

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cholestagel 625 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 625 mg de colesevelam (como hidrocloreuro).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película (comprimidos), en forma de cápsula, blanquecinos, impresos con «C625» por una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Cholestagel, en combinación con un inhibidor de la 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HGM-CoA) reductasa (estatina), está indicado como tratamiento coadyuvante a la dieta para proporcionar una reducción adicional en las concentraciones de colesterol de lipoproteína de baja densidad (C-LDL) en aquellos pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria que no están controlados adecuadamente sólo con estatina.

Cholestagel, como monoterapia, está indicado como tratamiento coadyuvante a la dieta para la reducción del colesterol total y del C-LDL elevados, en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria para los que el tratamiento con estatinas es inapropiado o no es bien tolerado.

Cholestagel se puede utilizar junto con ezetimiba, con o sin estatina, en pacientes adultos con hipercolesterolemia primaria incluyendo a los pacientes con hipercolesterolemia familiar (consulte la sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Terapia Combinada

La dosis recomendada de Cholestagel en combinación con estatina con o sin ezetimiba es de 4 a 6 comprimidos al día. La dosis máxima recomendada es 6 comprimidos por día a razón de 3 comprimidos administrados dos veces al día con las comidas ó 6 comprimidos administrados una vez al día con una comida. Los ensayos clínicos han demostrado que Cholestagel y estatinas se pueden administrar simultáneamente o por separado y que Cholestagel y ezetimiba se pueden administrar simultáneamente o por separado.

Monoterapia

La dosis inicial recomendada de Cholestagel es 6 comprimidos por día a razón de 3 comprimidos administrados dos veces al día con las comidas ó 6 comprimidos administrados una vez al día con una comida. La dosis máxima recomendada es de 7 comprimidos al día.

Durante el tratamiento debe continuarse con la dieta reductora de colesterol y determinarse regularmente las concentraciones séricas de C total, C-LDL y triglicéridos para confirmar la respuesta inicial favorable y la respuesta adecuada a largo plazo,

Si no se puede excluir la interacción farmacológica con un medicamento concomitante, para el que variaciones pequeñas en el nivel terapéutico serían importantes clínicamente, o sobre el que no se dispone de datos clínicos sobre la administración conjunta, Cholestagel debe administrarse al menos cuatro horas antes o cuatro horas después de la medicación concomitante para minimizar el riesgo de una absorción reducida de dicha medicación (ver la sección 4.5).

Población de edad avanzada

No hay necesidad de ajustar la dosis al administrar Cholestagel a pacientes de edad avanzada.

Población pediátrica

Todavía no se ha establecido la seguridad y eficacia de Cholestagel en niños entre 0 y 17 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en la sección 5.1; sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

Los comprimidos de Cholestagel deben tomarse por vía oral con una comida y líquido.

Los comprimidos deben tragarse enteros, sin partir, ni triturar o masticar.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1
- Obstrucción intestinal o biliar

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Causas secundarias de hipercolesterolemia

Antes de iniciar un tratamiento con Cholestagel, si se consideran causas secundarias de hipercolesterolemia (es decir, diabetes mellitus mal controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva) deben ser diagnosticadas y tratadas adecuadamente.

Interacción con ciclosporina

En el caso de pacientes en tratamiento con ciclosporina que comiencen o interrumpan el tratamiento con Cholestagel, o pacientes en tratamiento con Cholestagel que tengan necesidad de iniciar el tratamiento con ciclosporina: Cholestagel reduce la biodisponibilidad de la ciclosporina (ver también la sección 4.5). Los pacientes que inicien el tratamiento con ciclosporina y que ya estén tomando Cholestagel deben someterse a un control de las concentraciones plasmáticas de ciclosporina según lo habitual y se les ajustará la dosis en consecuencia. Los pacientes que inicien el tratamiento con Cholestagel y que ya estén tomando ciclosporina deben someterse a un control de las concentraciones plasmáticas antes de la politerapia y con frecuencia inmediatamente después de su inicio, con ajuste de la dosis de ciclosporina en consecuencia. Debe tenerse en cuenta que la interrupción de la administración de Cholestagel dará lugar a un aumento de la concentración plasmática de ciclosporina. Por tanto, los pacientes que estén tomando ambos fármacos, ciclosporina y Cholestagel, deben someterse a un control de las concentraciones plasmáticas antes y, con frecuencia, después de interrumpir el tratamiento con Cholestagel, ajustando las dosis de ciclosporina en consecuencia.

Efectos en los niveles de triglicéridos

Se debe tener precaución al tratar a pacientes con concentraciones de triglicéridos superiores a 3,4 mmol/l, ya que se ha observado que Cholestagel aumenta los niveles de triglicéridos. No se ha establecido la seguridad y eficacia para pacientes con concentraciones de triglicéridos superiores a 3,4 mmol/l puesto que dichos pacientes fueron excluidos de los estudios clínicos.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cholestagel en pacientes con disfagia, trastornos de la ingestión, trastornos graves de la motilidad gastrointestinal, enfermedad inflamatoria intestinal, insuficiencia hepática o cirugía mayor del tubo digestivo. En consecuencia, se debe tener precaución al usar Cholestagel en pacientes con estas afecciones.

Estreñimiento

Cholestagel puede provocar o empeorar procesos de estreñimiento. Se debe sopesar el riesgo de estreñimiento especialmente en pacientes con cardiopatía coronaria y angina de pecho.

Anticoagulantes

Se debe controlar cuidadosamente el tratamiento anticoagulante en pacientes que reciban warfarina o sustancias parecidas, puesto que se ha demostrado que los secuestradores de ácidos biliares, como Cholestagel, reducen la absorción de la vitamina K y, por tanto, interfieren en el efecto anticoagulante de la warfarina (ver también sección 4.5).

Anticonceptivos orales

Cholestagel puede afectar a la biodisponibilidad de la píldora anticonceptiva oral cuando se administra simultáneamente. Es importante asegurarse de que Cholestagel se administra al menos 4 horas después de la píldora anticonceptiva oral para minimizar el riesgo de cualquier interacción (ver también sección 4.5).

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En general

Cholestagel podría afectar a la biodisponibilidad de otros medicamentos. Por tanto, cuando no se pueda excluir la interacción de Cholestagel con otro medicamento administrado concomitantemente, para el que variaciones pequeñas en el nivel terapéutico serían importantes clínicamente, Cholestagel se debe administrar al menos cuatro horas antes o cuatro horas después de dicho medicamento para reducir el riesgo de disminución de la absorción del medicamento concomitante. Para aquellos medicamentos administrados concomitantemente que requieran su administración en varias tomas, se debe tener en cuenta que la dosis requerida de Cholestagel se puede tomar como una sola toma al día.

Al administrar medicamentos en los cuales las alteraciones en las concentraciones sanguíneas pudieran tener un efecto clínicamente significativo tanto en la seguridad como en la eficacia, los médicos debenn considerar la posibilidad de controlar las concentraciones séricas o los efectos.

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

En los estudios de interacciones en voluntarios sanos, Cholestagel no tenía un efecto clínicamente importante en la biodisponibilidad de la digoxina, el metopropol, la quinina, el ácido valproico y la warfarina. Cholestagel redujo la $C_{\text{máx}}$ y el ABC del verapamil de liberación mantenida en aproximadamente el 31 % y el 11 %, respectivamente. Dado que existe un alto grado de variación en la biodisponibilidad de verapamil, no está clara la importancia clínica de este resultado.

La administración conjunta de colesevelam y olmesartan disminuye la exposición a olmesartan. Olmesartan se debe administrar al menos 4 horas antes que colesevelam.

En muy raras ocasiones se han notificado niveles reducidos de fenitoína en pacientes que han recibido Cholestagel en combinación con fenitoína.

Tratamiento anticoagulante

Se debe controlar cuidadosamente el tratamiento anticoagulante en pacientes que reciban warfarina o sustancias parecidas, como Cholestagel, puesto que se ha demostrado que los secuestradores de ácidos biliares reducen la absorción de la vitamina K y, por tanto, interfieren en el efecto anticoagulante de la warfarina. No se han realizado estudios específicos de la interacción clínica entre colesevelam y la vitamina K.

Levotiroxina

En un estudio de interacción en voluntarios sanos, Cholestagel redujo el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de la levotiroxina cuando se administraba concomitantemente o 1 hora después. No se observó ninguna interacción si Cholestagel se administraba al menos cuatro horas después de la levotiroxina.

Píldora anticonceptiva oral

En un estudio de interacción en voluntarios sanos, Cholestagel redujo la $C_{\text{máx}}$ de noretindrona, así como el AUC y la $C_{\text{máx}}$ de etinilestradiol cuando se administraban simultáneamente con la píldora anticonceptiva oral. Esta interacción también se observó cuando Cholestagel se administraba una hora después de la píldora anticonceptiva oral. Sin embargo, no se observó ninguna interacción si Cholestagel se administraba cuatro horas después de la píldora anticonceptiva oral.

Ciclosporina

En un estudio de interacción en voluntarios sanos, la administración concomitante de Cholestagel y ciclosporina reducía significativamente el $AUC_{0-\text{inf}}$ y la $C_{\text{máx}}$ de ciclosporina en un 34% y un 44%, respectivamente. Por tanto, se aconseja controlar estrechamente las concentraciones de ciclosporina en sangre (ver también la sección 4.4). Además, según los fundamentos teóricos, Cholestagel debe administrarse al menos 4 horas después de la ciclosporina para minimizar aún más los riesgos relacionados con la administración concomitante de ciclosporina y Cholestagel. Asimismo, Cholestagel debe administrarse siempre a las mismas horas, puesto que el momento en que se tome Cholestagel y ciclosporina podría afectar teóricamente al grado de reducción de la biodisponibilidad de la ciclosporina.

Estatinas

En ensayos clínicos en los que se administró Cholestagel en combinación con estatinas, se observó un efecto reductor adicional y esperado del C-LDL y no se advirtieron efectos inesperados. Cholestagel no tuvo ningún efecto en la biodisponibilidad de lovastatina en un estudio de interacción.

Agentes antidiabéticos

La administración conjunta de colesevelam y comprimidos de metformina de liberación sostenida (ER) aumenta la exposición a metformina. Los pacientes que reciban de forma concomitante metformina ER y colesevelam se deben monitorizar para que obtengan una respuesta clínica habitual para el uso de medicamentos antidiabéticos.

Colesevelam se une a glimepirida y reduce la absorción de glimepirida en el tracto gastrointestinal. No se ha observado interacción cuando glimepirida se toma al menos 4 horas antes que colesevelam. Por tanto, glimepirida se debe administrar al menos 4 horas antes que colesevelam.

La administración conjunta de colesevelam y glipizida disminuye la exposición a glipizida. Glipizida se debe administrar al menos 4 horas antes que colesevelam.

La administración conjunta de Cholestagel y gliburida (conocida también como glibenclamida) causó una reducción del $AUC_{0-\text{inf}}$ y de la $C_{\text{máx}}$ de gliburida en un 32% y un 47%, respectivamente. No se observó ninguna interacción si Cholestagel se administraba cuatro horas después de gliburida.

La administración conjunta de Cholestagel y repaglinida no tenía efecto sobre el AUC y causaba una reducción del 19% en la $C_{\text{máx}}$ de repaglinida, desconociéndose su relevancia clínica. No se observó ninguna interacción cuando Cholestagel se administraba una hora después de repaglinida.

No se observó ninguna interacción cuando se administraban simultáneamente Cholestagel y pioglitazona a voluntarios sanos.

Ácido ursodeoxicólico

Cholestagel se une principalmente a los ácidos biliares hidrófobos. En un estudio clínico Cholestagel no afectó a la excreción fecal de ácido ursodeoxicólico (hidrófilo) endógeno. No obstante, no se han realizado estudios formales de interacción con ácido ursodeoxicólico. Como se ha señalado en general, si no se puede excluir la interacción farmacológica con un medicamento concomitante, Cholestagel debe administrarse al menos cuatro horas antes o al menos cuatro horas después del medicamento concomitante para reducir el riesgo de disminución de la absorción del medicamento concomitante.

Debe tenerse en cuenta la posibilidad de supervisar los efectos clínicos del tratamiento con ácido ursodeoxicólico.

Otras formas de interacción

Cholestagel no dio lugar a una reducción clínicamente significativa en la absorción de las vitaminas A, D, E o K durante los estudios clínicos realizados durante un año. Sin embargo, se debe tener precaución al tratar a pacientes sensibles a la vitamina K o con carencia de vitaminas liposolubles, tales como los pacientes que sufren una mala absorción. En estos pacientes, se recomienda controlar las concentraciones de vitamina A, D y E y valorar el estado de la vitamina K mediante la obtención de parámetros de coagulación y se deben administrar suplementos vitamínicos si es necesario.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre el uso de Cholestagel en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican la aparición de efectos nocivos directos o indirectos en el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo postnatal (ver la sección 5.3). Se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Lactancia

No se ha establecido la seguridad de Cholestagel en mujeres en periodo de lactancia. Se debe tener precaución cuando se prescriba a mujeres en periodo de lactancia.

Fertilidad

No hay datos sobre los efectos de Cholestagel sobre la fertilidad en humanos. Un estudio realizado en ratas no mostró diferencias en los parámetros reproductivos entre los grupos, que pudieran implicar efectos reproductivos atribuibles a colesevelam.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Cholestagel sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes son flatulencia y estreñimiento, descritas entre la clase de trastornos gastrointestinales.

Listado tabulado de reacciones adversas

En ensayos clínicos controlados en los que participaron aproximadamente 1.400 pacientes y durante el uso posterior a la aprobación, se notificaron las siguientes reacciones adversas en pacientes que recibieron Cholestagel.

La tasa de notificación se clasifica como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), y no conocida (no se puede estimar de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso
<i>Frecuentes:</i> cefalea
Trastornos gastrointestinales
<i>Muy frecuentes:</i> flatulencia*, estreñimiento*
<i>Frecuentes:</i> vómitos, diarrea*, dispepsia*, dolor abdominal, heces anómalas, náuseas, distensión abdominal
<i>Poco frecuentes:</i> disfagia

<i>Muy raras:</i> pancreatitis
No conocida: obstrucción intestinal*. **
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo
<i>Poco frecuentes:</i> mialgia
Exploraciones complementarias
<i>Frecuentes:</i> aumento de triglicéridos en suero
<i>Poco frecuentes:</i> aumento de transaminasas en suero

*ver sección abajo para más información

** reacciones adversas de la experiencia post-comercialización

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

En los mismos ensayos clínicos controlados, la incidencia típica de la flatulencia y la diarrea fue superior en pacientes que recibían placebo. Únicamente el estreñimiento y la dispepsia se notificaron en un mayor porcentaje entre los pacientes que recibieron Cholestagel en comparación con placebo.

La incidencia de obstrucción intestinal es probable que se vea aumentada entre pacientes con antecedentes previos de obstrucción intestinal o resección intestinal.

Cholestagel en combinación con estatinas y en combinación con ezetimiba fue bien tolerado, y las reacciones adversas observadas fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de estatinas o ezetimiba solas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Puesto que Cholestagel no se absorbe, el riesgo de toxicidad generalizada es bajo. Se podrían producir síntomas gastrointestinales. No se han realizado pruebas con dosis que superen la dosis máxima recomendada (4,5 g al día (7 comprimidos)).

No obstante, si se produjera un caso de sobredosis, el mayor daño posible sería la obstrucción del tubo digestivo. La ubicación de dicha obstrucción posible, el grado de obstrucción y la presencia o ausencia de motilidad intestinal normal determinarían el tratamiento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes modificadores de los lípidos, secuestradores de ácidos biliares, código ATC: C10A C 04

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de la actividad de colesevelam, el principio activo de Cholestagel, ha sido evaluado en varios estudios *in vitro* e *in vivo*. Estos estudios han demostrado que colesevelam se fija a los ácidos biliares, lo que incluye el ácido glicólico que es el ácido biliar principal en humanos. El colesterol es el único precursor de los ácidos biliares. Durante la digestión normal, se segregan ácidos biliares en el intestino. El tracto intestinal absorbe después una parte importante de los ácidos biliares, que vuelven al hígado a través de la circulación enterohepática.

Colesevelam es un polímero no absorbible, hipolipidemiante, que se fija a los ácidos biliares en el intestino, impidiendo su reabsorción. El mecanismo reductor del C-LDL de los secuestradores de ácidos biliares se ha establecido previamente según se explica a continuación: a medida que se agota la reserva de ácidos biliares, se produce una regulación por incremento de la enzima hepática, colesterol 7- α -hidroxilasa, aumentando la conversión del colesterol en ácidos biliares. Esto produce un aumento de las exigencias de colesterol en las células hepáticas, dando lugar al doble efecto de aumento de la transcripción y actividad de la enzima responsable de la biosíntesis del colesterol, la hidroximetilglutaril coenzima A (HGM-CoA) reductasa, y aumentando el número de receptores hepáticos de lipoproteínas de baja densidad. Se puede producir un aumento concomitante en la síntesis de lipoproteínas de muy baja densidad. Estos efectos compensatorios dan lugar a un mayor aclaramiento del C-LDL de la sangre, y a su vez a una reducción de las concentraciones de C-LDL en suero.

En un estudio de respuesta a la dosis de 6 meses realizado en pacientes con hipercolesterolemia primaria que recibieron 3,8 ó 4,5 g de Cholestagel diariamente, se observó una reducción del 15 al 18 % en las concentraciones de C-LDL, siendo evidente antes de que transcurrieran 2 dos semanas desde la administración. Además, el C Total disminuyó del 7 al 10 %, el C-HDL aumentó el 3 % y los triglicéridos aumentaron del 9 al 10 %. La apo-B se redujo en un 12 %. En comparación, en los pacientes que recibieron placebo no hubo variaciones en el C-LDL, el C Total, el C-HDL y la Apo-B, mientras que los triglicéridos aumentaron un 5 %. Los estudios que examinaron la administración de Cholestagel como dosis única en el desayuno, dosis única en la cena o dosis divididas en el desayuno y en la cena, no demostraron diferencias significativas en la reducción del C-LDL para las distintas pautas posológicas. No obstante, en un estudio, los triglicéridos tendieron a aumentar más cuando Cholestagel se administró como dosis única al desayuno.

En un ensayo de 6 semanas de duración, se asignaron aleatoriamente 129 pacientes con hiperlipidemia mixta que recibieron 160 mg de fenofibrato junto con 3,8 g de Cholestagel o fenofibrato en monoterapia. El grupo de fenofibrato junto con Cholestagel (64 pacientes) mostró una reducción del 10% en los niveles de C-LDL frente a un aumento del 2% para el grupo de fenofibrato (65 pacientes). También se observaron reducciones en el C-no HDL, colesterol total y apo-B. Se observó un pequeño aumento del 5%, no significativo, en los niveles de triglicéridos. Se desconocen los efectos de la combinación de fenofibrato y Cholestagel en el riesgo de miopatía o hepatotoxicidad.

Los estudios multicéntricos, aleatorizados, ciegos y controlados con placebo, realizados en 487 pacientes, demostraron una reducción adicional del 8 al 16 % del C-LDL cuando se administraron entre 2,3 y 3,8 g de Cholestagel y una estatina (atorvastatina, lovastatina o simvastatina) a la vez.

El efecto de 3,8 g de Cholestagel más 10 mg de ezetimiba frente a 10 mg de ezetimiba sola en los niveles del C-LDL se evaluó en un estudio de grupo paralelo multicéntrico, aleatorizado, ciego y controlado con placebo realizado en 86 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante un periodo de tratamiento de más de 6 semanas.

La terapia diaria con una combinación de 10 mg de ezetimiba y 3,8 g de Cholestagel en ausencia de una estatina dio como resultado un efecto combinado significativo de una reducción del 32% del C-LDL y un efecto adicional de una reducción del 11% del C-LDL con Cholestagel y ezetimiba con respecto a la ezetimiba sola.

La adición diaria de 3,8 g de Cholestagel al tratamiento de ezetimiba y estatina máximo tolerado se evaluó en un estudio multicéntrico, aleatorizado, ciego y controlado con placebo realizado en 86 pacientes con hipercolesterolemia familiar. Un total del 85% de pacientes se trataron con atorvastatina (el 50% recibió una dosis de 80 mg) o rosuvastatina (72% recibió una dosis de 40 mg). Cholestagel dio como resultado una reducción del C-LDC estadísticamente significativa del 11% y 11% en la semana 6 y 12 frente a un incremento del 7% y 1% en el grupo placebo; los niveles iniciales medios fueron 3,75mmol/l y 3,86 mmol/l, respectivamente. Los triglicéridos en el grupo de Cholestagel aumentaron un 19% y 13% en las semanas 6 y 12 frente a un incremento del 6% y 13% en el grupo placebo, pero los incrementos no fueron significativamente diferentes. Los niveles de C-HDL y hsCRP tampoco fueron significativamente diferentes con respecto al placebo a las 12 semanas.

Población pediátrica

En la población pediátrica, la seguridad y la eficacia de 1,9 o 3,8 g/día de Cholestagel fueron evaluadas en un estudio multicéntrico, aleatorizado, ciego y controlado con placebo en 194 niños y niñas postmenárquicas entre 10-17 años de edad, con FH heterocigótico con una dosis estable de estatinas (47 pacientes, 24%) o sin someterse nunca a un tratamiento de reducción de lípidos (147 pacientes, 76%). Para todos los pacientes, Cholestagel dio como resultado una reducción del C-LDL del 11% a 3,8 g/día y 4% a 1,9 g/día, frente a un incremento del 3% en el grupo placebo. En pacientes que no se han sometido a tratamiento con estatina, Cholestagel dio como resultado una reducción significativa del C-LDL del 12% a 3,8 g/día y 7% a 1,9 g/día, frente a la reducción del 1% en el grupo placebo (ver sección 4.2). No se han dado efectos significativos en el crecimiento, maduración sexual, niveles de vitaminas solubles en grasa o factores de coagulación, y el perfil de reacciones adversas para Cholestagel fue comparable al observado con placebo.

Cholestagel no se ha comparado directa o indirectamente con otros secuestradores de ácidos biliares en ensayos clínicos.

Hasta el momento no se ha realizado estudios que demuestren directamente si el tratamiento con Cholestagel, como monoterapia o terapia combinada, tiene algún efecto en la morbilidad cardiovascular.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Cholestagel no se absorbe en el tubo digestivo.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Únicamente se observaron reacciones en los estudios no clínicos con exposiciones consideradas superiores a la máxima humana, lo que indica poca relevancia para su uso clínico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina (E460)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Agua purificada

Recubrimiento con película:

Hipromelosa (E464)
Monoglicéridos diacetilados

Tinta de impresión:

Óxido de hierro negro (E172)
Hipromelosa (E464)
Propilenglicol

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Después de la apertura: 45 días

6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frascos de polietileno de gran densidad con tapón de polipropileno con cartón exterior.
Los tamaños de envases son: 180 comprimidos (1 X 180)

Frascos de polietileno de gran densidad con tapón de polipropileno sin embalaje exterior.
Los tamaños de envases son: 180 comprimidos (1 X 180)

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemania

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/268/003-004

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10 marzo 2004
Fecha de la última renovación: 12 marzo 2009

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del (de los) fabricante(s) responsable(s) de la liberación de los lotes

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 23-24
17489 Greifswald
Alemania

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- Informes periódicos de seguridad (IPS)

El Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) presentará informes periódicos de seguridad para este medicamento de conformidad con las exigencias establecidas en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD), prevista en el artículo 107 ter, (párrafo 7), de la Directiva 2001/83/CE y publicados en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- Plan de Gestión de Riesgos (PGR)

El TAC realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la Autorización de Comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

Si coincide la presentación de un IPS con la actualización del PGR, ambos documentos se pueden presentar conjuntamente.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

EMBALAJE EXTERIOR Y ETIQUETA DEL FRASCO (24. 100 Y 180 COMPRIMIDOS) CON EMBALAJE EXTERIOR
ETIQUETA DEL FRASCO (180 COMPRIMIDOS) SIN EMBALAJE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Cholestagel 625 mg comprimidos recubiertos con película
Colesevelam

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido contiene 625 mg de colesevelam (como hidrócloruro).

3. LISTA DE EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

180 comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral.
Los comprimidos se deben tomar con líquidos y con comida.
Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Alemania

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/03/268/003 180 comprimidos con embalaje exterior
EU/1/03/268/004 180 comprimidos sin embalaje exterior

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica.

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Cholestagel
625 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC:
SN:
NN:

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

Cholestagel 625 mg comprimidos recubiertos con película

Colesevelam

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque presenten los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Cholestagel y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cholestagel
3. Cómo tomar Cholestagel
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Cholestagel
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Cholestagel y para qué se utiliza

Cholestagel contiene el principio activo colesevelam (como hidrocloreto). Tomar Cholestagel le ayuda a reducir la concentración de colesterol en sangre. Su médico debe recetarle Cholestagel si una dieta baja en grasas y colesterol no funcionó lo suficientemente bien.

Cholestagel actúa en el sistema intestinal fijándose a los ácidos biliares producidos por el hígado, y eliminando los ácidos biliares del cuerpo en las heces, evitando así que el cuerpo recicle los ácidos biliares de los intestinos de una forma normal. Debido a la ausencia del proceso de reciclaje, el hígado tiene que producir ácidos biliares adicionales, para lo cual, utiliza el colesterol de la sangre, lo que reduce la concentración de colesterol en sangre.

Cholestagel se receta para tratar una enfermedad conocida como hipercolesterolemia primaria (cuando el colesterol en sangre es elevado) en adultos.

- Cholestagel se puede recetar solo, junto con una dieta baja en grasa y colesterol, cuando el tratamiento con una estatina (una clase de medicamento reductor de colesterol que actúa en el hígado) no es apropiado o bien tolerado.
- Cholestagel se puede usar junto con una estatina y una dieta baja en grasa y colesterol cuando no se controla de forma adecuada a los pacientes tratados con una estatina en concreto.
- Cholestagel también se puede utilizar con ezetimiba (un medicamento para reducir el colesterol que funciona reduciendo la absorción de colesterol del intestino), con o sin estatina.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Cholestagel

No tome Cholestagel:

- si es alérgico a colesevelam o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6)
- si tiene bloqueo intestinal o de los conductos biliares (conductos que llevan la bilis).

Si le recetan Cholestagel junto con otro medicamento, debe también leer el prospecto de ese medicamento, antes de empezar el tratamiento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Cholestagel

- si sus concentraciones de triglicéridos (grasas en sangre) son superiores a 3,4 mmol/l
- si tiene dificultad al tragar o un trastorno estomacal o intestinal grave
- si padece estreñimiento debido a que Cholestagel puede producir o empeorar esta afección. Esto es especialmente importante en el caso de pacientes con cardiopatía coronaria y angina de pecho.

Si piensa que alguno de los puntos anteriores es aplicable a su caso, debe informar a su médico o farmacéutico antes de tomar Cholestagel.

Antes de iniciar un tratamiento con Cholestagel, su médico debe asegurarse de que ciertas enfermedades no contribuyan a sus elevadas concentraciones de colesterol, entre las que podrían estar incluidas diabetes mal controlada, hipotiroidismo no tratado (niveles bajos de la hormona tiroidea para lo cual no se ofrece tratamiento en la actualidad), proteínas en la orina (síndrome nefrótico), concentraciones de proteínas en sangre alteradas (disproteinemias) y bloqueo del transporte de bilis hasta la vesícula biliar (enfermedad hepática obstructiva)

Niños y adolescentes

La seguridad y eficacia en niños (menores de 18 años de edad) no se ha estudiado. Por tanto, no se recomienda el uso de Cholestagel en esta población.

Otros medicamentos y Cholestagel

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquier otro medicamento.

Si su médico sospecha que Cholestagel podría afectar a la absorción de otros medicamentos, es posible que se le aconseje tomar Cholestagel al menos 4 horas antes o 4 horas después de tomar el otro medicamento. Si necesita tomar otros medicamentos más de una vez al día, recuerde que los comprimidos de Cholestagel se pueden tomar una vez al día.

Cholestagel puede afectar a la forma en que funcionan los siguientes medicamentos:

- Tratamiento anticoagulante (medicamentos como la warfarina, usada para fluidificar la sangre)
Si está tomando tratamiento anticoagulante consulte con su médico para monitorizar cuidadosamente los niveles de anticoagulantes, ya que Cholestagel puede afectar la absorción de vitamina K y, por tanto, interferir con la actividad de warfarina.
- Tratamiento tiroideo sustitutivo (medicamentos como la tiroxina o levotiroxina, usadas para tratar los niveles bajos de hormonas tiroideas)
- Anticonceptivos orales (medicamentos para evitar el embarazo)
Es importante que tome Cholestagel al menos 4 horas después de tomar el anticonceptivo oral para garantizar que no se ve afectada la eficacia del anticonceptivo.
- Verapamil u olmesartan (un medicamento usado para tratar la tensión arterial alta). Es importante que tome olmesartan al menos 4 horas antes que Cholestagel.
- Medicamentos antidiabéticos (medicamentos usados para el tratamiento de la diabetes, como comprimidos de metformina de liberación prolongada (ER), glimepirida, glipizida, pioglitazona, repaglidina o gliburida,) Si está tomando medicamentos para el tratamiento de la diabetes, debe consultar con su médico de forma que sea monitorizado adecuadamente. Es importante que tome glimepirida y glipizida al menos 4 horas antes que Cholestagel.
- Medicamentos antiepilépticos (medicamentos como fenitoína usados para tratar la epilepsia).
- Ciclosporina (un medicamento utilizado para suprimir el sistema inmunitario).
- Ácido ursodeoxicólico (un medicamento utilizado para disolver las piedras en la vesícula biliar o tratar determinadas enfermedades hepáticas crónicas).

Si va a tomar Cholestagel y uno de estos otros medicamentos, es posible que su médico quiera realizar pruebas para asegurarse de que Cholestagel no interfiere con estos medicamentos.

Además, si sufre una enfermedad que provoque la carencia de vitaminas A, D, E o K, es posible que su médico quiera realizar pruebas de sus concentraciones vitamínicas de forma periódica mientras toma Cholestagel. Si lo considera necesario, su médico le aconsejará que tome suplementos vitamínicos.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, o cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

Si le recetan Cholestagel y una estatina juntos, es importante que diga a su médico si está embarazada o si prevé quedarse embarazada ya que no se deben usar estatinas durante el embarazo; se debe consultar el prospecto de esa estatina en concreto.

Si se está en periodo de lactancia, informe de ello a su médico, porque es posible que interrumpa la medicación.

Conducción y uso de máquinas

Tomar comprimidos de Cholestagel no afecta a su capacidad para conducir o utilizar máquinas.

3. Cómo tomar Cholestagel

Antes de iniciar un tratamiento con Cholestagel, se le debe aconsejar que siga una dieta reductora del colesterol, que debe mantener durante el tratamiento.

Siga exactamente las instrucciones de administración de Cholestagel indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico. Como se describe en la sección 2, si va a tomar otro medicamento con Cholestagel, es posible que su médico le aconseje que tome Cholestagel al menos 4 horas antes o 4 horas después de tomar otros medicamentos.

Si toma un medicamento llamado Neoral® o ciclosporina, asegúrese de tomarlo con Cholestagel de un modo coherente durante el día; ya sean siempre juntos o separados en un intervalo de horas establecido.

Debe tomar los comprimidos de Cholestagel con alimentos y líquido. Los comprimidos deben tragarse enteros. No parta, ni triture o mastique los comprimidos.

Terapia combinada

La dosis recomendada de Cholestagel, cuando se usa junto con estatina o ezetimiba o ambos conjuntamente, es de 4 a 6 comprimidos al día por vía oral. Su médico le podrá indicar que tome la dosis de Cholestagel una o dos veces al día; en cualquier caso, debe tomarlo con una comida. La administración de la dosis de estatina y ezetimiba debe corresponderse con las indicadas en las instrucciones de ese medicamento en particular. Los medicamentos se podrán tomar a la vez o en momentos distintos de acuerdo con lo que haya recetado su médico.

Monoterapia

La dosis recomendada de Cholestagel es de 3 comprimidos administrados dos veces al día con las comidas ó 6 comprimidos administrados una vez al día con una comida. Su médico podrá aumentar la dosis a 7 comprimidos al día.

Si toma más Cholestagel del que debe

Póngase en contacto con su médico. Se podría producir estreñimiento e hinchazón.

Si olvidó tomar Cholestagel

Podrá tomar su dosis con una comida posterior, pero nunca tome en un día un número de comprimidos superior al que su médico le ha prescrito para un solo día.

Si interrumpe el tratamiento con Cholestagel

Es posible que su colesterol aumente hasta el nivel anterior al inicio del tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, Cholestagel puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Se han observado los siguientes efectos adversos en pacientes que toman Cholestagel:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes): flatulencia, estreñimiento.

Frecuentes: (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes): vómitos, diarrea, indigestión, dolor abdominal, heces anómalas, náuseas, hinchazón, dolor de cabeza, niveles elevados de triglicéridos (grasas) en sangre.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes): dolor muscular, niveles plasmáticos elevados de enzimas hepáticas, dificultad para tragar.

Muy raros (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 pacientes): inflamación del páncreas.

No conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles): obstrucción intestinal (que puede aumentar entre pacientes con antecedentes previos de obstrucción intestinal o resección intestinal)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Usted puede comunicar reacciones adversas vía el sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Cholestagel

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la caja o en la etiqueta del frasco después de «CAD».

Mantener el frasco perfectamente cerrado para protegerlo de la humedad.

Una vez abierto utilizar en un plazo de 45 días.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Cholestagel

- El principio activo es colesevelam (como hidrocloreto). Cada comprimido contiene 625 mg de colesevelam.

- Los demás componentes (excipientes) son:

Núcleo del comprimido:

Celulosa microcristalina (E460)

Sílice coloidal anhidra

Estearato de magnesio

Agua purificada

Recubrimiento con película:

Hipromelosa (E464)

Monoglicéridos diacetilados

Tinta de impresión:

Óxido de hierro negro (E172)

Hipromelosa (E464)

Propilenglicol

Aspecto del producto y contenido del envase

Los comprimidos de Cholestagel son blanquecinos, en forma de cápsula, con una película y llevan impreso «C625» por una cara. Están envasados en frascos de plástico, cerrados con tapones resistentes a la apertura por los niños.

Los tamaños de envases son: 180 (1 x 180) comprimidos

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Titular de la autorización de comercialización

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Alemania

Responsable de la fabricación

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 23-24

17489 Greifswald

Alemania

Fecha de la última revisión de este prospecto

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.