

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Cholestagel 625 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletkę zawiera 625 mg kolesewelamu (w postaci chlorowodoru).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane (tabletki)

Tabletki powlekane w kolorze białym, w kształcie kapsułek z jednostronnym nadrukiem „C625”.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Stosowanie produktu leczniczego Cholestagel w skojarzeniu z inhibitorem reduktazy 3-hydroksy-3-metyloglutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) (statyną) jest wskazane w leczeniu uzupełniającym leczenie dietetyczne w celu dodatkowego zmniejszenia stężenia cholesterolu lipoprotein o małej gęstości (LDL-C) u dorosłych pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej hipercholesterolemii, u których monoterapia statyną nie była wystarczająca do skutecznego kontrolowania hipercholesterolemii.

W monoterapii produkt leczniczy Cholestagel jest wskazany łącznie z dietą w celu zmniejszenia zwiększonego stężenia cholesterolu całkowitego i cholesterolu LDL-C u dorosłych pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią, u których statyna jest niewskazana lub źle tolerowana.

Produkt leczniczy Cholestagel może być stosowany w skojarzeniu z ezetymibem, ze statyną lub bez niej, u dorosłych pacjentów z hipercholesterolemią pierwotną, w tym również z hipercholesterolemią rodzinną (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Leczenie skojarzone

Zalecana dawka produktu leczniczego Cholestagel w skojarzeniu ze statyną i ezetymibem lub bez niego, wynosi 4 do 6 tabletek na dobę. Maksymalna zalecana dawka wynosi 6 tabletek na dobę, podawanych następująco: 3 tabletki podawane dwa razy na dobę podczas posiłku lub 6 tabletek podawanych raz na dobę w czasie posiłku. W badaniach klinicznych wykazano, że produkt leczniczy Cholestagel może być stosowany sam lub jednocześnie ze statynami, a także, że produkt leczniczy Cholestagel może być stosowany sam lub jednocześnie z ezetymibem.

Monoterapia

Zalecana dawka początkowa produktu leczniczego Cholestagel to 6 tabletek na dobę, podawanych następująco: 3 tabletki podawane dwa razy na dobę podczas posiłku lub 6 tabletek podawanych raz na dobę podczas posiłku. Maksymalna zalecana dawka wynosi 7 tabletek na dobę.

W celu potwierdzenia korzystnej początkowej i właściwej długotrwałej odpowiedzi na leczenie, należy w trakcie leczenia kontynuować dietę zmniejszającą stężenie cholesterolu oraz okresowo oznaczać stężenie cholesterolu całkowitego, cholesterolu LDL i triglicerydów.

Produkt leczniczy Cholestagel należy podawać co najmniej cztery godziny przed zastosowaniem, innego leku lub cztery godziny po nim, aby zminimalizować ryzyko zmniejszonego wchłaniania jednocześnie stosowanego innego leku, w przypadku którego niewielkie zmiany stężenia terapeutycznego mogą mieć znaczenie kliniczne, lub jeśli nie ma danych klinicznych dotyczących stosowania tego produktu leczniczego w skojarzeniu z innym lekiem (patrz punkt 4.5).

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności modyfikowania dawki produktu leczniczego Cholestagel u osób w podeszłym wieku.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania u dzieci w wieku od 0 do 17 lat nie zostały jeszcze udowodnione.

Aktualne dane przedstawiono w punkcie 5.1, ale nie ma zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Tabletki produktu leczniczego Cholestagel należy zażywać doustnie z posiłkiem, popijając płynem. Tabletki należy połykać w całości, nie należy ich łamać, rozkruszać lub rozgryzać.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1
- Niedrożność jelit lub dróg żółciowych

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wtórne przyczyny hipercholesterolemii

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Cholestagel należy wykluczyć wtórne przyczyny hipercholesterolemii (tzn. źle kontrolowaną cukrzycę, niedoczynność tarczycy, zespół nerczycowy, dysproteinemie, niedrożność dróg żółciowych), które powinny być zdiagnozowane i odpowiednio leczone.

Interakcje z cyklosporyną

Pacjenci leczeni cyklosporyną, którzy rozpoczynają lub kończą stosowanie produktu leczniczego Cholestagel oraz pacjenci leczeni produktem leczniczym Cholestagel, którzy powinni rozpocząć stosowanie cyklosporyny: Cholestagel zmniejsza biodostępność cyklosporyny (patrz również punkt 4.5). U pacjentów przyjmujących Cholestagel, którzy rozpoczynają leczenie cyklosporyną, należy w typowy sposób monitorować stężenie cyklosporyny we krwi i modyfikować jej dawkowanie. U pacjentów leczonych cyklosporyną, którzy rozpoczynają przyjmowanie produktu leczniczego Cholestagel, należy oznaczyć stężenie cyklosporyny we krwi przed rozpoczęciem leczenia skojarzonego, a natychmiast po rozpoczęciu leczenia je monitorować i odpowiednio modyfikować dawkowanie cyklosporyny. Należy pamiętać, że odstawienie produktu leczniczego Cholestagel może spowodować zwiększenie stężenia cyklosporyny we krwi. Zatem u pacjentów, którzy jednocześnie przyjmują cyklosporynę i Cholestagel, przed zakończeniem i po zakończeniu stosowania produktu leczniczego Cholestagel należy monitorować stężenia we krwi i odpowiednio modyfikować dawkowanie cyklosporyny.

Wpływ na stężenie triglicerydów

Należy zachować ostrożność w czasie leczenia pacjentów, u których stężenie triglicerydów we krwi wynosi powyżej 3,4 mmol/l, ponieważ produkt leczniczy Cholestagel wykazuje działanie zwiększające stężenie triglicerydów.

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu u pacjentów, u których stężenie triglicerydów we krwi wynosi powyżej 3,4 mmol/l, ponieważ pacjenci ci zostali wyłączeni z badań klinicznych.

Nie określono również bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Cholestagel u pacjentów z dysfagią, zaburzeniami przełykania, silnymi zaburzeniami perystaltyki, zapaleniem jelit, niewydolnością wątroby lub po poważniejszym zabiegu chirurgicznym przewodu pokarmowego. W związku z tym należy zachować ostrożność w czasie stosowania produktu leczniczego Cholestagel u pacjentów z tymi schorzeniami.

Zaparcia

Produkt leczniczy Cholestagel może wywoływać zaparcie, lub je zaostrzać. Ryzyko zaparcia należy rozważyć w szczególności u pacjentów z chorobą wieńcową i dławicą piersiową.

Leczenie przeciwzakrzepowe

Należy monitorować leczenie przeciwzakrzepowe u pacjentów otrzymujących warfarynę lub podobne leki, ponieważ wykazano, że sekwestranty kwasu żółciowego, takie jak Cholestagel, zmniejszają wchłanianie witaminy K, a zatem zaburzają działanie przeciwzakrzepowe warfaryny (patrz również punkt 4.5).

Doustne środki antykoncepcyjne

Produkt leczniczy Cholestagel może wpływać na biodostępność jednocześnie podawanego doustnego środka antykoncepcyjnego. Dla zminimalizowania ryzyka jakiegokolwiek interakcji należy zapewnić, aby produkt leczniczy Cholestagel był podawany co najmniej 4 godziny po zażyciu doustnego środka antykoncepcyjnego (patrz pkt 4.5).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Informacje ogólne

Cholestagel może wpływać na biodostępność innych produktów leczniczych. Zatem jeśli nie można wykluczyć interakcji z innym przyjmowanym jednocześnie produktem leczniczym, w przypadku którego niewielkie zmiany stężenia terapeutycznego mogą mieć znaczenie kliniczne, produkt leczniczy Cholestagel należy podawać co najmniej cztery godziny przed zastosowaniem innego leku lub cztery godziny po nim. Zminimalizuje to ryzyko zmniejszenia wchłaniania jednocześnie stosowanego innego leku. W przypadku jednoczesnego stosowania innego leku w podzielonych dawkach należy pamiętać, że wymaganą dawkę produktu leczniczego Cholestagel można przyjmować raz na dobę.

Przy stosowaniu leków, których zmiany stężeń we krwi mogłyby mieć klinicznie istotny wpływ na bezpieczeństwo ich stosowania i skuteczność, lekarz powinien rozważyć możliwość monitorowania ich stężenia w surowicy krwi lub obserwację objawów.

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

W badaniach interakcji z innymi lekami produkt leczniczy Cholestagel u zdrowych ochotników nie wpływał na biodostępność digoksyny, metoprololu, chinidyny, kwasu walproinowego i warfaryny. Produkt leczniczy Cholestagel zmniejszał wartości C_{max} oraz AUC w przypadku werapamilu o przedłużonym uwalnianiu odpowiednio o około 31% i 11%. Z uwagi na wysoki stopień zmienności biodostępności werapamilu, znaczenie kliniczne powyższej obserwacji jest niejasne.

Jednoczesne podawanie kolesewelamu i olmesartanu zmniejsza ekspozycję na olmesartan. Olmesartan należy podawać co najmniej 4 godziny przed zastosowaniem kolesewelamu.

U pacjentów stosujących produkt leczniczy Cholestagel w skojarzeniu z fenytoiną, w bardzo rzadkich przypadkach opisywano zmniejszenie stężenia fenytoiny.

Leczenie przeciwzakrzepowe

U pacjentów otrzymujących warfarynę lub podobne leki, należy starannie monitorować leczenie przeciwzakrzepowe, ponieważ wykazano, że sekwestranty kwasu żółciowego, takie jak produkt leczniczy Cholestagel, zmniejszają wchłanianie witaminy K, a zatem zaburzają działanie

przeciwwkrzepowe warfaryny. Nie przeprowadzono odrębnych badań klinicznych dotyczących interakcji kolesewelamu z witaminą K.

Lewotyroksyna

W przypadku stosowania lewotyroksyny równocześnie lub w ciągu jednej godziny od podania produktu leczniczego Cholestagel, w badaniach interakcji u zdrowych ochotników stwierdzono zmniejszone pole pod krzywą (AUC) oraz zmniejszone stężenia maksymalne (C_{\max}) lewotyroksyny.

Interakcji nie obserwowano, gdy produkt leczniczy Cholestagel był podawany po co najmniej 4 godzinach od zastosowania lewotyroksyny.

Doustne środki antykoncepcyjne

W przypadku równoczesnego stosowania doustnych środków antykoncepcyjnych i produktu leczniczego Cholestagel w badaniu interakcji na zdrowych ochotniczkach stwierdzono zmniejszenie C_{\max} noretynodronu oraz AUC i C_{\max} etynyloestradolu. Tę interakcję zaobserwowano również po podaniu produktu leczniczego Cholestagel po 1 godzinie od zastosowania doustnego środka antykoncepcyjnego. Jednak nie stwierdzono interakcji po podaniu produktu leczniczego Cholestagel po 4 godzinach od zastosowania doustnego środka antykoncepcyjnego.

Cyklosporyna

W badaniu interakcji u zdrowych ochotników stwierdzono, że jednoczesne podawanie produktu leczniczego Cholestagel i cyklosporyny powodowało istotne zmniejszenie $AUC_{0-\infty}$ i C_{\max} cyklosporyny o 34% i 44% odpowiednio. Zatem zaleca się ściśle monitorowanie stężenia cyklosporyny we krwi (patrz również punkt 4.4). Poza tym z rozważań teoretycznych wynika, że zagrożenie związane z jednoczesnym podawaniem obu leków można zmniejszyć podając Cholestagel co najmniej 4 godziny po podaniu cyklosporyny. Ponadto produkt leczniczy Cholestagel należy zawsze podawać dokładnie o tej samej porze, ponieważ godzina zażycia produktu leczniczego Cholestagel i cyklosporyny może teoretycznie wpływać na stopień zmniejszenia biodostępności cyklosporyny.

Statyny

W badaniach klinicznych przy jednoczesnym stosowaniu produktu leczniczego Cholestagel ze statynami zaobserwowano spodziewane skumulowane zmniejszenie stężenia cholesterolu frakcji LDL-C. Nie zaobserwowano żadnych nieoczekiwanych objawów. W badaniach interakcji, produkt leczniczy Cholestagel nie miał wpływu na biodostępność lowastatyny.

Leki przeciwcukrzycowe

Jednoczesne stosowanie kolesewelamu i metforminy w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu zwiększa ekspozycję na metforminę. U pacjentów stosujących jednocześnie metforminę w tabletkach o przedłużonym uwalnianiu i kolesewelam, należy monitorować odpowiedź na leczenie, tak jak w przypadku stosowania wszystkich leków przeciwcukrzycowych.

Kolesewelam wiąże glimepiryd i zmniejsza jego wchłanianie z przewodu pokarmowego. Nie obserwowano żadnych interakcji, gdy glimepiryd był podawany co najmniej 4 godziny przed przyjęciem kolesewelamu. W związku z tym, glimepiryd należy podawać co najmniej 4 godziny przed zastosowaniem kolesewelamu.

Jednoczesne stosowanie kolesewelamu i glipizydu zmniejsza ekspozycję na glipizyd. Glipizyd należy podawać co najmniej 4 godziny przed zastosowaniem kolesewelamu.

W przypadku skojarzonego stosowania produktu leczniczego Cholestagel i gliburydu (inna nazwa: glibenklamid) stwierdzono zmniejszenie $AUC_{0-\infty}$ gliburydu o 32% i C_{\max} gliburydu o 47%. Nie obserwowano interakcji po zastosowaniu produktu leczniczego Cholestagel po co najmniej 4 godzinach od podania gliburydu.

Skojarzone stosowanie produktu leczniczego Cholestagel i repaglinidu nie wpływało na AUC i powodowało 19% zmniejszenie C_{\max} repaglinidu, jednak znaczenie kliniczne tego efektu nie jest

znane. Nie obserwowano interakcji po zastosowaniu produktu leczniczego Cholestagel po 1 godzinie od podania repaglinidu.

Nie obserwowano interakcji po podaniu zdrowym ochotnikom produktu leczniczego Cholestagel w skojarzeniu z pioglitazonem.

Kwas ursodeoksycholowy

Produkt leczniczy Cholestagel wiąże głównie hydrofobowe kwasy żółciowe. W badaniach klinicznych produkt leczniczy Cholestagel nie wpływał na wydalanie endogenego (hydrofilowego) kwasu ursodeoksycholowego z kałem. Nie prowadzono jednak oficjalnych badań interakcji z kwasem ursodeoksycholowym. Zgodnie z zaleceniami (patrz powyżej *Informacje ogólne*), jeśli nie można wykluczyć interakcji produktu leczniczego Cholestagel ze stosowanymi jednocześnie innymi lekami, powinien być on podawany co najmniej cztery godziny przed zastosowaniem innego leku lub cztery godziny po nim. Pozwoli to zminimalizować ryzyko zmniejszenia wchłaniania jednocześnie stosowanego innego leku. Należy rozważyć monitorowanie działania klinicznego kwasu ursodeoksycholowego.

Inne rodzaje interakcji

W trakcie trwających 1 rok badań klinicznych produktu leczniczego Cholestagel nie stwierdzono klinicznie istotnego zmniejszenia wchłaniania witamin A, D, E lub K. Należy jednak zachować ostrożność podczas leczenia pacjentów z zaburzeniami wchłaniania witaminy K lub witamin rozpuszczalnych w tłuszczach.

W tej grupie pacjentów zaleca się monitorowanie stężeń witamin A, D i E oraz witaminy K poprzez pomiary parametrów krzepnięcia i w razie potrzeby uzupełnianie ich niedoboru.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak jest danych klinicznych dotyczących stosowania produktu leczniczego Cholestagel u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na przebieg ciąży, rozwój zarodka/płodu, przebieg porodu lub dalszy rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom w ciąży.

Karmienie piersią

Nie ustalono bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Cholestagel u kobiet karmiących piersią. Należy zachować ostrożność w przypadku przepisywania leku kobietom karmiącym piersią.

Płodność

Nie ma danych na temat wpływu produktu leczniczego Cholestagel na płodność ludzi. Badania przeprowadzone na szczurach nie wykazały pomiędzy badanymi grupami różnic parametrów dotyczących rozmnażania, które mogły być przypisywane działaniu kolesewelamu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Cholestagel nie ma wpływu lub wywiera nieistotny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi, obejmującymi układy i narządy były wzdęcia i zaparcia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, w kontrolowanych badaniach klinicznych z udziałem około 1400 pacjentów odnotowano następujące działania niepożądane u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Cholestagel.

Częstość występowania opisuje się w następujących kategoriach: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zaburzenia układu nerwowego
<i>Często: ból głowy</i>
Zaburzenia żołądka i jelit
<i>Bardzo często: wzdęcia*, zaparcia*</i>
<i>Często: wymioty, biegunka*, niestrawność*, ból brzucha, nieprawidłowe stolce, nudności, wzdęcie brzucha</i>
<i>Niezbyt często: utrudnienie połykania</i>
<i>Bardzo rzadko: zapalenie trzustki</i>
<i>Częstość nieznana: Niedrożność jelit*, **</i>
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej
<i>Niezbyt często: bóle mięśni</i>
Badania diagnostyczne
<i>Często: zwiększenie stężenia triglicerydów w surowicy</i>
<i>Niezbyt często: zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy</i>

* patrz poniżej

** działania niepożądane zgłaszane po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu

Opis wybranych działań niepożądanych

W tych samych badaniach klinicznych stwierdzono większą wyjściową częstość występowania wzdęć i biegunek wśród pacjentów otrzymujących placebo. Jedynie zaparcia i niestrawność częściej występowały w grupie leczonej produktem leczniczym Cholestagol niż w grupie otrzymującej placebo.

Przypadki niedrożności jelit mogą wystąpić częściej u pacjentów po usunięciu jelita lub z niedrożnością jelit w wywiadzie.

Produkt leczniczy Cholestagel w skojarzeniu ze statynami oraz w skojarzeniu z ezetymibem był dobrze tolerowany, a obserwowane działania niepożądane były zgodne ze znanym profilem bezpieczeństwa statyn lub ezetymibu podawanych w monoterapii.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane **za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.**

4.9 Przedawkowanie

Ze względu na to, że produkt leczniczy Cholestagel nie jest wchłaniany, ryzyko toksyczności ogólnoustrojowej jest niskie. Możliwe jest wystąpienie objawów żołądkowo-jelitowych. Nie badano dawek przekraczających maksymalną zalecaną dawkę 4,5 g na dobę (7 tabletek).

W razie przedawkowania głównym, potencjalnym niepożądanym działaniem może być niedrożność przewodu pokarmowego. O dalszym leczeniu decydowałoby umiejscowienie i stopień takiej potencjalnej niedrożności oraz prawidłowa perystaltyka lub jej brak.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki modyfikujące stężenie lipidów, wiążące kwasy żółciowe, kod ATC: C10A C 04

Mechanizm działania

Mechanizm działania kolesewelamu, substancji czynnej produktu leczniczego Cholestagel, został ustalony w kilku badaniach *in vitro* i *in vivo*. Badania te wykazały, że kolesewelam wiąże kwasy żółciowe, w tym kwas glikocholowy, ważny kwas żółciowy u ludzi. Cholesterol jest wyłącznym prekursorem kwasów żółciowych. Podczas prawidłowego trawienia kwasy żółciowe wydzielane są w jelitach. Następnie znaczna część kwasów żółciowych wchłania się z przewodu pokarmowego i wraca do wątroby poprzez krążenie jelitowo-wątrobowe.

Kolesewelam to niewchłaniany polimer zmniejszający stężenie lipidów, który wiąże kwasy żółciowe w jelitach, hamując ich reabsorpcję. Mechanizm obniżania stężenia cholesterolu LDL przez sekwestranty kwasu żółciowego został wcześniej określony.

W miarę zmniejszania się ilości kwasów żółciowych, zwiększa się wydzielanie enzymu wątrobowego, cholesterolo-7- α -hydroksylazy - przekształcającego cholesterol w kwasy żółciowe. W wyniku tego zwiększa się zapotrzebowanie na cholesterol w komórkach wątroby, prowadząc do podwójnego efektu zwiększenia transkrypcji i aktywności biosyntetycznego enzymu cholesterolu - reduktazy hydroksymetylo-glutarylo-koenzymu A (HMG-CoA) i zwiększenia liczby wątrobowych receptorów lipoprotein o małej gęstości. Jednocześnie może wystąpić nasilenie syntezy lipoprotein o bardzo małej gęstości. W wyniku kompensacyjnego działania dochodzi do zwiększenia klirensu cholesterolu LDL z krwi i zmniejszenia stężenia cholesterolu LDL.

W 6-miesięcznym badaniu reakcji na dawkę, u pacjentów z pierwotną hipercholesterolemią otrzymujących 3,8 g lub 4,5 g produktu leczniczego Cholestagel na dobę, po 2 tygodniach od rozpoczęcia stosowania zaobserwowano zmniejszenie stężenia cholesterolu LDL o 15% do 18%. Ponadto stężenie całkowitego cholesterolu zmniejszało się o 7% do 10%, a zwiększało stężenie cholesterolu HDL o 3% i stężenie triglicerydów o 9% do 10%. Stężenie apolipoproteiny B (apo-B) spadło o 12%. Dla porównania, u pacjentów otrzymujących placebo, cholesterol LDL, całkowity cholesterol, cholesterol HDL i apolipoproteiny-B pozostawały bez zmian, podczas gdy stężenia triglicerydów zwiększały się o 5%. Badania dotyczące stosowania produktu leczniczego Cholestagel w pojedynczej dawce podczas śniadania, w pojedynczej dawce w czasie obiadu lub w dzielonych dawkach podczas śniadania i obiadu nie wykazały istotnych różnic w zakresie zmniejszania stężenia cholesterolu LDL dla różnych schematów dawkowania. Jednakże w jednym badaniu zaobserwowano tendencję do zwiększenia stężenia triglicerydów, gdy produkt leczniczy Cholestagel był podawany w pojedynczej dawce podczas śniadania.

W 6-tygodniowym badaniu 129 pacjentów z rozpoznaniem mieszanej hiperlipidemii, przydzielono losowo do grupy otrzymującej 160 mg fenofibratu i 3,8 g produktu leczniczego Cholestagel, lub wyłącznie fenofibrat. W grupie leczonej fenofibratem i produktem leczniczym Cholestagel (64 pacjentów) wystąpiło 10% zmniejszenie, a w grupie otrzymującej fenofibrat (65 pacjentów) 2% zwiększenie stężenia LDL-C. Obserwowano również zmniejszenie pozostałych frakcji cholesterolu poza HDL-C, cholesterolu całkowitego i apo-B. Zaobserwowano nieznaczny pięcioprocentowe zwiększenie stężenia triglicerydów. Nie znany jest wpływ skojarzonego stosowania fenofibratu i produktu leczniczego Cholestagel na ryzyko wystąpienia miopatii i hepatotoksyczności.

W wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym prowadzonym metodą podwójnie ślepej próby z udziałem 487 pacjentów zaobserwowano kumulacyjny spadek stężenia cholesterolu LDL od 8 do 16%, gdy podawano jednocześnie produkt leczniczy Cholestagel w dawce 2,3 do 3,8 g i statynę (atorwastatynę, lowastatynę lub symwastatynę).

Wpływ produktu leczniczego Cholestagel w dawce 3,8 g, stosowanego w skojarzeniu z 10 mg ezetymibu, w porównaniu ze stosowaniem samego ezetymibu na stężenie LDL-C, oceniano podczas 6-tygodniowego leczenia w wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnym zaślepieniem wyniku, którym objęto 86 pacjentów z rozpoznaniem pierwotnej, rodzinnej hipercholesterolemii. Leczenie skojarzone ezetymibem w dawce 10 mg na dobę z produktem leczniczym Cholestagel w dawce 3,8 g na dobę, bez podawania statyn, miało istotny wpływ na zmniejszenie stężenia LDL-C o 32%, co dało zmniejszenie stężenia LDL-C o 11% przy stosowaniu produktu leczniczego Cholestagel w skojarzeniu z ezetymibem, w porównaniu do stosowania samego ezetymibu.

W wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnym zaślepieniem wyniku, z udziałem 86 pacjentów z rozpoznaniem rodzinnej hipercholesterolemii oceniano dodanie produktu leczniczego Cholestagel w dawce 3,8 g na dobę do terapii statyną w największej tolerowanej dawce skojarzonej z ezetymibem. 85% pacjentów przyjmowało albo atorwastatynę (z czego 50% pacjentów otrzymywało dawkę 80 mg), albo rozuwastatynę (z czego 72% pacjentów otrzymywało dawkę 40 mg). Stosowanie produktu leczniczego Cholestagel spowodowało w odpowiednio 6 i 12 tygodniu istotne statystycznie zmniejszenie stężenia LDL-C o 11% i 11%, a w grupie przyjmującej placebo stężenie LDL-C zwiększyło się odpowiednio o 7% i 1%; średnie stężenie LDL-C wynosiło odpowiednio 3,57 mmol/l i 3,86 mmol/l. Stężenie triglicerydów w grupie otrzymującej produkt leczniczy Cholestagel odpowiednio w 6 i 12 tygodniu zwiększyło się o 19% i 13%, a w grupie otrzymującej placebo zwiększyło się o 6% i 13%, jednak nie odnotowano istotnej różnicy. Stężenia HDL-C i hsCRP również nie różniło się znacząco w porównaniu do placebo w 12 tygodniu.

Dzieci i młodzież

W trwającym 8 tygodni wieloośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu klinicznym z podwójnym zaślepieniem wyniku, z udziałem 194 dzieci i młodzieży – chłopców oraz dziewczynek, które rozpoczęły miesiączkowanie, w wieku 10-17 lat z hipercholesterolemią rodzinną heterozygotyczną, przyjmujących stałą dawkę statyn (47 pacjentów, 24%) lub nie poddanych wcześniej leczeniu zmniejszającemu stężenie lipidów (147 pacjentów, 76%), oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność produktu leczniczego Cholestagel w dawce 1,9 g lub 3,8 g na dobę. U wszystkich pacjentów stosowanie produktu leczniczego Cholestagel spowodowało w przypadku stosowania dawki 3,8 g na dobę istotne statystycznie zmniejszenie stężenia LDL-C o 11% i o 4% w przypadku dawki 1,9 g na dobę, zaś w grupie otrzymującej placebo stężenie LDL-C zwiększyło się o 3%. U pacjentów nie leczonych wcześniej statynami w monoterapii, stosowanie produktu leczniczego Cholestagel, spowodowało w przypadku stosowania dawki 3,8 g na dobę istotne statystycznie zmniejszenie stężenia LDL-C o 12% i o 7% w przypadku dawki 1,9 g na dobę, zaś w grupie otrzymującej placebo stężenie LDL-C zmniejszyło się o 1% (patrz punkt 4.2). Nie obserwowano znaczącego wpływu produktu leczniczego Cholestagel na wzrost, dojrzewanie płciowe, stężenie witamin rozpuszczalnych w tłuszczach lub czynniki krzepnięcia, a profil działań niepożądanych produktu leczniczego był porównywalny z profilem obserwowanym dla placebo.

W badaniach klinicznych nie porównywano produktu leczniczego Cholestagel bezpośrednio z innymi sekwestrantami kwasu żółciowego.

Jak dotąd nie przeprowadzono badań klinicznych, które bezpośrednio wykazałyby, czy leczenie produktem leczniczym Cholestagel, w monoterapii lub w ramach skojarzonego stosowania z innymi lekami, ma wpływ na zaistnienie incydentów sercowo-naczyniowych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Produkt leczniczy Cholestagel nie jest wchłaniany z przewodu pokarmowego.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniach nieklinicznych działania toksyczne obserwowano jedynie wtedy, gdy narażenie było większe niż maksymalna ekspozycja występująca u ludzi, co wskazuje na niewielkie znaczenie tych obserwacji w praktyce klinicznej.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

celuloza mikrokrystaliczna (E460)
krzemionka koloidalna bezwodna
magnezu stearynian
woda oczyszczona

Otoczka:

hypromeloza (E464)
monoglicerydy diacetylowane

Tusz do nadruku:

żelaza tlenek czarny (E172)
hypromeloza (E464)
glikol propylenowy

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

2 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą w celu ochrony przed wilgocią.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelki z polietylenu (HDPE) z pokrywką polipropylenową w opakowaniu zewnętrznym.

Dostępne wielkości opakowań: 24 tabletki (1 x 24)
100 tabletek (2 x 50)
180 tabletek (1 x 180)

Butelki z polietylenu (HDPE) z pokrywką polipropylenową bez opakowania zewnętrznego.

Dostępne wielkości opakowań: 180 tabletek (1 x 180)

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Niemcy

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/03/268/001-004

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 10 marca 2004
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 30 marca 2009

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.