

**BILAG I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

## **1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cholestagel 625 mg filmovertrukne tabletter

## **2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 625 mg colesevelam (som hydrochlorid).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

## **3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukket tablet (tablet).

Offwhite, kapselformet, filmovertrukne tabletter med "C625" påtrykt på den ene side.

## **4. KLINISKE OPLYSNINGER**

### **4.1 Terapeutiske indikationer**

Cholestagel indgivet sammen med en 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzym A (HMG-CoA) reduktasehæmmer (statin) er indiceret som supplerende behandling til diæt med henblik på at fremkalde en yderligere reduktion i niveauet af low density lipoprotein-kolesterol (LDL-C) hos voksne patienter med primær hyperkolesterolæmi, der ikke kontrolleres tilstrækkeligt med statin alene.

Cholestagel som monoterapi er indiceret som supplerende behandling til diæt med henblik på en reduktion af forhøjet total-kolesterol og LDL-C hos voksne patienter med primær hyperkolesterolæmi, hos hvem statin anses for uhensigtsmæssigt eller ikke tåles godt.

Cholestagel kan også anvendes i kombination med ezetimib, med eller uden statin, hos voksne patienter med primær hyperkolesterolæmi, herunder patienter med familiær hyperkolesterolæmi (se pkt. 5.1).

### **4.2 Dosering og administration**

#### Dosering

##### *Kombinationsterapi*

Den anbefalede dosis af Cholestagel i kombination med statin med eller uden ezetimib er 4 til 6 tabletter om dagen. Den maksimale anbefalede dosis er 6 tabletter pr. dag doseret som 3 tabletter to gange om dagen sammen med måltider eller 6 tabletter doseret én gang om dagen sammen med ét måltid. Kliniske undersøgelser har vist, at Cholestagel og statiner kan indgives samtidig eller adskilt, og at Cholestagel og ezetimib kan indgives samtidig eller alene.

##### *Monoterapi*

Den anbefalede startdosis for Cholestagel er 6 tabletter pr. dag doseret som 3 tabletter to gange om dagen sammen med måltider eller 6 tabletter én gang om dagen sammen med ét måltid. Den maksimale anbefalede dosis er 7 tabletter om dagen.

Under behandlingen skal den kolesterolsænkende diæt fortsætte, og serum total-C, LDL-C og triglyceridniveauer skal måles jævnlige under behandlingen for at bekræfte gunstig initial og tilstrækkelig langsigtet effekt.

Når interaktion med et andet lægemiddel, for hvilke mindre variationer i det terapeutiske niveau vil være klinisk vigtige, ikke kan udelukkes, eller når der ikke findes kliniske data vedrørende samtidig

indgivelse, skal Cholestagel indtages mindst fire timer før eller mindst fire timer efter det pågældende lægemiddel for at minimere risikoen for nedsat absorption af det andet lægemiddel (se pkt. 4.5).

#### Ældre population

Der er ikke nødvendigt at justere dosis, når Cholestagel gives til ældre mennesker.

#### Pædiatrisk population

Cholestagels sikkerhed og virkning hos børn i alderen 0 til 17 år er endnu ikke klarlagt.

De foreliggende data er beskrevet i pkt. 5.1, men der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

#### Administration

Cholestagetabletterne skal tages oralt sammen med et måltid og væske.

Tabletterne skal synkes hele og må ikke deles, knuses eller tygges.

### **4.3 Kontraindikationer**

- Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
- Tarm- eller galdevejsobstruktion

### **4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

#### Sekundære årsager til hyperkolesterolæmi

Hvis der er mistanke om sekundære årsager til hyperkolesterolæmi (f.eks. utilstrækkeligt reguleret diabetes, hypothyroidisme, nefrotisk syndrom, dysproteinæmi, obstruktiv leversygdom), skal disse diagnosticeres og behandles behørigt, før behandling med Cholestagel påbegyndes.

#### Interaktioner med ciclosporin

*For patienter i behandling med ciclosporin, der starter eller afbryder behandling med Cholestagel, eller patienter i behandling med Cholestagel, der skal starte behandling med ciclosporin:* Cholestagel nedsætter biotilgængeligheden af ciclosporin (se også pkt. 4.5). Patienter, der starter behandling med ciclosporin, og som allerede får Cholestagel, skal have ciclosporinkoncentrationen i blodet monitoreret som normalt, og dosis skal justeres på normal vis. Patienter, der starter behandling med Cholestagel, og som allerede får ciclosporin, skal have kontrolleret koncentrationen i blodet inden kombinationsbehandlingen og flere gange umiddelbart efter iværksættelse af den samtidige behandling, og dosis af ciclosporin skal justeres i henhold hertil. Man skal være opmærksom på, at seponering af behandling med Cholestagel vil medføre øget koncentration af ciclosporin i blodet. Patienter, der får både ciclosporin og Cholestagel, skal derfor have koncentrationen kontrolleret inden og flere gange efter seponering af Cholestagel, og ciclosporindosis skal justeres i henhold hertil.

#### Påvirkning af triglyceridniveauet

Der skal udvises forsigtighed ved behandling af patienter med triglyceridniveauer på over 3,4 mmol/l på grund af Cholestagels triglyceridforøgende virkning. Sikkerhed og effekt er ikke undersøgt hos patienter med triglyceridniveauer på mere end 3,4 mmol/l, idet sådanne patienter var udelukket fra deltagelse i de kliniske studier.

Sikkerhed og effekt for Cholestagel hos patienter med synkebesvær, synkesygdomme, svære gastrointestinale bevægelighedssygdomme, inflammatorisk tarmsygdom, leverinsufficiens eller større operationer i mavetarmkanalen er ikke undersøgt. Derfor skal der udvises forsigtighed, når Cholestagel anvendes til patienter med disse sygdomme.

#### Obstipation

Cholestagel kan fremkalde eller forværre eksisterende obstipation. Risikoen for obstipation bør især tages i betragtning hos patienter med koronarsygdomme og angina pectoris.

### Antikoagulantia

Antikoagulansbehandling skal overvåges nøje hos patienter, der får warfarin eller lignende præparater, idet det er vist, at galdesyrebindende præparater, såsom Cholestagel, reducerer optagelsen af vitamin K og derfor påvirker warfarins koagulationshæmmende virkning (se også punkt 4.5).

### Orale antikonceptiva

Cholestagel kan påvirke biotilgængeligheden af orale antikonceptiva ved samtidig indtagelse. Det er vigtigt at sikre, at Cholestagel indtages mindst 4 timer efter orale antikonceptiva for at minimere risikoen for en eventuel interaktion (se også punkt 4.5).

## **4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

### *Generelt*

Cholestagel kan påvirke andre lægemidlers biotilgængelighed. Når interaktion med et andet lægemiddel, for hvilke mindre variationer i det terapeutiske niveau vil være klinisk vigtige, ikke kan udelukkes, skal Cholestagel derfor indgives mindst 4 timer før eller mindst 4 timer efter det andet lægemiddel for at minimere risikoen for nedsat absorption af det andet lægemiddel. Ved samtidig brug af anden medicin, der skal indgives i delte doser, skal det erindres, at Cholestagel kan indtages én gang om dagen.

Ved indtagelse af lægemidler, for hvilke ændringer i blodniveauer kan have en klinisk signifikant indflydelse på sikkerhed eller effekt, bør lægerne overveje at overvåge serumniveauer eller -virkninger.

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

I interaktionsstudier med raske frivillige havde Cholestagel ikke nogen virkning på biotilgængeligheden af digoxin, metoprolol, quinidin, valproinsyre og warfarin. Cholestagel reducerede  $C_{\max}$  og AUC for verapamil depottabletter med henholdsvis ca. 31% og 11%. Da der er stor variation i verapamils biotilgængelighed, er dette resultats kliniske signifikans uklar.

Samtidig administration af colesevelam og olmesartan reducerer eksponeringen af olmesartan. Olmesartan bør gives mindst 4 timer før colesevelam.

Der har været meget sjældne rapporter om nedsatte phenytoin-niveauer hos patienter, der har fået Cholestagel samtidig med phenytoin.

### *Behandling med koagulationshæmmende midler*

Antikoagulansbehandling skal overvåges nøje hos patienter, der får warfarin eller tilsvarende præparater, idet det er vist, at galdesyrebindende præparater, såsom Cholestagel, nedsætter absorptionen af vitamin K og derfor påvirker warfarins koagulationshæmmende virkning. Specifikke kliniske interaktionsstudier med colesevelam og vitamin K er ikke gennemført.

### *Levothyroxin*

I et interaktionsstudie med raske frivillige reducerede Cholestagel AUC og  $C_{\max}$  af levothyroxin ved indtagelse enten samtidig eller efter en time. Der blev ikke observeret interaktion, når Cholestagel blev indtaget mindst fire timer efter levothyroxin.

### *Orale kontraceptiva*

I et interaktionsstudie med raske frivillige reducerede Cholestagel  $C_{\max}$  af norethindron samt AUC og  $C_{\max}$  af ethinylestradiol ved indtagelse samtidig med orale kontraceptiva. Denne interaktion blev også observeret, når Cholestagel blev indtaget en time efter orale kontraceptiva. Der blev dog ikke observeret interaktion, når Cholestagel blev indtaget fire timer efter orale kontraceptiva.

### *Ciclosporin*

I et interaktionsstudie på raske frivillige personer medførte samtidig indgivelse af Cholestagel og ciclosporin en markant reduktion af  $AUC_{0-\infty}$  og  $C_{\max}$  for ciclosporin med henholdsvis 34% og 44%.

Nøje monitorering af niveauerne af ciclosporin i blodet tilrådes derfor (se også pkt. 4.4). Udfra teoretiske betragtninger bør Cholestagel desuden indgives mindst 4 timer efter ciclosporin for yderligere at minimere de risici, der er forbundet med samtidig indgivelse af ciclosporin og Cholestagel. Desuden bør Cholestagel altid indgives på de samme tidspunkter, da tidspunktet for indtagelse af Cholestagel og ciclosporin teoretisk kan have betydning for, hvor meget ciclosporins biotilgængelighed nedsættes.

#### *Statiner*

Når Cholestagel blev givet sammen med statiner i kliniske studier blev der observeret en forventet, yderligere LDL-C-sænkende virkning, og der blev ikke observeret nogen uventede virkninger. Ved et interaktionsstudie havde Cholestagel ingen indvirkning på biotilgængeligheden af lovastatin. .

#### *Antidiabetika*

Samtidig administration af colesevelam og metformin depottabletter øger eksponeringen af metformin. Patienter, som får metformin depottabletter og colesevelam samtidigt, skal monitoreres for klinisk respons, som det er almindeligt ved behandling med antidiabetika.

Colesevelam binder til glimepirid og reducerer absorption af glimepirid fra mave-tarmkanalen. Ingen interaktion blev set, når glimepirid blev taget mindst 4 timer før colesevelam. Glimepirid skal derfor gives mindst 4 timer inden colesevelam.

Samtidig administration af colesevelam og glipizid reducerer eksponeringen af glipizid. Glipizid skal derfor gives mindst 4 timer inden colesevelam.

Samtidig indtagelse af Cholestagel og glibenclamid medførte et fald i AUC<sub>0-inf</sub> og C<sub>max</sub> af glibenclamid med hhv. 32% og 47%. Der blev ikke observeret interaktion, når Cholestagel blev indtaget fire timer efter glibenclamid.

Samtidig indtagelse af Cholestagel og repaglinid havde ingen effekt på AUC men medførte en 19% reduktion i C<sub>max</sub> af repaglinid. Den kliniske betydning af dette kendes ikke. Der blev ikke observeret interaktion, når Cholestagel blev indgivet en time efter repaglinid.

Der blev ikke observeret interaktion, når Cholestagel og pioglitazon blev indtaget samtidig hos raske frivillige

#### *Ursodeoxycholsyre*

Cholestagel binder hovedsagligt hydrofobe galdesyrer. I et klinisk studie påvirkede Cholestagel ikke den fækale ekskretion af endogen (hydrofil) ursodeoxycholsyre. Der er dog ikke udført formelle interaktionsstudier med ursodeoxycholsyre. Når interaktion med et andet lægemiddel ikke kan udelukkes, skal Cholestagel – som tidligere beskrevet – indtages mindst fire timer før eller mindst fire timer efter det pågældende lægemiddel for at minimere risikoen for nedsat absorption af det andet lægemiddel. Monitorering af den kliniske virkning af behandling med ursodeoxycholsyre bør overvejes.

#### *Andre former for interaktion*

Cholestagel fremkaldte ingen klinisk signifikant reduktion i optagelsen af vitamin A, D, E eller K i kliniske studier varende op til ét år. Der bør imidlertid udvises forsigtighed ved behandling af patienter med tilbøjelighed til insufficiens mht. vitamin K eller fedtopløselige vitaminer, f.eks. patienter med malabsorption. Hos disse patienter anbefales overvågning af vitamin A-, D- og E-niveauer og vurdering af vitamin K-status via måling af koagulationsparametre, og disse vitaminer skal suppleres, hvis der er behov for det.

## 4.6 Fertilitet, graviditet og amning

### Graviditet

Der er ingen data fra anvendelse af Cholestagel til gravide kvinder. Dyrestudier indikerer hverken direkte eller indirekte skadelige virkninger hvad angår graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3). Der bør udvises forsigtighed ved ordination til gravide.

### Amning

Cholestagels sikkerhed hos kvinder, der ammer, er ikke undersøgt. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til kvinder, der ammer.

### Fertilitet

Der er ingen data om Cholestagels effekt på human fertilitet. Et rottestudie viste ikke i nogen forskelle i parametrene for reproduktion i de grupper, der fik colesevelam.

## 4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Cholestagel påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

## 4.8 Bivirkninger

### Sammendrag over sikkerheden

De hyppigste bivirkninger er flatulens og obstipation – begge inden for systemorganklassen mave-tarm-kanalen.

### Bivirkninger i tabelform

I kontrollerede kliniske studier med ca. 1.400 patienter og ved brug efter godkendelse blev følgende bivirkninger indberettet hos de patienter, der fik Cholestagel.

Indberetningshyppigheden klassificeres som meget almindelig ( $\geq 1/10$ ), almindelig ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), ikke almindelig ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), sjælden ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), meget sjælden ( $< 1/10.000$ ) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndendeværende data).

<b>Nervesystemet</b>
<i>Almindelig:</i> Hovedpine
<b>Mave-tarm-kanalen</b>
<i>Meget almindelig:</i> Flatulens*, obstipation*
<i>Almindelig:</i> Opkastning, diarré*, dyspepsi*, abdominalsmerter, unormal afføring, kvalme, abdominal distension
<i>Ikke almindelig:</i> Dysfagi
<i>Meget sjælden:</i> Pancreatitis
<i>Ikke kendt:</i> Intestinal obstruktion*,**
<b>Knogler, led, muskler og bindevæv</b>
<i>Ikke almindelig:</i> Myalgi
<b>Undersøgelser</b>
<i>Almindelig:</i> Forhøjede serumtriglyderider.
<i>Ikke almindelig:</i> Forhøjet serum-aminotransferase

\*Se nedenstående afsnit for yderligere information.

\*\*Bivirkninger efter markedsføring

### Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Baggrundsincidensen af flatulens og diarré var højere hos patienter, der fik placebo i de samme kontrollerede studier. Kun obstipation og dyspepsi blev indberettet med en højere procentdel blandt de patienter, der fik Cholestagel, sammenlignet med placebo.

Incidensen af intestinal obstruktion vil sandsynligvis være højere hos patienter, som tidligere har haft tarmobstruktion eller fået fjernet tarm.

Cholestagel var veltolereret i kombination med statiner og i kombination med ezetimib, og de observerede bivirkninger var i overensstemmelse med den kendte sikkerhedsprofil for statiner eller ezetimib givet alene.

#### Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

## **4.9 Overdosering**

Da Cholestagel ikke absorberes, er risikoen for systemisk toksicitet lav. Der kan eventuelt forekomme gastrointestinale symptomer. Doser på over den maksimale anbefalede dosis (4,5 g pr. dag [7 tabletter]) er ikke afprøvet.

I tilfælde af overdosering ville den vigtigste, potentielle skade imidlertid være obstruktion af mavetarmkanalen. Placeringen af en sådan obstruktion, obstruktionsgraden og tilstedeværelsen eller fraværet af normal tarmbevægelse ville være afgørende for behandlingen.

## **5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

### **5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Lipidregulerende midler, galdesyrebindende midler, ATC-kode: C10A C 04

#### Virkningsmekanisme

Virkningsmekanismen for colesevelam, det aktive stof i Cholestagel, er vurderet i flere *in vitro* og *in vivo* studier. Disse studier har påvist, at colesevelam binder galdesyre, herunder glykokolsyre, den vigtigste galdesyre hos mennesker. Kolesterol er galdesyrenes eneste prodrug. Under normal fordøjelse afsondres galdesyrene til tarmene. En større del af galdesyrene absorberes så fra tarmkanalen og returneres til leveren via det enterohepatiske kredsløb.

Colesevelam er et ikke-absorberet, lipidsænkende polymer, der binder galdesyrene i tarmen og derved hæmmer deres genoptagelse. Galdesyre sekvestrantens LDL-C-sænkende mekanisme er tidligere konstateret som følger: Når galdesyredepotet tømmes, reguleres det hepatiske enzym, kolesterol 7- $\alpha$ -hydroxylase, opad, hvilket øger omdannelsen af kolesterol til galdesyre. Dette medfører et øget behov for kolesterol i levercellerne, hvilket har den dobbelte virkning, at det øger transkriptionen og aktiviteten for det kolesterol biosyntetiske enzym, hydroxymethyl-glutaryl-coenzym A (HMG-CoA) reduktase, og øger antallet af hepatiske low-density lipoprotein receptorer. En samtidig stigning i LDL syntesen kan forekomme. Disse kompenserede virkninger medfører øget clearance af LDL-C fra blodet, hvilket medfører faldende LDL-C-niveauer i serum.

I et 6-måneders studie af dosisrespons hos patienter med primær hyperkolesterolem, der fik 3,8 eller 4,5 g Cholestagel daglig, blev der observeret et 15 til 18% fald i LDL-C-niveauer, der var tydeligt inden 2 ugers indtagelse. Desuden faldt Total-C 7 til 10%, HDL-C steg 3% og triglycerider steg 9 til 10%. Apo-B faldt med 12%. Til sammenligning var LDL-C, Total-C, HDL-C og Apo-B uændret hos patienter, der fik placebo, medens triglycerider steg 5%. Studier, der undersøgte indtagelse af Cholestagel som en enkelt dosis sammen med morgenmaden, en enkelt dosis sammen med aftensmaden, eller som delte doser sammen med morgenmad og aftensmad, viste ikke signifikante forskelle i LDL-C reduktionen for de forskellige doseringsplaner. I ét studie var der imidlertid en tendens til, at triglycerider steg mere, når Cholestagel blev givet som en enkelt dosis sammen med morgenmaden.

I et 6-ugers studie blev 129 patienter med forskellige former af hyperlipidæmi randomiseret til fenofibrat 160 mg plus 3,8 g Cholestagel eller fenofibrat alene. Gruppen med fenofibrat og Cholestagel (64 patienter) udviste et 10 % fald i LDL-C-niveauer *versus* en 2 % stigning i fenofibrat-gruppen (65 patienter). Der blev også set fald i non-HDL-C, Total-C og Apo B. En lille 5 % ikke-signifikant stigning i triglycerider blev observeret. Indflydelsen af kombinationsbehandling med fenofibrat og Cholestagel på risikoen for myopati og hepatotoksicitet er ikke kendt.

Randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede multicenterstudier med 487 patienter påviste en øget reduktion på 8 til 16 % i LDL-C, når 2,3 til 3,8 g Cholestagel og et statin (atorvastatin, lovastatin eller simvastatin) blev givet samtidig.

Virkningen af 3,8 g Cholestagel plus 10 mg ezetimib *versus* 10 mg ezetimib alene på LDL-C-niveauer blev vurderet i en randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med parallelgrupper med 86 patienter med primær hyperkolesterolæmi over en behandlingsperiode på 6 uger. Behandling med kombinationen ezetimib 10 mg og Cholestagel 3,8 g daglig uden statin resulterede i en signifikant kombineret effekt med reduktion af LDL-C på 32 % svarende til en yderligere effekt med reduktion af LDL-C på 11 % med Cholestagel og ezetimib sammenlignet med ezetimib givet alene.

Tilføjelse af Cholestagel 3,8 g dagligt til den maksimalt tolererede behandling med statin og ezetimibe blev vurderet hos 86 patienter med familiær hyperkolesterolæmi i et randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie. I alt 85 % af patienterne fik enten atorvastatin (heraf fik 50 % af patienterne en dosis på 80 mg) eller rosuvastatin (heraf fik 72 % af patienterne en dosis på 40 mg). Cholestagel resulterede i en statistisk signifikant LDL-C-reduktion på 11 % og 11 % i uge 6 og 12 *versus* en stigning på 7 % og 1 % i placebogruppen. Gennemsnitlige baseline-niveauer var henholdsvis 3,75 mmol/l og 3,86 mmol/l. I Cholestagel-gruppen steg triglycerider med 19 % og 13 % i uge 6 og 12 *versus* en stigning på 6 % og 13 % i placebogruppen, men stigningerne var ikke signifikant forskellige. HDL-C- og hsCRP-niveauer var heller ikke signifikant forskellige sammenlignet med placebo i uge 12.

#### Pædiatrisk population

Sikkerheden og virkningen af Cholestagel 1,9 eller 3,8 g daglig hos den pædiatrisk population blev vurderet i en 8 ugers randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret multicenterstudie med 194 drenge og postmenarche piger i alderen 10-17 år med heterozygot FH på en stabil dosis statin (47 patienter, 24 %) eller patienter, der ikke tidligere har fået lipidsænkende behandling (147 patienter, 76 %). Hos alle patienter resulterede Cholestagel i en statistisk signifikant LDL-C-reduktion på 11 % ved 3,8 g/dag og 4 % ved 1,9 g/dag *versus* en stigning på 3 % i placebogruppen. Hos patienter, der ikke tidligere havde modtaget behandling med statin, resulterede Cholestagel i en statistisk signifikant LDL-C-reduktion på 12 % ved 3,8 g/dag og 7 % ved 1,9 g/dag *versus* en reduktion på 1 % i placebogruppen (se pkt. 4.2). Der var ingen signifikante virkninger på vækst, seksuel modning, niveauer af fedtopløslige vitaminer eller koaguleringsfaktorer, og bivirkningsprofilen var sammenlignelig med den for placebo.

Cholestagel er ikke blevet sammenlignet direkte med andre galdesyrebindende stoffer i kliniske undersøgelser.

Indtil videre er der ikke udført nogen studier der direkte viser, om behandling med Cholestagel i monoterapi eller i kombinationsbehandling har nogen effekt på kardiovaskulær morbiditet eller mortalitet.

## **5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Cholestagel optages ikke fra mavetarmkanalen.



### **5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

I prækliniske studier blev der kun iagttaget virkninger af doser, der bliver anset for at overstige den maksimale humane eksponering i væsentlig grad. Disse virkninger vurderes derfor til at være af ringe klinisk relevans.

## **6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

### **6.1 Hjælpestoffer**

*Tabletterne:*

Cellulose (E460), mikrokrySTALLINSK  
Silica, kolloid vandfri  
Magnesiumstearat  
Vand, rensed

*Filmovertræk:*

Hypromellose (E464)  
Diacetylerede monoglycerider

*Tryk:*

Jernoxid sort (E172)  
Hypromellose (E464)  
Propylenglycol

### **6.2 Uforlideligheder**

Ikke relevant.

### **6.3 Opbevaringstid**

2 år.

### **6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

### **6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Flaske med høj massefylde af polyethylen med polypropylenlåg med ydre pakning.  
Pakningsstørrelser: 180 tabletter (1 X 180)

Flaske med høj massefylde af polyethylen med polypropylenlåg uden ydre pakning.  
Pakningsstørrelser: 180 tabletter (1 X 180)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

### **6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Tyskland

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/3/268/003-004

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 10. marts 2004  
Dato for seneste fornyelse: 12. marts 2009

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

Yderligere oplysninger om Cholestagel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **BILAG II**

- A.    FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER  
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C.    ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR  
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D.    BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED  
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF  
LÆGEMIDLET**

## **A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 23-24  
17489 Greifswald  
Tyskland

## **B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**

Lægemidlet er receptpligtigt

## **C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

- Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

## **D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

- Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i benefit/risk-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

Hvis tidsfristen for en PSUR og for opdatering af en RMP er sammenfaldende, kan de fremsendes samtidig.

**BILAG III**  
**ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL**

## **A. ETIKETTERING**

**MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE OG PÅ DEN INDRE EMBALLAGE**

**YDRE KARTON OG FLASKEETIKET (24, 100 og 180 TABLETTER) MED KARTON FLASKEETIKET (180 TABLETTER) UDEN KARTON**

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Cholestagel 625 mg filmovertrukne tabletter  
Colesevelam

**2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER**

Hver tablet indeholder 625 mg colesevelam (som hydrochlorid).

**3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER**

**4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)**

180 filmovertrukne tabletter.

**5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)**

Oral brug.  
Tabletterne skal tages med væske og sammen med et måltid.  
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES  
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

**7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**

**8. UDLØBSDATO**

EXP

**9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER**

Hold flasken tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

**10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**

**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH  
Ziegelhof 24  
17489 Greifswald  
Tyskland

**12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

EU/1/03/268/003	180 tabletter med karton
EU/1/03/268/004	180 tabletter uden karton

**13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER**

Batch

**14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**

Receptpligtigt lægemiddel.

**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**

**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Cholestagel  
625 mg

**17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE**

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator

**18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA**

PC:  
SN:  
NN:



## **B. INDLÆGSSEDDEL**

## **Indlægsseddel: Information til brugeren**

### **Cholestagel 625 mg filmovertukne tabletter**

Colesevelam

**Læs denne indlægsseddel grundigt, inden De begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.**

- Gem indlægssedlen. De kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, De vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til Dem personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som De har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis De får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på [www.indlaegsseddel.dk](http://www.indlaegsseddel.dk).

#### **Oversigt over indlægssedlen**

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal De vide, før De begynder at tage Cholestagel
3. Sådan skal De tage Cholestagel
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

#### **1. Virkning og anvendelse**

Cholestagel indeholder det aktive stof colesevelam (som hydrochlorid). Cholestagel er med til at sænke kolesterolindholdet i Deres blod. Deres læge bør kun give Dem Cholestagel, hvis en fedt- og kolesterolfattig kost alene ikke virkede godt nok.

Cholestagel virker i Deres tarmsystem ved at binde galdesyrer, som leveren producerer, og føre galdesyrerne ud af kroppen med afføringen. Dette forhindrer kroppen i at recirkulere galdesyrerne fra tarmene, som det normalt sker. Uden denne recirkulation skal leveren fremstille yderligere galdesyrer. Deres lever bruger kolesterol fra blodet til dette, hvilket sænker kolesterolindholdet i Deres blod.

Cholestagel ordineres til behandling af en tilstand, der kaldes primær hyperkolesterolæmi (når kolesteroltallet i blodet er for højt) hos voksne.

- Cholestagel kan ordineres alene sammen med en diæt, der er fedt- og kolesterolfattig, når behandling med et statin (en type kolesterolsænkende medicin, der virker i leveren) er uhensigtsmæssigt eller ikke tåles godt.
- Cholestagel kan anvendes sammen med et statin og den fedt- og kolesterolfattige diæt, når patienterne ikke behandles hensigtsmæssigt med statin alene. Medens De tager Cholestagel, skal de også følge en kolesterolsænkende diæt.
- Cholestagel kan også – med eller uden statin – anvendes sammen med ezetimib (et kolesterolsænkende lægemiddel, der virker ved at nedsætte optagelsen af kolesterol fra tarmen).

#### **2. Det skal De vide, før De begynder at tage Cholestagel**

##### **Tag ikke Cholestagel:**

- hvis De er allergisk over for colesevelam eller et af de øvrige indholdsstoffer i Cholestagel (angivet i punkt 6)
- hvis De har en blokering i tarmene eller galdegangene

Hvis De får ordineret Cholestagel og anden medicin sammen, skal De også læse den indlægsseddel, der følger med den pågældende medicin, før De begynder at tage medicinen.

### **Advarsler og forsigtighedsregler**

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før De tager Cholestagel

- hvis Deres triglyceridniveauer (et fedtstof i blodet) er større end 3,4 mmol/l
- hvis De har problemer med at synke eller har en alvorlig mave- eller tarmsygdom
- hvis De lider af forstoppelse, da Cholestagel kan fremkalde eller forværre denne tilstand. Dette er især vigtigt for patienter med koronar hjertesygdom og angina pectoris.

*Hvis De mener, at én af disse to betingelser gælder for Dem, skal De underrette Deres læge eller apotek, før De begynder at tage Cholestagel.*

Før De påbegynder behandlingen med Cholestagel, skal Deres læge sikre, at visse tilstande ikke bidrager til Deres forhøjede kolesteroltal. Der kan være tale om dårligt kontrolleret diabetes, ubehandlet hypothyroidea (lavt niveau for thyroidhormon, som der ikke aktuelt gives nogen behandling for), protein i urinen (nefrotisk syndrom), ændret proteinniveau i blodet (dysproteinaemi) og blokering af transporten af galde til galdeblæren (obstruktiv leversygdom).

### **Børn og unge**

Sikkerheden og virkningen hos børn (under 18 år) er ikke blevet undersøgt. Cholestagel anbefales derfor ikke til brug til denne aldersgruppe.

### **Brug af anden medicin sammen med Cholestagel**

Fortæl det altid til lægen eller apotekspersonalet, hvis De tager anden medicin eller har gjort det for nylig.

Hvis Deres læge har en mistanke om, at Cholestagel kan påvirke optagelsen af det andet lægemiddel, vil De måske blive rådet til at tage Cholestagel mindst 4 timer før eller mindst 4 timer efter, at De har taget det andet lægemiddel. Hvis De skal tage anden medicin mere end én gang om dagen, skal De huske, at De kan tage Deres Cholestagel-tabletter én gang om dagen.

*Cholestagel kan påvirke den måde, som følgende lægemidler virker på:*

- Koagulationshæmmende behandling (lægemidler som warfarin, der anvendes til at fortynde blodet). Hvis De er i behandling med blodfortyndende medicin, skal De kontakte Deres læge med henblik på at kontrollere blodets koagulation. Cholestagel kan påvirke optagelsen af vitamin K og derfor også aktiviteten af warfarin.
- Thyroidea-erstatningsterapi (lægemidler, f.eks. thyroxin eller levothyroxin, der anvendes til at behandle lave niveauer af skjoldbruskkirtelhormon).
- Oral prævention (lægemidler til forebyggelse af graviditet). Det er vigtigt, at De tager Cholestagel mindst 4 timer efter orale præventionsmidler for at sikre, at den svangerskabsforebyggende virkning ikke påvirkes.
- Verapamil eller olmesartan (lægemidler, der anvendes til behandling af for højt blodtryk). Det er vigtigt, at De tager olmesartan mindst 4 timer inden, De tager Cholestagel.
- Antidiabetika (medicin, der anvendes til behandling af sukkersyge, såsom metformin depottabletter, glimepirid, glipizid, pioglitazon, repaglinid eller glibenclamid). Hvis De tager diabetesmedicin, skal De spørge Deres læge til råds, så De kan blive nøje overvåget. Det er vigtigt, at De tager glimepirid og glipizid mindst 4 timer inden, De tager Cholestagel.
- Antiepileptika (medicin såsom phenytoin, der anvendes til behandling af epilepsi).
- Ciclosporin (et lægemiddel, der bruges til undertrykkelse af immunsystemet).
- Ursodeoxycholsyre (medicin, der bruges til at opløse galdesten eller behandle specifikke kroniske leversygdomme).

Hvis De skal tage Cholestagel og ét af disse lægemidler samtidig, vil Deres læge måske ønske at tage prøver for at sikre, at Cholestagel ikke påvirker den måde, hvorpå disse lægemidler virker.

Desuden gælder det, at hvis De har en sygdom, der eventuelt kan medføre mangel på vitamin A, D, E eller K, vil Deres læge måske ønske at kontrollere Deres vitaminniveau jævnligt, medens De tager Cholestagel. Om nødvendigt kan Deres læge råde Dem til at tage vitamintilskud.

### **Graviditet og amning**

Hvis De er gravid eller ammer, har mistanke om, at De er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal De spørge Deres læge eller apotekspersonalet til råds, før De tager dette lægemiddel.

Hvis De får ordineret Cholestagel og et statin sammen, er det vigtigt, at De fortæller Deres læge det, hvis De er gravid, eller hvis De planlægger at blive gravid, idet statiner ikke må anvendes under graviditet; der henvises til den indlægsseddel, der følger med det pågældende statin. Fortæl Deres læge det, hvis De ammer. Deres læge vil måske afbryde Deres medicinering.

### **Trafik- og arbejdssikkerhed**

Deres evne til at køre bil og betjene maskiner påvirkes ikke af, at De tager Cholestagel tabletter.

## **3. Sådan skal De tage Cholestagel**

Før De starter på behandling med Cholestagel, skal De have besked om at følge en kolesterolsænkende diæt, og De skal fortsætte med denne diæt under behandlingen.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er De i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet. Hvis De tager andre lægemidler sammen med Cholestagel, er det muligt, at Deres læge – som beskrevet i punkt 2 – vil råde Dem til at tage Cholestagel mindst 4 timer før eller mindst 4 timer efter, at De har taget de andre lægemidler.

Hvis De tager medicin med navnet Sandimmun Neoral® eller ciclosporin, skal De sørge for at tage det i et ensartet mønster sammen med Cholestagel, enten altid sammen eller adskilt af det samme antal timer.

De skal tage Cholestagel sammen med mad og væske. Tabletterne skal synkes hele. Tabletterne må ikke deles, knuses eller tygges.

### **Kombinationsbehandling**

Den anbefalede dosis af Cholestagel, når det bruges sammen med et statin eller ezetimib eller begge samtidig, er 4 til 6 tabletter gennem munden pr. dag. Deres læge vil muligvis bede Dem om at tage Deres dosis af Cholestagel enten én gang om dagen eller to gange om dagen. I begge tilfælde skal Cholestagel tages sammen med et måltid. Doseringen af statinet og ezetimib skal følge anvisningerne for det pågældende lægemiddel. De lægemidler kan tages samtidig eller hver for sig, afhængig af lægens ordination.

### **Enkeltstofbehandling**

Den anbefalede dosis for Cholestagel er 3 tabletter to gange om dagen sammen med et måltid eller 6 tabletter om dagen sammen med et måltid. Deres læge kan eventuelt øge dosis til 7 tabletter om dagen.

### **Hvis De har taget for meget Cholestagel**

Kontakt Deres læge. Forstoppelse eller oppustethed kan forekomme.

### **Hvis De har glemt at tage Cholestagel**

De kan tage Deres dosis sammen med et senere måltid, men De må aldrig på én dag tage mere end det samlede antal tabletter, som Deres læge har ordineret til Dem.

### **Hvis De holder op med at tage Cholestagel**

Deres kolesteroltal kan stige til det niveau, det lå på før behandlingens start.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, De er i tvivl om.

## 4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Følgende bivirkninger er indberettet fra patienter, der har fået Cholestagel:

**Meget almindelig** (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer): flatulens (luft i maven), forstoppelse.

**Almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer): opkastning, diarré, fordøjelsesbesvær, mavesmerter, unormal afføring, kvalme, oppustethed, hovedpine, forhøjede niveauer af triglycerider (fedtstoffer) i blodet.

**Ikke almindelig** (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer): muskelsmerter, forhøjede niveauer af leverenzymmer i blodet, synkebesvær.

**Meget sjælden** (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer): betændelse i bugspytkirtlen.

**Ikke kendt** (kan ikke vurderes ud fra forhåndenværende data): blokeret tarm (tarmslyng – som kan være hyppigere hos patienter, som tidligere har haft tarmslyng eller har fået dele af tarmen fjernet).

### Indberetning af bivirkninger

Hvis De oplever bivirkninger, bør De tale med Deres læge, sygeplejerske eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. De eller Deres pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem](#) anført i [Appendiks V](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan De hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

## 5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på pakningen efter “EXP”.

Hold tabletbeholderen tæt tillukket for at beskytte mod fugt.

Spørg på apoteket, hvordan De skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må De ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

## 6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

### Cholestagel indeholder:

- Aktivt stof: colesevelam (som hydrochlorid). Hver tablet indeholder 625 mg colesevelam.

- Øvrige indholdsstoffer (hjelpestoffer):

#### Tabletterne:

mikrokrystallinsk cellulose (E460)  
silica, kolloid vandfri  
magnesiumstearat  
renset vand

#### Filmovertræk:

hypromellose (E464)  
diacetylerede monoglycerider

#### Tryk:

jernoxid, sort (E172)  
hypromellose (E464)  
propylenglycol

**Udseende og pakningsstørrelser**

Cholestagel tabletter er offwhite, kapselformede, filmovertukne tabletter med 'C625' påtrykt på den ene side. Tabletterne er emballeret i plastbeholder med børnesikret lukning.

Pakningsstørrelser: 180 (1 x 180) tabletter

**Indehaver af markedsføringstilladelsen og fremstiller**

Indehaver af markedsføringstilladelsen

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Tyskland

Fremstiller

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 23-24

17489 Greifswald

Tyskland

**Denne indlægsseddel blev senest ændret****Andre informationskilder**

De kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.