

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cholestagel 625 mg, comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 625 mg de colesevelam (sous forme de chlorhydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimés pelliculés en forme de gélule, couleur blanc cassé, portant l'inscription "C625" sur une face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Cholestagel est indiqué en association à un inhibiteur de la 3-hydroxy-3-méthyl-glutaryl coenzyme A (HMG-CoA) réductase (statine) comme traitement d'appoint au régime alimentaire, afin d'obtenir une diminution supplémentaire du taux de lipoprotéine de faible densité-cholestérol (LDL-C) chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire insuffisamment contrôlée par une statine seule.

Cholestagel est indiqué en monothérapie en association au régime alimentaire pour diminuer les taux élevés de cholestérol total et de LDL-C, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire, si un traitement par statine est inapproprié ou mal toléré.

Cholestagel peut également être utilisé en association à l'ézétimibe, avec ou sans statine, chez les patients adultes présentant une hypercholestérolémie primaire, notamment en cas d'hypercholestérolémie familiale (voir rubrique 5.1).

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Traitement en association

La dose recommandée de Cholestagel en association à une statine, avec ou sans ézétimibe, est de 4 à 6 comprimés par jour. La dose maximale recommandée est de 6 comprimés par jour, en deux prises quotidiennes de 3 comprimés, ou en une seule prise de 6 comprimés à prendre au moment des repas. Des essais cliniques ont démontré que Cholestagel pouvait être administré en association aux statines et à l'ézétimibe, soit de manière concomitante, soit séparément.

Monothérapie

La dose initiale de Cholestagel recommandée est de 6 comprimés par jour en deux prises quotidiennes de 3 comprimés au moment des repas. La dose maximale recommandée est de 7 comprimés par jour.

Le régime hypocholestérolémiant devra être suivi tout au long du traitement. De plus, les taux de cholestérol sérique total, de LDL-C et de triglycérides devront être déterminés à intervalles réguliers pendant le traitement, afin de confirmer une réponse initiale favorable et une réponse adéquate à long terme.

Si une interaction médicamenteuse ne peut être exclue en cas d'association avec un autre médicament pour lequel de faibles variations de la concentration thérapeutique pourraient avoir des conséquences cliniques ou si aucune donnée clinique n'est disponible sur l'administration concomitante d'un autre médicament, Cholestagel devra être administré au moins quatre heures avant ou au moins quatre heures après l'autre médicament, afin de minimiser le risque d'une absorption réduite du traitement concomitant (voir rubrique 4.5).

Patients âgés

Aucun ajustement de la dose de Cholestagel n'est nécessaire chez les patients âgés.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de Cholestagel n'ont pas encore été établies chez les enfants âgés de 0 à 17 ans.

Les données actuellement disponibles sont décrites à la rubrique 5.1 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

Mode d'administration

Les comprimés de Cholestagel doivent être administrés par voie orale, pendant les repas avec un verre d'eau.

Les comprimés doivent être avalés entiers, sans être écrasés, mâchés ou coupés en morceaux.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- Occlusion intestinale ou obstruction biliaire

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Causes secondaires d'hypercholestérolémie

Avant de commencer un traitement par Cholestagel, les causes secondaires d'hypercholestérolémie (diabète sucré mal contrôlé, hypothyroïdie, syndrome néphrotique, dysprotéïnémies, pathologie hépatique obstructive) suspectées devront être diagnostiquées et traitées en conséquence.

Interaction avec la ciclosporine

Chez les patients traités par la ciclosporine et débutant ou arrêtant un traitement par Cholestagel, ou bien chez les patients traités par Cholestagel et ayant besoin de suivre un traitement par la ciclosporine : Cholestagel réduit la biodisponibilité de la ciclosporine (voir également rubrique 4.5). Chez les patients déjà traités par Cholestagel et débutant un traitement par la ciclosporine, les concentrations sanguines de ciclosporine devront être surveillées et les doses administrées ajustées en conséquence. Chez les patients déjà traités par la ciclosporine et débutant un traitement par Cholestagel, les concentrations sanguines devront être surveillées avant le début de traitement en association et fréquemment après son instauration, et la dose de ciclosporine administrée devra être ajustée en conséquence. Il est à noter que l'arrêt du traitement par Cholestagel entraînera une augmentation des concentrations sanguines de la ciclosporine. Par conséquent, les concentrations sanguines des patients prenant de la ciclosporine et Cholestagel devront être surveillées avant et fréquemment après l'arrêt du traitement par Cholestagel et la dose de la ciclosporine administrée devra être ajustée en conséquence.

Effets sur les taux de triglycérides

Chez des patients présentant des taux de triglycérides supérieurs à 3,4 mmol/l, l'administration de Cholestagel se fera avec prudence en raison de son effet d'augmentation des triglycérides. La tolérance et l'efficacité n'ont pas été établies chez des patients présentant des taux de triglycérides supérieurs à 3,4 mmol/l, ces patients ayant été exclus des études cliniques.

La tolérance et l'efficacité du Cholestagel n'ont pas été établies chez les patients présentant : dysphagie, troubles de la déglutition, troubles sévères de la motricité gastro-intestinale, maladies

inflammatoires chroniques de l'intestin, insuffisance hépatique ou chirurgie lourde des voies gastro-intestinales. Par conséquent, dans ces cas, il est recommandé d'administrer Cholestagel avec prudence.

Constipation

Cholestagel peut entraîner ou aggraver une constipation. Ce risque doit être notamment considéré chez les patients présentant une coronaropathie et un angor.

Anticoagulant

Le traitement anticoagulant doit être étroitement surveillé chez les patients recevant de la warfarine ou tout agent similaire, car il a été démontré que les résines chélatrices des acides biliaires réduisent l'absorption de la vitamine K et interfèrent par conséquent avec l'effet anticoagulant de la warfarine (voir également la rubrique 4.5).

Contraceptifs oraux

Cholestagel peut modifier la biodisponibilité du contraceptif oral en cas d'administration concomitante. Par conséquent, il importe de s'assurer que Cholestagel est administré au moins 4 heures après le contraceptif oral afin de réduire les risques d'interaction (voir également la rubrique 4.5).

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

En règle générale

Cholestagel peut modifier la biodisponibilité d'autres médicaments. Par conséquent, si une interaction médicamenteuse ne peut être exclue en cas d'association avec un autre médicament pour lequel de faibles variations de la concentration thérapeutique pourraient avoir des conséquences cliniques, Cholestagel devra être administré au moins quatre heures avant ou au moins quatre heures après l'autre médicament, afin de minimiser le risque d'une absorption réduite de cet autre médicament. Si les médicaments associés nécessitent une administration en plusieurs doses quotidiennes, il est à noter que la dose requise de Cholestagel peut être prise une fois par jour..

En cas de co-administration de Cholestagel avec des traitements pour lesquels les variations de la concentration plasmatique peuvent avoir un impact cliniquement significatif sur la tolérance et l'efficacité, les taux plasmatiques et/ou les effets de ces traitements doivent être systématiquement surveillés.

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

Des études d'interaction réalisées chez des volontaires sains ont montré que Cholestagel n'a aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine, du métoprolol, de la quinidine, de l'acide valproïque et de la warfarine. Cholestagel entraîne une diminution des valeurs de la C_{max} et de l'AUC du vérapamil à libération prolongée, respectivement d'environ 31% et 11%. Compte tenu de l'importance de la variabilité de la biodisponibilité du vérapamil, la signification clinique de ce résultat n'est pas connue. L'administration concomitante de Cholestagel et d'olmesartan diminue l'exposition à l'olmesartan. L'olmesartan devra être administré au moins quatre heures avant Cholestagel.

De très rares cas de réduction des taux de phénytoïne ont été observés chez des patients ayant reçu Cholestagel et de la phénytoïne.

Traitement anticoagulant

Tout traitement anticoagulant doit être étroitement surveillé chez les patients recevant de la warfarine ou tout agent similaire, car il a été démontré que les résines chélatrices des acides biliaires, telles que Cholestagel, réduisent l'absorption de la vitamine K et interfèrent par conséquent avec l'effet anticoagulant de la warfarine. Aucune étude d'interaction clinique spécifique entre le colesevelam et la vitamine K n'a été réalisée.

Lévothyroxine

Dans le cadre d'une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, Cholestagel a réduit l'AUC et la C_{max} de la lévothyroxine lorsque cette dernière était administrée simultanément ou 1 heure plus tard. Aucune interaction n'a été observée lorsque Cholestagel était administré au moins quatre heures après la lévothyroxine.

Contraceptifs oraux

Dans le cadre d'une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, Cholestagel a réduit la C_{\max} de la noréthindrone ainsi que l'AUC et la C_{\max} de l'éthinylestradiol lors d'une administration concomitante avec un contraceptif oral. Cette interaction a également été observée lorsque Cholestagel était administré une heure après le contraceptif oral. Néanmoins, aucune interaction n'a été observée lorsque Cholestagel était administré quatre heures après le contraceptif oral.

Ciclosporine

Dans le cadre d'une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de Cholestagel et de la ciclosporine a réduit de manière significative l' $AUC_{0-\infty}$ et la C_{\max} de la ciclosporine, de 34 % et 44 % respectivement. Par conséquent, il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines de la ciclosporine (voir également rubrique 4.4). En outre, sur la base de considérations théoriques, Cholestagel devra être administré au moins 4 heures après la ciclosporine, afin de réduire davantage les risques associés à l'administration concomitante de la ciclosporine et de Cholestagel. De plus, Cholestagel devra systématiquement être administré aux mêmes heures dans la mesure où les heures de prise de Cholestagel et de la ciclosporine peuvent théoriquement influencer sur le degré de réduction de la biodisponibilité de la ciclosporine,

Statines

Dans les études cliniques où Cholestagel a été administré conjointement à des statines, un effet attendu de réduction supplémentaire du LDL-C a été observé et aucun effet inattendu n'a été constaté.

Cholestagel n'a eu aucun effet sur la biodisponibilité de la lovastatine dans une étude d'interaction.

Antidiabétiques

L'administration concomitante de Cholestagel et de metformine sous forme de comprimés à libération prolongée augmente l'exposition à la metformine. Les patients recevant de façon concomitante de la metformine sous forme de comprimés à libération prolongée et Cholestagel doivent être suivis sur le plan clinique comme c'est l'usage dans les traitements antidiabétiques.

Cholestagel se lie au glimépiride et diminue son absorption intestinale. Aucune interaction n'a été observée quand le glimépiride était pris au moins quatre heures avant Cholestagel. En conséquence, le glimépiride doit être administré au moins quatre heures avant Cholestagel.

L'administration concomitante de Cholestagel et de glipizide diminue l'exposition au glipizide. Le glipizide doit être administré au moins quatre heures avant Cholestagel.

L'administration concomitante de Cholestagel et de glyburide (également appelé glibenclamide) a entraîné une diminution de l' $AUC_{0-\infty}$ et de la C_{\max} du glyburide de 32 % et de 47%, respectivement. Aucune interaction n'a été observée lorsque Cholestagel était administré quatre heures après le glyburide.

L'administration concomitante de Cholestagel et de répaglinide n'a eu aucun effet sur l'AUC. En revanche, elle a entraîné une diminution de 19 % de la C_{\max} de répaglinide, la

signification clinique de ce résultat étant inconnue. Aucune interaction n'a été observée lorsque Cholestagel était administré une heure après répaglinide.

Aucune interaction n'a été observée lorsque Cholestagel et pioglitazone étaient administrés simultanément chez des volontaires sains.

Acide ursodésoxycholique

Cholestagel possède une forte affinité principalement pour les acides biliaires hydrophobes. Une étude clinique a montré que Cholestagel n'avait aucun effet sur l'excrétion fécale de l'acide ursodésoxycholique (hydrophobe) endogène. Cependant, aucune étude d'interaction formelle avec l'acide ursodésoxycholique n'a été conduite. Comme indiqué dans le paragraphe « En règle générale », si une interaction médicamenteuse ne peut être exclue en cas d'association avec un autre médicament, Cholestagel devra être administré au moins quatre heures avant ou au moins quatre heures après l'autre médicament, afin de minimiser le risque d'une absorption réduite de cet autre médicament. Il convient de surveiller les effets cliniques d'un traitement avec de l'acide ursodésoxycholique.

Autres formes d'interaction

Cholestagel n'a entraîné aucune réduction cliniquement significative de l'absorption des vitamines A, D, E ou K au cours d'études cliniques d'une durée allant jusqu'à un an. Toutefois, la prudence est recommandée en cas de traitement de patients susceptibles de présenter des carences en vitamine K ou en vitamines liposolubles, comme les patients atteints de malabsorption. Chez ces patients, il est recommandé de surveiller les taux de vitamines A, D et E et d'évaluer le bilan en vitamine K par la mesure des paramètres de coagulation ; en outre, un apport vitaminique doit être réalisé si nécessaire.

4.6 Fécondité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'utilisation de Cholestagel chez la femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (voir rubrique 5.3). La prescription de Cholestagel doit être envisagée avec prudence pendant la grossesse.

Allaitement

La sécurité d'emploi de Cholestagel n'a pas été établie en cas d'allaitement. La prudence est recommandée en cas de prescription chez la femme qui allaite.

Fécondité

Il n'y a aucune donnée de l'effet de Cholestagel sur la fécondité humaine. Une étude menée chez le rat n'a pas montré de différence sur les paramètres de reproduction entre les groupes pouvant indiquer des effets potentiels de colesevelam sur la reproduction.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Cholestagel n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de tolérance

Les effets indésirables les plus fréquemment survenus sont flatulence et constipation, figurant dans le système organe-classe des affections gastro-intestinales.

Effets indésirables

Lors d'études cliniques contrôlées impliquant environ 1400 patients et depuis la commercialisation du produit, les effets indésirables suivants ont été rapportés chez des patients ayant reçu Cholestagel.

Le taux de survenue des effets indésirables est classifié comme suit : très fréquents ($\geq 1/10$), fréquents ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquents ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), rares ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$), très rares ($< 1/10\ 000$), et non déterminés (ne peut pas être estimé sur la bases des données disponibles).

Affections du système nerveux
<i>Fréquent</i> : céphalées
Affections gastro-intestinales
<i>Très fréquent</i> : flatulences*, constipation*
<i>Fréquent</i> : vomissements, diarrhée*, dyspepsie*, douleurs abdominales, selles anormales, nausées, météorisme abdominal
<i>Peu fréquent</i> : dysphagie
<i>Très rare</i> : pancréatite
<i>Fréquence indéterminée</i> : occlusion intestinale *,**
Affections musculo-squelettiques et systémiques
<i>Peu fréquent</i> : myalgie
Investigations
<i>Fréquent</i> : augmentation des triglycérides sériques
<i>Peu fréquent</i> : augmentation des transaminases sériques

* voir section ci-dessous pour d'autres informations

** effets indésirables observés après la commercialisation

Effets gastro-intestinaux

L'incidence des flatulences et des diarrhées était supérieure chez les patients recevant le placebo dans le cadre des mêmes études cliniques contrôlées. Seules la constipation et la dyspepsie ont été observées chez un pourcentage plus élevé de patients recevant Cholestagel, en comparaison avec le placebo.

La survenue d'une occlusion intestinale est susceptible d'être plus fréquente chez les patients ayant un antécédent d'occlusion intestinale ou de résection intestinale.

Cholestagel en association aux statines et en association à l'ézétimibe a été bien toléré et les effets indésirables observés ont été conformes au profil de tolérance connu des statines ou de l'ézétimibe seul.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Cholestagel n'étant pas absorbé, le risque de toxicité systémique est faible. Des symptômes gastro-intestinaux peuvent apparaître. Les doses au-delà de la dose maximale recommandée (4,5 g par jour (7 comprimés)) n'ont pas été testées.

Toutefois, en cas de surdosage, le principal effet nocif potentiel serait l'occlusion des voies gastro-intestinales. Le traitement sera déterminé en fonction de la localisation de l'occlusion potentielle, le degré d'occlusion et la présence ou absence d'une motricité intestinale normale.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agent hypolipémiant, chélateur d'acides biliaires,
code ATC : C10A C 04

Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du colesvelam, la substance active de Cholestagel, a été évalué dans plusieurs études *in vitro* et *in vivo*. Ces études ont démontré que le colesvelam possède une forte affinité pour les acides biliaires, dont l'acide glycocholique, le principal acide biliaire chez l'homme. Le cholestérol est le seul précurseur des acides biliaires. Pendant le processus normal de digestion, les acides biliaires sont excrétés vers l'intestin. Une large proportion des acides biliaires est ensuite absorbée dans le tractus intestinal et retourne vers le foie par l'intermédiaire de la circulation entérohépatique.

Le colesvelam est un polymère hypolipémiant non absorbé qui fixe les acides biliaires dans l'intestin, empêchant leur réabsorption. Le mécanisme de réduction du LDL-C des résines chélatrices des acides biliaires a été précédemment établi comme suit : à mesure que le pool des acides biliaires s'épuise, une régulation positive de l'enzyme hépatique, cholestérol 7- α -hydroxylase intervient, augmentant ainsi la transformation du cholestérol en acides biliaires. Il en résulte un accroissement des besoins en cholestérol dans les cellules du foie, entraînant un double effet d'augmentation de la transcription et de l'activité de l'hydroxy-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase, enzyme de biosynthèse du cholestérol, et d'augmentation du nombre de récepteurs hépatiques des lipoprotéines de basse densité. Un accroissement concomitant de la synthèse de lipoprotéines de très basse densité peut également intervenir. Ces effets compensatoires entraînent une augmentation de la clairance du LDL-C présent dans le sang et, par conséquent, une baisse des taux sériques de LDL-C.

Dans une étude dose-réponse de 6 mois chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et recevant 3,8 ou 4,5 g de Cholestagel par jour, une baisse de 15 à 18% des taux de LDL-C a été observée dans les 2 semaines suivant l'administration. En outre, le Cholestérol total a baissé de 7 à 10%, le HDL-C a augmenté de 3% et les triglycérides ont augmenté de 9 à 10%. L'apo-B a baissé de 12%. En comparaison, chez les patients ayant reçu un placebo, le LDL-C, le cholestérol total, le HDL-C et l'apo-B sont restés inchangés, tandis que les triglycérides ont augmenté de 5%. Les études où Cholestagel a été administré en dose unique au petit déjeuner, en dose unique au dîner ou en doses divisées au petit déjeuner et au dîner, n'ont montré aucune différence significative dans la réduction du LDL-C pour les différents schémas posologiques. Toutefois, dans une étude, les triglycérides ont eu tendance à augmenter davantage quand Cholestagel était administré en dose unique avec le petit déjeuner.

Dans une étude de 6 semaines, 129 patients présentant une hyperlipidémie mixte ont été randomisés en vue de recevoir 160 mg de fénofibrate en association avec 3,8 g de Cholestagel ou uniquement du fénofibrate. Dans le groupe recevant du fénofibrate en association à Cholestagel (64 patients), les taux de LDL-C ont été réduits de 10 % alors que dans le groupe recevant uniquement du fénofibrate (65 patients), les taux de LDL-C ont augmenté de 2 %. Des diminutions des taux de non HDL-C, C-Total et Apo-B ont également été observées. Une légère augmentation non significative de 5 % des triglycérides a également été notée. Les effets de l'association de Cholestagel avec le fénofibrate sur les risques de myopathies et d'hépatotoxicité ne sont pas connus.

Des études multicentriques, randomisées, en double aveugle, contrôlées contre placebo et portant sur 487 patients ont mis en évidence une réduction supplémentaire de 8 à 16 % du LDL-C quand 2,3 à 3,8 g de Cholestagel et une statine (atorvastatine, lovastatine ou simvastatine) étaient administrés simultanément.

L'effet de 3,8 g de Cholestagel associé à 10 mg d'ézétimibe sur les taux de LDL-C a été comparé à celui de 10 mg d'ézétimibe seul dans le cadre d'une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo, portant sur 86 patients atteints d'hypercholestérolémie primaire sur une période de traitement de 6 semaines.

Un traitement quotidien associant 10 mg d'ézétimibe à 3,8 g de Cholestagel en l'absence de statine a entraîné un effet combiné de 32 % de réduction du LDL C, avec une réduction supplémentaire de 11 % du LDL-C avec Cholestagel et l'ézétimibe en comparaison à l'ézétimibe seul.

L'ajout de 3,8 g de Cholestagel par jour au traitement maximal toléré par statine et ézétimibe a été évalué dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo portant sur 86 patients atteints d'hypercholestérolémie familiale. Au total, 85 % des patients étaient traités par l'atorvastatine (dont 50 % avec une dose de 80 mg) ou la rosuvastatine (dont 72 % avec une dose de 40 mg). Cholestagel a entraîné une réduction statistiquement significative du taux de LDL-C de 11 % et de 11 % respectivement à 6 et 12 semaines, contre une hausse respective de 7 % et de 1 % dans le groupe placebo ; les taux moyens à l'inclusion étaient de 3,75 mmol/l et de 3,86 mmol/l, respectivement. Les triglycérides ont augmenté de 19 % et 13 % à 6 et 12 semaines dans le groupe Cholestagel, et de 6 % et 13 % dans le groupe placebo, mais les hausses n'étaient pas significativement différentes. Les taux de HDL-C et de CRP ultrasensibles ne présentaient pas non plus de différence significative par rapport au groupe placebo à 12 semaines.

Population pédiatrique

Dans la population pédiatrique, la tolérance et l'efficacité d'une dose quotidienne de 1,9 ou 3,8 g de Cholestagel a été évaluée dans une étude multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo de 8 semaines portant sur 194 garçons et filles post-pubères de 10 à 17 ans atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote sous une dose stable de statines (47 patients, 24 %) ou naïfs de traitement hypolipémiant (147 patients, 76 %). Chez tous les patients, Cholestagel a entraîné une baisse statistiquement significative du taux de LDL-C (de 11 % à la posologie de 3,8 g/jour et de 4 % à la posologie de 1,9 g/jour), contre une hausse de 3 % dans le groupe placebo. Chez les patients naïfs de statine, Cholestagel en monothérapie a permis une réduction statistiquement significative du taux de LDL-C (de 12 % à la posologie de 3,8 g/jour et de 7 % à la posologie de 1,9 g/jour), contre une baisse de 1 % dans le groupe placebo (voir rubrique 4.2). Aucun effet significatif n'a été constaté sur la croissance, le développement sexuel, les taux de vitamines liposolubles ou les facteurs de coagulation, et le profil d'effets indésirables de Cholestagel était comparable à celui du placebo.

Cholestagel n'a pas été directement comparé à d'autres résines chélatrices des acides biliaires dans le cadre d'essais cliniques.

A ce jour, aucune étude conduite n'a démontré directement si un traitement par Cholestagel en monothérapie ou en association avait un effet sur la morbidité cardiovasculaire ou sur la mortalité.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Cholestagel n'est pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal.

5.3 Données de sécurité préclinique

Dans le cadre d'études non cliniques, des effets n'ont été observés qu'à des expositions considérées comme étant largement supérieures à l'exposition maximale observée chez l'homme, n'ayant par conséquent que peu de signification clinique.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé :

Cellulose (E460) microcristalline

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Eau purifiée

Pelliculage :
Hypromellose (E464)
Monoglycérides diacétylés

Encre d'impression :
Oxyde de fer noir (E172)
Hypromellose (E464)
Propylène glycol

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons en polyéthylène haute densité avec bouchon en polypropylène avec emballage extérieur.
Présentations : 180 comprimés (1 X 180)

Flacons en polyéthylène haute densité avec bouchon en polypropylène sans emballage extérieur.
Présentations : 180 comprimés (1 X 180)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/03/268/003-004

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 10 mars 2004
Date de dernier renouvellement : 12 mars 2009

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.

ANNEXE II

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBERATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Allemagne

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale.

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché soumettra des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce produit conformément aux exigences définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 c(7), de la directive 2001/83/CE et publiée sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance requises et les interventions décrites dans le PGR adopté, présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments.
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation des risques) est franchie.

Lorsque les dates de soumission d'un PSUR coïncident avec l'actualisation d'un PGR, les deux documents doivent être soumis en même temps.

ANNEXE III
ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ETIQUETAGE

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET SUR LE
CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**ETIQUETTE DE L'EMBALLAGE EXTERIEUR ET DU FLACON (24, 100 et
180 COMPRIMES) ET ETIQUETTE DU FLACON (180 COMPRIMES) SANS EMBALLAGE
EXTERIEUR**

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Cholestagel 625 mg, comprimés pelliculés
Colesevelam

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque comprimé contient 625 mg de colesevelam (sous forme de chlorhydrate).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

180 comprimés pelliculés.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Voie orale.
Les comprimés doivent être pris à l'occasion d'un repas et avec un verre d'eau.
Lire la notice avant utilisation.

**6. MISE EN GARDE SPECIALE INDIQUANT QUE LE MEDICAMENT DOIT ETRE
CONSERVE HORS DE VUE ET DE PORTEE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPECIALE(S), SI NECESSAIRE

8. DATE DE PEREMPTION

EXP

9. PRECAUTIONS PARTICULIERES DE CONSERVATION

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

10. PRECAUTIONS PARTICULIERES D'ELIMINATION DES MEDICAMENTS NON UTILISES OU DES DECHETS PROVENANT DE CES MEDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE
--

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

12. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EU/1/03/268/003 – 180 comprimés avec emballage extérieur.
EU/1/03/268/004 – 180 comprimés sans emballage extérieur.

13. NUMERO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE
--

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Cholestagel
625 mg

17 IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS
--

PC:
SN:
NN:

B. NOTICE

Notice : informations de l'utilisateur

Cholestagel 625 mg, comprimés pelliculés Colesevelam

Veillez lire attentivement de cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice, Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice voir paragraphe 4.

Que contient cette notice?

1. Qu'est-ce que Cholestagel et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cholestagel
3. Comment prendre Cholestagel
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Cholestagel
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Cholestagel et dans quel cas est-il utilisé ?

Cholestagel contient une substance active, le colesevelam (sous forme de chlorhydrate).

La prise de Cholestagel aide à abaisser le taux de cholestérol dans votre sang. Votre médecin ne doit vous donner du Cholestagel que si un régime pauvre en graisses et en cholestérol n'a pas été suffisamment efficace à lui seul.

Cholestagel agit dans votre système intestinal en fixant les acides biliaires produits par le foie et évacue les acides biliaires de votre organisme par l'intermédiaire des matières fécales. Ceci empêche votre organisme de recycler les acides biliaires présents dans les intestins comme il le fait habituellement. Sans ce processus de recyclage, le foie doit produire davantage d'acides biliaires. Pour cela, votre foie utilise le cholestérol présent dans le sang, réduisant ainsi votre taux de cholestérol sanguin.

Cholestagel est prescrit pour le traitement d'une affection appelée hypercholestérolémie primaire (quand le taux de cholestérol dans le sang est élevé) chez les adultes.

- Cholestagel peut être prescrit seul en complément d'un régime faible en graisse et en cholestérol quand le traitement par une statine (une classe de médicaments hypocholestérolémiants qui agissent au niveau du foie) est inapproprié ou mal toléré.
- Cholestagel peut être utilisé en association avec une statine et un régime faible en graisse et en cholestérol chez les patients insuffisamment contrôlés par la statine seule.
- Cholestagel peut également être associé à l'ézétimibe (un médicament hypocholestérolémiant qui agit en réduisant l'absorption du cholestérol dans l'intestin), avec ou sans statine.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Cholestagel ?

Ne prenez jamais Cholestagel :

- si vous êtes allergique au colesevelam ou à l'un des autres composants de ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6)
- si vous présentez une occlusion au niveau de l'intestin ou des voies biliaires (les canaux transportant la bile)

Si Cholestagel vous est prescrit en association à un autre médicament, vous devez également lire la notice accompagnant ce médicament avant de commencer à prendre votre médicament.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Cholestagel :

- si votre taux de triglycérides (graisses sanguines) est supérieur à 3,4 mmol/L
- si vous avez des difficultés à avaler ou présentez d'importants troubles gastriques ou intestinaux
- si vous souffrez de constipation, dans la mesure où Cholestagel peut provoquer ou aggraver cette condition. Ceci est particulièrement important chez les patients souffrant d'une maladie cardiaque coronaire ou d'une angine de poitrine.

Si vous pensez être dans l'un de ces cas, veuillez en informer votre médecin ou pharmacien avant de prendre Cholestagel.

Avant de débuter tout traitement par Cholestagel, votre médecin doit s'assurer que certaines conditions ne contribuent pas à votre taux élevé de cholestérol. Celles-ci peuvent comprendre un diabète mal contrôlé, une hypothyroïdie non traitée (faible taux d'hormones thyroïdiennes pour lequel aucun traitement n'est actuellement administré), la présence de protéines dans les urines (syndrome néphrotique), des altérations du taux de protéines dans le sang (dysprotéïnémies) et un blocage du transport de la bile vers la vésicule biliaire (pathologie hépatique obstructive)

Enfants et adolescents

La sécurité et l'efficacité de Cholestagel n'ont pas été étudiées chez les enfants (moins de 18 ans). En conséquence, l'utilisation de Cholestagel n'est pas recommandée dans cette population.

Autres médicaments et Cholestagel

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Si votre médecin soupçonne que Cholestagel peut avoir un effet sur l'absorption de tout autre médicament, il pourra vous être conseillé de prendre Cholestagel au moins 4 heures avant ou au moins 4 heures après l'administration de l'autre médicament. Si vous devez prendre d'autres médicaments plus d'une fois par jour, gardez à l'esprit que les comprimés de Cholestagel peuvent être pris une seule fois par jour.

Cholestagel peut affecter le mécanisme d'action des médicaments suivants :

- Traitement anticoagulant (médicaments, tels que la warfarine, utilisés afin de fluidifier le sang). Si vous prenez un traitement anticoagulant, vous devez consulter votre médecin afin de surveiller étroitement vos niveaux d'anticoagulant ; en effet Cholestagel peut entraver l'absorption de la vitamine K et par conséquent interférer avec l'activité de la warfarine
- Traitement thyroïdien substitutif (médicaments, tels que la thyroxine ou la lévothyroxine, utilisés en cas de faibles taux d'hormones thyroïdiennes)
- Contraceptifs oraux (médicaments visant à prévenir la grossesse)
- Il est important de prendre Cholestagel au moins 4 heures après la prise du contraceptif oral afin que l'efficacité de la contraception ne soit pas affectée.
- Vérapamil ou olmesartan (médicaments employés dans le traitement de l'hypertension artérielle). Il est important que vous preniez l'olmesartan au moins quatre heures avant Cholestagel.
- Médicaments antidiabétiques (médicaments utilisés pour traiter le diabète, tels que la metformine sous forme de comprimés à libération prolongée, le glimépiride, le glipizide, la pioglitazone, le répaglinide ou le glyburide,). Si vous prenez des médicaments pour le diabète, vous devez consulter votre médecin afin que vous puissiez être étroitement surveillé. Il est important que vous preniez le glimépiride et le glipizide au moins 4 heures avant Cholestagel.
- Médicaments antiépileptiques (médicaments, tels que la phénytoïne, utilisés pour traiter l'épilepsie).
- Ciclosporine (un médicament utilisé pour réprimer le système immunitaire).

- Acide ursodésoxycholique (un médicament utilisé pour dissoudre les lithiases vésiculaires ou traiter des maladies de foie chroniques spécifiques)

Si vous allez prendre Cholestagel et l'un de ces médicaments, il est possible que votre médecin souhaite effectuer des tests afin de s'assurer que Cholestagel n'interfère pas avec ces médicaments.

En outre, si vous présentez toute pathologie susceptible d'entraîner une carence en vitamines A, D, E ou K, votre médecin pourra souhaiter surveiller régulièrement les taux de vitamines présents dans votre organisme pendant le traitement par Cholestagel. Si nécessaire, il pourra vous conseiller de prendre des suppléments vitaminiques.

Grossesse et allaitement

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

Si Cholestagel vous est prescrit en association à une statine, il est important que vous informiez votre médecin en cas de grossesse avérée ou envisagée, car les statines ne doivent pas être employées en période de grossesse ; la notice accompagnant cette statine doit être consultée. Informez votre médecin si vous allaitez votre enfant.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'est pas affectée par la prise de comprimés de Cholestagel.

3. Comment prendre Cholestagel

Avant de débuter votre traitement par Cholestagel, il devra vous être conseillé de suivre un régime hypocholestérolémiant et vous devrez poursuivre ce régime pendant le traitement.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Comme décrit dans la Rubrique 2, si vous devez prendre Cholestagel en même temps qu'un autre médicament, il est possible que votre médecin vous conseille de prendre Cholestagel au moins 4 heures avant ou au moins 4 heures après la prise de cet autre médicament.

Si vous prenez un médicament appelé Neoral® ou la ciclosporine, veillez à ne pas changer le moment de la prise par rapport à Cholestagel : toujours en même temps ou toujours séparé par le même nombre d'heures.

Les comprimés Cholestagel doivent être ingérés lors d'un repas, avec un verre d'eau. Les comprimés doivent être avalés entiers. Ne les écrasez pas, ne les mâchez pas et ne les cassez pas en morceaux.

Traitement en association

La dose recommandée de Cholestagel, lorsqu'il est utilisé en association avec une statine et/ou de l'ézétimibe, est de 4 à 6 comprimés par jour, administrés par voie orale. Le médecin pourra vous demander de prendre votre dose de Cholestagel en une seule fois ou en deux prises quotidiennes ; dans les deux cas, Cholestagel doit être pris pendant les repas. La posologie de cette statine et de l'ézétimibe doit être conforme aux instructions propres à ce médicament. Les médicaments peuvent être pris en même temps ou séparément, selon la prescription de votre médecin.

Monothérapie

La dose recommandée de Cholestagel est de 3 comprimés pris deux fois par jour à prendre pendant les repas ou de 6 comprimés par jour à prendre pendant un repas. Le médecin pourra augmenter votre dose jusqu'à 7 comprimés par jour.

Si vous avez pris plus de Cholestagel que vous n'auriez dû

Veillez contacter votre médecin. Une constipation ou des ballonnements peuvent apparaître.

Si vous oubliez de prendre Cholestagel

Vous pouvez prendre votre dose au repas suivant, mais ne prenez jamais en une seule journée plus de comprimés que votre médecin ne vous a prescrit quotidiennement.

Si vous arrêtez de prendre Cholestagel

Votre taux de cholestérol pourra augmenter jusqu'au niveau où il se situait avant le traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez les patients prenant Cholestagel :

Très fréquents (peuvent toucher plus de 1 personne sur 10) : flatulences (gaz), constipation.

Fréquents (peuvent toucher de 1 à 10 personne(s) sur 100) : vomissements, diarrhée, indigestion, douleurs abdominales, selles anormales, sensation de mal-être, ballonnements, maux de tête, niveaux élevés de triglycérides (graisses) dans le sang.

Peu fréquents (peuvent toucher de 1 à 10 personne(s) sur 1000) : douleurs musculaires, niveaux élevés d'enzymes hépatiques dans le sang, difficultés de déglutition.

Très rares (peuvent toucher moins d'1 personne sur 10 000) : pancréatite.

Fréquence indéterminée (la fréquence ne peut pas être estimée sur la base des données disponibles) : arrêt du transit intestinal (dont la fréquence peut être augmentée chez les patients ayant un antécédent d'arrêt du transit intestinal ou ayant subi une ablation d'une portion de l'intestin)

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien.

Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables via **le système national de déclaration décrit en Annexe V**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Cholestagel

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

Ne pas utiliser ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette de l'emballage extérieur et du flacon après "EXP"

Conserver le flacon soigneusement fermé à l'abri de l'humidité.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Cholestagel

- La substance active est le colesevelam (chlorhydrate). Chaque comprimé contient 625 mg de colesevelam.
- Les autres composants (excipients) sont :

Noyau du comprimé :

Cellulose microcristalline (E460)
 Silice colloïdale anhydre
 Stéarate de magnésium
 Eau purifiée

Pellicule :

Hypromellose (E464)
 Monoglycérides diacétylés

Encre d'impression :

Oxyde de fer noir (E172)
 Hypromellose (E464)
 Propylène glycol

Qu'est-ce que Cholestagel et contenu de l'emballage extérieur

Les comprimés pelliculés de Cholestagel sont en forme de gélule de couleur blanc cassé. Ils portent l'inscription 'C625' sur un côté. Ils sont conditionnés dans des flacons de plastique équipés d'un bouchon de protection à l'épreuve des enfants.

Les emballages contiennent : 180 (1 x 180) comprimés

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché
 CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
 Ziegelhof 24
 17489 Greifswald
 Allemagne

Fabricant
 CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
 Ziegelhof 23-24
 17489 Greifswald
 Allemagne

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.