monitorare attentamente la terapia anticoagulante nei pazienti che ricevono warfarina o agenti simili, in quanto i sequestranti degli acidi biliari, come il Cholestagel, hanno mostrato di ridurre l'assorbimento della vitamina K, interferendo con l'effetto anticoagulante di warfarina (consultare anche il paragrafo 4.5).

Contraccettivi orali

Cholestagel può avere effetti sulla biodisponibilità della pillola contraccettiva orale, se somministrati contemporaneamente. Al fine di ridurre al minimo il rischio di interazioni, è importante assicurarsi che Cholestagel venga somministrato almeno 4 ore dopo la pillola contraccettiva orale (consultare anche il paragrafo 4.5).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

In generale

Cholestagel può influenzare la biodisponibilità di altri medicinali. Pertanto, quando non è possibile escludere un'interazione con un medicinale concomitante per il quale variazioni anche lievi del livello terapeutico potrebbero rivestire importanza clinica, Cholestagel deve essere somministrato almeno 4 ore prima o almeno 4 ore dopo il farmaco concomitante, al fine di minimizzare il rischio di assorbimento ridotto del farmaco concomitante. In caso di farmaci concomitanti che richiedano una somministrazione mediante dosi ripartite, va ricordato che la dose richiesta di Cholestagel può essere assunta una volta al giorno.

Quando si somministrano medicinali per i quali alterazioni dei livelli ematici potrebbero provocare un effetto clinico significativo sulla sicurezza o l'efficacia, il medico deve considerare la possibilità di monitorare i livelli o gli effetti serici.

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

In studi di interazione su volontari sani Cholestagel non ha evidenziato effetti sulla biodisponibilità di digossina, metoprololo, chinidina, acido valproico e warfarina. Cholestagel provoca una diminuzione della C_{max} e dell'AUC di verapamil a rilascio prolungato, rispettivamente di circa il 31% e l'11%. Dato che esiste un grado elevato di variabilità nella biodisponibilità di verapamil, la rilevanza clinica di questo risultato non è chiara.

La co-somministrazione di colesevelam e olmesartan diminuisce l'esposizione di olmesartan. Olmesartan deve essere somministrato almeno 4 ore prima di colesevelam.

Sono stati riportati rarissimi casi di livelli ridotti di fenitoina in pazienti ai quali Cholestagel è stato somministrato con la fenitoina.

Terapia anticoagulante

E' necessario monitorare attentamente la terapia anticoagulante nei pazienti che ricevono warfarina o agenti simili, in quanto i sequestranti degli acidi biliari, quali Cholestagel, hanno mostrato di ridurre l'assorbimento della vitamina K, interferendo con l'effetto anticoagulante di warfarina. Non sono stati effettuati studi clinici specifici di interazione tra colesevelam e la vitamina K.

Levotiroxina

In uno studio di interazione su volontari sani, Cholestagel ha ridotto i valori di AUC e C_{max} di levotiroxina se somministrato in concomitanza o dopo 1 ora. Non è stata osservata alcuna interazione in caso di somministrazione di Cholestagel almeno quattro ore dopo la levotiroxina.

Pillola contraccettiva orale

In uno studio di interazione su volontari sani, Cholestagel ha ridotto il valore di C_{max} del noretindrone e i valori di AUC e C_{max} dell'etinilestradiolo se somministrato in concomitanza con la pillola contraccettiva orale. Tale interazione è stata osservata anche in caso di somministrazione di Cholestagel un'ora dopo la pillola contraccettiva orale. Tuttavia, non sono state osservate interazioni in caso di somministrazione di Cholestagel quattro ore dopo la pillola contraccettiva orale.

Ciclosporina

In uno studio di interazione su volontari sani, la co-somministrazione di Cholestagel e ciclosporina ha ridotto significativamente i valori di AUC_{0-inf} e C_{max} della ciclosporina rispettivamente del 34% e del 44%. Pertanto, si consiglia di monitorare attentamente le concentrazioni di ciclosporina nel sangue (vedere anche paragrafo 4.4). Inoltre, in linea teorica Cholestagel deve essere somministrato almeno 4 ore dopo la ciclosporina, al fine di minimizzare ulteriormente i rischi associati alla somministrazione concomitante di ciclosporina e Cholestagel. In aggiunta, Cholestagel deve essere sempre somministrato negli stessi orari, dato che l'orario di assunzione di Cholestagel e ciclosporina potrebbe influire teoricamente sul grado di ridotta biodisponibilità della ciclosporina.

Statine

Nell'ambito di studi clinici, quando Cholestagel veniva somministrato in associazione con statine si osservava l'effetto addizionale previsto nella diminuzione del livello di C-LDL, mentre non sono stati osservati effetti inattesi. Durante uno studio di interazione, Cholestagel non ha mostrato alcun effetto sulla biodisponibilità della lovastatina.

Agenti antidiabetici

La co-somministrazione di colesevelam e di metformina compresse a rilascio prolungato (ER) aumenta l'esposizione di metformina. I pazienti che ricevono contemporaneamente metformina ER e colesevelam devono essere monitorati per la risposta clinica, come è prassi per l'uso di farmaci antidiabetici.

Colesevelam lega la glimepiride e riduce l'assorbimento di glimepiride nel tratto gastrointestinale. Nessuna interazione è stata osservata quando glimepiride è stata assunta almeno 4 ore prima di colesevelam. Pertanto glimepiride deve essere somministrata almeno 4 ore prima di colesevelam.

La co-somministrazione di colesevelam e glipizide diminuisce l'esposizione di glipizide. Glipizide deve essere somministrata almeno 4 ore prima di colesevelam.

La cosomministrazione di Cholestagel e gliburide (chiamato anche glibenclamide) ha causato una diminuzione dei valori di AUC_{0-inf} e C_{max} della gliburide rispettivamente del 32% e 47%. Non è stata osservata alcuna interazione in caso di somministrazione di Cholestagel quattro ore dopo la gliburide.

La cosomministrazione di Cholestagel e repaglinide non ha avuto effetti sul valore di AUC e ha causato una riduzione del 19% nel valore di C_{max} della repaglinide, la cui significatività clinica è sconosciuta. Non è stata osservata alcuna interazione in caso di somministrazione di Cholestagel un'ora dopo la repaglinide.

Non è stata osservata alcuna interazione in caso di somministrazione concomitante di Cholestagel e pioglitazone in volontari sani.

Acido ursodesossicolico

Cholestagel si lega prevalentemente agli acidi biliari idrofobi. In uno studio clinico Cholestagel non è risultato influenzare l'escrezione fecale di acido ursodesossicolico endogeno (idrofilo). Tuttavia non sono stati condotti studi formali di interazione di Cholestagel con l'acido ursodesossicolico. Come osservato in generale, quando non è possibile escludere un'interazione con un farmaco concomitante, Cholestagel deve essere somministrato almeno quattro ore prima o almeno quattro ore dopo il farmaco concomitante per minimizzarne il rischio di un assorbimento ridotto del farmaco concomitante. Si

deve prendere in considerazione il monitoraggio degli effetti clinici del trattamento con acido ursodesossicolico.

Altre forme di interazione

Studi clinici fino a un anno indicano che Cholestagel non provoca nessuna riduzione clinicamente rilevante nell'assorbimento delle vitamine A, D, E o K. Tuttavia, è consigliabile usare cautela nel trattamento di pazienti con sensibilità alla vitamina K o con carenza di vitamine liposolubili, come per esempio pazienti con malassorbimento. In questi pazienti è consigliabile monitorare i livelli di vitamina A, D ed E e valutare il livello della vitamina K misurando i parametri di coagulazione. Se necessario, prescrivere integratori vitaminici.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

Non sono disponibili dati clinici sull'uso di Cholestagel in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Allattamento

La sicurezza di Cholestagel in donne che allattano non è stata determinata. È necessario essere prudenti nel prescrivere il medicinale a donne che allattano.

Fertilità

Non ci sono dati disponibili relativamente agli effetti di Cholestagel sulla fertilità nell'uomo. Uno studio condotto sui ratti non ha rilevato tra i gruppi alcuna differenza nei parametri riproduttivi che potrebbero implicare effetti sulla riproduzione attribuibili al colesevelam.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Cholestagel non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse che si verificano con maggior frequenza sono flatulenza e stipsi, riportate all'interno dei disordini gastrointestinali nella classificazione per organi e sistemi.

Lista delle reazioni avverse

In studi clinici controllati su circa 1.400 pazienti e durante l'uso successivo alla commercializzazione, le seguenti reazioni avverse sono state riportate nei pazienti ai quali è stato somministrato Cholestagel.

La frequenza di segnalazione viene classificata come molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, a $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, a $< 1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, a $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (non può essere valutata in base ai dati disponibili).

Patologie del sistema nervoso
<i>Comune:</i> cefalea
Patologie gastrointestinali
<i>Molto comune:</i> flatulenza*, stipsi*
<i>Comune:</i> vomito, diarrea*, dispepsia*, dolore addominale, feci anormali, nausea, distensione dell'addome
<i>Non comune:</i> disfagia
<i>Molto raro:</i> pancreatite
<i>Non nota:</i> Ostruzione intestinale*,**

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo
<i>Non comune:</i> mialgia
Esami diagnostici
<i>Comune:</i> aumento dei trigliceridi sierici
<i>Non comune:</i> aumento delle transaminasi sieriche

*vedere il paragrafo sotto per ulteriori informazioni

** reazioni avverse da esperienza post-marketing

Descrizione degli eventi avversi selezionati

L'incidenza di fondo della flatulenza e della diarrea è stata maggiore nei pazienti che hanno ricevuto il placebo all'interno degli stessi studi clinici controllati. Solo per la stipsi e la dispepsia si è evidenziata una percentuale superiore in chi ha ricevuto Cholestagel rispetto al placebo.

L'incidenza di ostruzione intestinale potrebbe aumentare tra i pazienti con anamnesi di ostruzione o di rimozione intestinale.

L'associazione di Cholestagel con statine e di Cholestagel con ezetimibe era ben tollerata e le reazioni avverse osservate erano coerenti con il profilo di sicurezza noto delle statine o di ezetimibe in monoterapia.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Dal momento che Cholestagel non viene assorbito, il rischio di tossicità sistemica è basso. Potrebbero verificarsi sintomi gastrointestinali. Dosi superiori alla dose massima raccomandata (4,5 g/die (7 compresse)) non sono state esaminate.

Tuttavia, in caso si verifichi sovradosaggio, il pericolo principale è costituito dalla possibile occlusione del tratto intestinale. Il trattamento dipende dalla localizzazione di tale possibile occlusione, dal grado dell'occlusione e dalla presenza o meno di normale motilità intestinale.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: sostanze modificatrici dei lipidi, sequestranti degli acidi biliari, codice ATC: C10AC04

Meccanismo di azione

Il meccanismo d'azione che determina l'attività di colesevelam, il principio attivo in Cholestagel, è stato esaminato in vari studi *in vitro* e *in vivo*. Questi studi hanno dimostrato che colesevelam lega gli acidi biliari compreso l'acido glicocolico, l'acido biliare più abbondante nell'uomo. Il colesterolo è l'unico precursore degli acidi biliari. Durante la normale digestione gli acidi biliari sono secreti nell'intestino. Una porzione elevata degli acidi biliari viene quindi assorbita dal tratto intestinale e inviata nuovamente al fegato attraverso la circolazione enteroepatica.

Colesevelam è un polimero non assorbito in grado di ridurre il livello dei lipidi, che lega gli acidi biliari nell'intestino impedendo in questo modo il loro riassorbimento. Il meccanismo secondo il quale i sequestranti degli acidi biliari riducono il C-LDL è stato stabilito precedentemente come segue: non appena si verifica una deplezione degli acidi biliari, l'up-regulation dell'enzima epatico colesterolo 7-

α -idrossilasi determina un aumento della conversione di colesterolo ad acidi biliari. Questo provoca un aumento della domanda di colesterolo nelle cellule epatiche, con il doppio effetto di stimolare la trascrizione e l'attività dell'enzima coinvolto nella biosintesi del colesterolo, l'idrossimetil glutaril coenzima A (HMG-CoA) reduttasi, e allo stesso tempo di aumentare il numero dei recettori epatici per le lipoproteine a bassa densità. Si può verificare un aumento concomitante della sintesi di lipoproteine a bassissima densità. Questi effetti compensatori provocano un aumento della clearance del C-LDL dal sangue, con conseguente diminuzione dei livelli sierici di C-LDL.

In uno studio di 6 mesi sulla risposta alla dose in pazienti con ipercolesterolemia primaria riceventi 3,8 o 4,5 g di Cholestagel al giorno è stata osservata una diminuzione nei livelli di C-LDL compresa tra il 15 e il 18%, diminuzione rilevabile entro 2 settimane dalla somministrazione. Inoltre, il C-Totale diminuiva di un valore compreso tra il 7 e il 10%, il C-HDL aumentava del 3% e i trigliceridi aumentavano del 9-10%. L'Apo-B diminuiva del 12%. A confronto, nei pazienti che ricevevano placebo, il C-LDL, il C-Totale, il C-HDL e l'Apo-B non variavano, mentre i trigliceridi aumentavano del 5%. Studi che esaminavano la somministrazione di Cholestagel in monodose a colazione, in monodose a cena o in dosi ripartite tra colazione e cena non hanno mostrato differenze significative nella riduzione del C-LDL per i diversi schemi di dosaggio. Tuttavia, in uno studio i trigliceridi tendevano ad aumentare maggiormente quando Cholestagel veniva somministrato in monodose a colazione.

In uno studio di 6 settimane, 129 pazienti con iperlipidemia mista sono stati randomizzati ad un trattamento con 160 mg di fenofibrato più 3,8 g di Cholestagel o con il solo fenofibrato. Nel gruppo fenofibrato più Cholestagel (64 pazienti) è stata osservata una riduzione del 10% nei livelli di C-LDL rispetto a un incremento del 2% nel gruppo del solo fenofibrato (65 pazienti). Sono state osservate riduzioni anche nei livelli di C-non-HDL, C-Totale e Apo-B. Si è osservato un limitato e non significativo incremento del 5% nei trigliceridi. Gli effetti dell'associazione di fenofibrato e Cholestagel sul rischio di miopatia o epatotossicità non sono noti.

Studi multicentrici, randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo su 487 pazienti hanno dimostrato un effetto di riduzione addizionale del C-LDL compreso tra l'8 e il 16% quando dosi comprese tra 2,3 e 3,8 g di Cholestagel e una statina (atorvastatina, lovastatina o simvastatina) erano somministrate in concomitanza.

In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllati verso placebo su 86 pazienti affetti da ipercolesterolemia primaria è stato valutato l'effetto di 3,8 g di Cholestagel più 10 mg di ezetimibe rispetto a 10 mg di ezetimibe in monoterapia sui livelli di C-LDL, per un periodo di trattamento di 6 settimane.

La combinazione di 10 mg di ezetimibe alla terapia con 3,8 g di Cholestagel al giorno, senza statine, ha provocato un effetto combinato significativo di diminuzione dei livelli di C-LDL pari a 32%. Ciò dimostra un effetto aggiuntivo di diminuzione dei livelli di C-LDL pari a 11% con Cholestagel ed ezetimibe rispetto a ezetimibe in monoterapia.

In uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco, controllati verso placebo su 86 pazienti affetti da ipercolesterolemia familiare è stata valutata l'aggiunta di 3,8 g di Cholestagel al giorno alla terapia massima tollerata con statina ed ezetimibe. In totale, l'85% dei pazienti riceveva atorvastatina (dei quali il 50% riceveva una dose da 80 mg) oppure rosuvastatina (dei quali il 72% riceveva una dose da 40 mg). Cholestagel ha provocato una riduzione statisticamente significativa del C-LDL pari a 11% e 11% dopo 6 e 12 settimane, rispetto ad un aumento pari a 7% e 1% nel gruppo che riceveva placebo. I livelli di baseline medi erano rispettivamente 3,75 mmol/l e 3,86 mmol/l. Nel gruppo Cholestagel, l'aumento dei trigliceridi era pari a 19% e 13% dopo 6 e 12 settimane, rispetto ad un aumento pari a 6% e 13% nel gruppo che riceveva placebo, ma l'aumento non mostrava differenze significative. Anche i livelli di C-HDL e hsCRP non mostravano differenze significative rispetto al placebo dopo 12 settimane.

Popolazione pediatrica

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, in uno studio multicentrico, randomizzato, in doppio cieco e controllato verso placebo della durata di 8 settimane sono state valutate la sicurezza e l'efficacia di 1,9 o 3,8 g/die di Cholestagel su 194 ragazzi e ragazze post menarca, di età compresa fra 10 e 17 anni, con ipercolesterolemia familiare eterozigote, che ricevevano una dose stabile di statine (47 pazienti, 24%) oppure non esposti a terapia ipocolesterolemizzante in precedenza (147 pazienti, 76%). Per tutti i pazienti, Cholestagel ha provocato una riduzione statisticamente significativa del C-LDL pari a 11% con il dosaggio di 3,8 g/die e 4% con il dosaggio di 1,9 g/die, rispetto ad un aumento pari a 3% nel gruppo che riceveva placebo. Per i pazienti non esposti alle statine in precedenza, Cholestagel in monoterapia ha provocato una riduzione statisticamente significativa del C-LDL pari a 12% con il dosaggio di 3,8 g/die e 7% con il dosaggio di 1,9 g/die, rispetto ad una riduzione pari a 1% nel gruppo che riceveva placebo (vedere paragrafo 4.2). Non sono stati osservati effetti significativi per quanto riguarda crescita, maturazione sessuale, livelli di vitamine liposolubili o fattori della coagulazione. Il profilo delle reazioni avverse per Cholestagel era paragonabile a quello osservato con il placebo.

Cholestagel non è stato confrontato direttamente con altri sequestranti degli acidi biliari in studi clinici.

Al momento non sono stati effettuati studi per dimostrare direttamente se il trattamento con Cholestagel, da solo o in associazione, abbia un qualche effetto su morbilità e mortalità cardiovascolari.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Cholestagel non è assorbito dal tratto gastrointestinale.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli studi preclinici sono stati osservati effetti soltanto ad esposizioni considerate sufficientemente in eccesso alla massima esposizione nell'uomo, indicando una scarsa rilevanza clinica.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

Cellulosa (E460), microcristallina
Silice, colloidale anidra
Magnesio stearato
Acqua depurata

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)
Monogliceridi diacetilati

Inchiostro di stampa:

Ossido di ferro nero (E172)
Ipromellosa (E464)
Propilenglicole

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

2 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconi di polietilene ad alta densità con tappo in polipropilene con imballaggio esterno.

Dimensioni delle confezioni: 24 compresse (1 X 24)
100 compresse (2 X 50)
180 compresse (1 X 180)

Flaconi di polietilene ad alta densità con tappo in polipropilene senza imballaggio esterno.

Dimensioni delle confezioni: 180 compresse (1 X 180)

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/268/001-004

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 10 Marzo 2004

Data del rinnovo più recente: 30 Marzo 2009

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu/>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del(dei) produttore(i) responsabile(i) del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve fornire gli PSUR per questo medicinale conformemente ai requisiti definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento del RMP

Un RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Quando le date per la presentazione di un rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR) e l'aggiornamento del RMP coincidono, essi possono essere presentati allo stesso tempo.

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO E SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO

**CARTONE ESTERNO ED ETICHETTA DEL FLACONE (24,100 e 180 COMPRESSE) CON CARTONE
ETICHETTA DEL FLACONE (180 COMPRESSE) SENZA CARTONE**

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Cholestagel 625 mg compresse rivestite con film
Colesevelam

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene 625 mg di colesevelam (come cloridrato).

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

24 compresse rivestite con film.
100 compresse rivestite con film.
180 compresse rivestite con film.

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Uso orale.
Le compresse vanno assunte con del liquido e durante i pasti.
Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/03/268/001	24 compresse
EU/1/03/268/002	100 compresse
EU/1/03/268/003	180 compresse con cartone
EU/1/03/268/004	180 compresse senza cartone

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Cholestagel
625 mg

17. IDENTIFICATIVO UNIVOCO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso

18. IDENTIFICATIVO UNIVOCO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

Cholestagel 625 mg compresse rivestite con film Colesevelam

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Cholestagel e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Cholestagel
3. Come prendere Cholestagel
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Cholestagel
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Cholestagel e a cosa serve

Cholestagel contiene il principio attivo colesevelam (come cloridrato). L'assunzione di Cholestagel aiuta a diminuire il livello di colesterolo nel sangue. Il medico deve prescrivere Cholestagel solo se la dieta con pochi grassi e colesterolo non ha, da sola, mostrato risultati soddisfacenti.

Cholestagel agisce nel sistema intestinale legandosi agli acidi biliari prodotti dal fegato e trasportandoli all'esterno del corpo attraverso le feci. Questo impedisce al corpo di riciclare gli acidi biliari dall'intestino secondo il processo naturale. In mancanza del processo di riciclaggio, il fegato deve produrre nuovi acidi biliari. Per fare ciò il fegato utilizza il colesterolo presente nel sangue, diminuendo conseguentemente il livello di colesterolo nel suo sangue.

Cholestagel viene prescritto nel trattamento di una condizione nota come ipercolesterolemia primaria (livello elevato di colesterolo nel sangue) negli adulti.

- Cholestagel può essere prescritto da solo in aggiunta ad una dieta povera di grassi e colesterolo qualora il trattamento con una statina (una classe di medicinali in grado di abbassare il livello di colesterolo che agisce nel fegato) sia inappropriato o non ben tollerato.
- Cholestagel può essere usato con insieme ad una statina e ad una dieta povera di grassi e colesterolo qualora la sola statina non tenga sufficientemente sotto controllo i pazienti.
- Cholestagel può anche essere utilizzato con insieme a ezetimibe (un farmaco in grado di abbassare il livello di colesterolo che agisce riducendo l'assorbimento di colesterolo da parte dell'intestino), con o senza una statina.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Cholestagel

Non prenda Cholestagel:

- se è allergico al colesevelam o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se ha un'occlusione intestinale o dei dotti biliari (i condotti che trasportano la bile)

Se le viene prescritto Cholestagel assieme ad un qualsiasi altro farmaco, prima di iniziare a prendere il medicinale deve leggere anche il foglio illustrativo di quel particolare farmaco.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Cholestagel

- se i suoi livelli di trigliceridi (un grasso nel sangue) sono superiori a 3,4 mmol/L
- se ha delle difficoltà a deglutire o è affetto da gravi disturbi allo stomaco o intestinali
- se soffre di stipsi, dato che Cholestagel può indurre o peggiorare tale condizione. Ciò è particolarmente importante per i pazienti affetti da malattia cardiaca coronarica e angina pectoris.

Se ritiene che una di queste circostanze sia pertinente nel suo caso, informi il medico o il farmacista prima di prendere Cholestagel.

Prima di iniziare la terapia con Cholestagel il medico dovrà assicurarsi che alcune condizioni non contribuiscano all'innalzamento dei suoi livelli di colesterolo. Queste condizioni possono includere diabete mal controllato, ipotiroidismo non trattato (bassi livelli di ormone tiroideo per il quale non le è stato ancora prescritto alcun trattamento), presenza di proteine nelle urine (sindrome nefrosica), livelli proteici nel sangue alterati (disproteinemie) e blocco del trasporto della bile alla cistifellea (patologie epatiche occlusive).

Bambini e adolescenti

La sicurezza e l'efficacia nei bambini (al di sotto di 18 anni) non sono state studiate. Pertanto, l'uso di Cholestagel non è raccomandato in questa popolazione.

Altri medicinali e Cholestagel

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Se il medico sospetta che Cholestagel possa avere un effetto sull'assorbimento dell'altro medicinale, potrebbe consigliarle di assumere Cholestagel almeno 4 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione dell'altro medicinale. Se deve assumere altri medicinali più volte al giorno, ricordi che le compresse di Cholestagel possono essere assunte una volta al giorno.

Cholestagel può influire sull'effetto dei medicinali nelle terapie seguenti:

- Terapia anticoagulante (medicinali come warfarina, usati per fluidificare il sangue). Se sta assumendo una terapia anticoagulante, consulti il medico curante per monitorare attentamente i livelli di anticoagulazione, poiché Cholestagel può interferire sull'assorbimento della vitamina K e di conseguenza interferire con l'attività della warfarina
- Terapia sostitutiva tiroidea (medicinali come la tiroxina o la levotiroxina, usati per trattare bassi livelli di ormoni tiroidei)
- Contraccettivi orali (medicinali che prevengono la gravidanza)
E' importante assumere Cholestagel almeno 4 ore dopo l'assunzione del contraccettivo orale per evitare di compromettere l'efficacia del contraccettivo.
- Verapamil o olmesartan (medicinali usati per trattare l'ipertensione). E' importante assumere olmesartan almeno 4 ore prima di prendere Cholestagel.
- Farmaci antidiabetici (medicinali utilizzati per il trattamento del diabete, come metformina compresse a rilascio prolungato, glimepiride, glipizide, pioglitazone, repaglinide o gliburide). Se sta assumendo farmaci per il diabete, deve consultare il medico in modo da poter essere attentamente monitorato. E' importante assumere glimepiride e glipizide almeno 4 ore prima di prendere Cholestagel.
- Medicinali antiepilettici (medicinali come la fenitoina utilizzati per trattare l'epilessia)
- Ciclosporina (un medicinale utilizzato per ridurre l'attività del sistema immunitario)
- Acido ursodesossicolico (un medicinale utilizzato per dissolvere i calcoli biliari o trattare specifiche epatopatie croniche)

Se lei sta per prendere Cholestagel e uno di questi medicinali, il medico potrebbe decidere di eseguire alcuni test per assicurarsi che Cholestagel non interferisca con tali medicinali.

Inoltre, se è affetto da qualsiasi condizione che possa causare una carenza di vitamine A, D, E o K, il medico potrebbe decidere di controllare periodicamente i suoi livelli di vitamine durante il trattamento con Cholestagel. Se necessario, il medico potrebbe consigliare di assumere supplementi vitaminici.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza o se sta allattando con latte materno, se sospetta una gravidanza o sta pianificando di avere un bambino chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

Se le viene prescritto Cholestagel insieme a una statina è importante che informi il medico se è in stato di gravidanza o se sta programmando una gravidanza, in quanto le statine sono da evitare durante la gravidanza; consulti il foglio illustrativo di quella particolare statina.

Informi il medico se sta allattando con latte materno. Il medico potrebbe interrompere l'uso del medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

L'assunzione di compresse di Cholestagel non ha effetto sulla sua capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari.

3. Come prendere Cholestagel

Prima di iniziare la terapia con Cholestagel, le deve essere consigliato di seguire una dieta per ridurre il colesterolo e lei deve continuare questa dieta durante il trattamento.

Prenda Cholestagel seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Come descritto nel paragrafo 2, in caso assuma Cholestagel insieme a un altro medicinale, è possibile che il medico le suggerisca di assumere Cholestagel almeno 4 ore prima o almeno 4 ore dopo l'assunzione dell'altro medicinale.

Se assume un medicinale chiamato Neoral[®] o ciclosporina, si assicuri di prenderlo sempre insieme a Cholestagel, oppure sempre separatamente ad intervalli di tempo stabiliti, con modalità regolare nel corso della giornata.

Deve prendere le compresse di Cholestagel con cibo e bevande liquide. Le compresse devono essere deglutite intere. Non spezzi, frantumi o mastichi le compresse.

Terapia di associazione

Quando usato in associazione con una statina o con ezetimibe, o con entrambi, la dose raccomandata di Cholestagel è da 4 a 6 compresse al giorno orale per bocca. Il medico può prescrivere di prendere la dose di Cholestagel una o due volte al giorno; in entrambi i casi Cholestagel va preso durante i pasti. Il dosaggio della statina e di ezetimibe deve seguire le istruzioni per quel particolare medicinale. I medicinali possono essere assunti concomitanza nello stesso momento o in tempi diversi, secondo le prescrizioni del medico.

Monoterapia

La dose raccomandata di Cholestagel è 3 compresse due volte al giorno prese durante i pasti o 6 compresse al giorno durante un pasto. Il medico potrebbe aumentare la dose a 7 compresse al giorno.

Se prende più Cholestagel di quanto deve

Contatti il medico. Possono insorgere stipsi e gonfiore intestinali.

Se dimentica di prendere Cholestagel

Può prendere la sua dose durante un pasto successivo, ma non prenda mai nello stesso giorno un numero di compresse superiore a quello prescritto dal medico per un singolo giorno.

Se interrompe il trattamento con Cholestagel

Il suo colesterolo potrebbe aumentare al livello precedente l'inizio del trattamento.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di Cholestagel, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

I seguenti effetti indesiderati si sono manifestati nei pazienti che hanno assunto Cholestagel:

Molto comune (può interessare più di 1 persona su 10): flatulenza, stipsi.

Comune (può interessare fino a 1 persona su 10): vomito, diarrea, disturbi della digestione, dolore addominale, feci anormali, malessere, distensione dell'addome, cefalea, aumento dei livelli di trigliceridi (grassi) nel sangue.

Non comune (può interessare fino a 1 persona su 100): dolore muscolare, aumento dei livelli degli enzimi epatici nel sangue, difficoltà ad inghiottire.

Molto raro (può interessare fino a 1 persona su 10.000): infiammazione del pancreas.

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili): blocco intestinale (che può aumentare tra i pazienti esperienza con una storia clinica di blocco intestinale o di rimozione (resezione) intestinale).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Cholestagel

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul cartone e sull'etichetta del flacone dopo "Scad."

Tenere il flacone ben chiuso per proteggere il medicinale dall'umidità.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Cholestagel

- Il principio attivo è colesevelam (come cloridrato). Ogni compressa contiene 625 mg di colesevelam.

- Gli altri componenti (eccipienti) sono:

Nucleo della compressa:

Cellulosa microcristallina (E460)

Silice colloidale anidra

Stearato di magnesio

Acqua depurata

Film di rivestimento:

Ipromellosa (E464)

Monogliceridi diacetilati

Inchiostro di stampa:

Ossido di ferro nero (E172)

Ipomellosa (E464)

Propilenglicole

Descrizione dell'aspetto di Cholestagel e contenuto della confezione

Le compresse di Cholestagel sono di colore biancastro, a forma di capsula, rivestite con film e con la dicitura 'C625' impressa su un lato. Le compresse sono confezionate in flaconi di plastica con chiusura a prova di bambino. Le confezioni sono da 24 (1 x 24), 100 (2 x 50) e 180 (1 x 180) compresse. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Germania

Produttore

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti di informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.