

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Cholestagel 625 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Tablette enthält 625 mg Colesevelam (als Hydrochlorid).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Grauweiße, ovale Filmtabletten, auf einer Seite bedruckt mit „C625“.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel mit einem 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-(HMG-CoA-)Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der Low-Density-Cholesterin-(LDL-C-)Spiegel bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.

Cholestagel als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt-Cholesterins und LDL-C bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.

Cholestagel kann auch in Kombination mit Ezetimib, mit oder ohne ein Statin, bei erwachsenen Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, einschließlich Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie, angewendet werden (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierungKombinationstherapie

Die empfohlene Tagesdosis für Cholestagel in Kombination mit einem Statin, mit oder ohne Ezetimib, beträgt 4 bis 6 Tabletten. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 6 Tabletten pro Tag, wobei 3 Tabletten zweimal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen werden oder 6 Tabletten einmal täglich mit einer Mahlzeit. Klinische Prüfungen haben gezeigt, dass Cholestagel sowohl mit Statinen als auch mit Ezetimib zeitlich getrennt oder gleichzeitig verabreicht werden kann.

Monotherapie

Die empfohlene Anfangsdosis für Cholestagel beträgt 6 Tabletten pro Tag, wobei 3 Tabletten zweimal täglich mit den Mahlzeiten eingenommen werden oder 6 Tabletten einmal täglich mit einer Mahlzeit. Die empfohlene Maximaldosis beträgt 7 Tabletten pro Tag.

Während der Therapie sollten die cholesterinsenkende Diät fortgesetzt und die Gesamt-C-, LDL-C- und Triglyceridspiegel im Serum regelmäßig kontrolliert werden, um ein positives anfängliches und angemessenes langfristiges Ansprechen zu bestätigen.

Wenn eine Wechselwirkung mit einem gleichzeitig anzuwendenden Arzneimittel, bei dem geringfügige Schwankungen des therapeutischen Spiegels klinisch bedeutsam sind, nicht ausgeschlossen werden kann oder keine klinischen Daten über die gleichzeitige Anwendung vorliegen, sollte Cholestagel mindestens vier Stunden vor bzw. frühestens vier Stunden nach dem gleichzeitig anzuwendenden Arzneimittel angewendet werden, um das Risiko einer verminderten Resorption des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu minimieren (siehe Abschnitt 4.5).

Ältere Patienten

Eine Anpassung der Dosis ist bei der Anwendung von Cholestagel bei älteren Patienten nicht erforderlich.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cholestagel bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 und 17 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen.

Zurzeit vorliegende Daten werden in Abschnitt 5.1 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Art der Anwendung

Cholestagel-Tabletten sind oral mit einer Mahlzeit und Flüssigkeit einzunehmen.

Die Tabletten sollen im Ganzen geschluckt werden. Sie sollen nicht zerbrochen, zerkaut oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile,
- Darmverschluss oder Gallengangverlegung.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die AnwendungSekundäre Ursachen einer Hypercholesterinämie

Vor Einleitung der Therapie mit Cholestagel sollten sekundäre Ursachen einer Hypercholesterinämie (d. h. schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Dysproteinämien, obstruktive Lebererkrankung), sofern in Betracht gezogen, diagnostiziert und entsprechend behandelt werden.

Wechselwirkungen mit Ciclosporin

Für Patienten, die mit Ciclosporin behandelt werden und die Einnahme von Cholestagel beginnen oder beenden, bzw. Patienten, die mit Cholestagel behandelt werden und mit der Einnahme von Ciclosporin beginnen müssen: Cholestagel vermindert die Bioverfügbarkeit von Ciclosporin (siehe auch Abschnitt 4.5). Bei Patienten, die eine Therapie mit Ciclosporin beginnen und bereits Cholestagel einnehmen, sollten die Ciclosporin-Konzentrationen im Blut wie üblich überwacht und die Dosis entsprechend angepasst werden. Bei Patienten, die eine Therapie mit Cholestagel beginnen und bereits Ciclosporin einnehmen, sollten die Blutkonzentrationen vor der Kombinationstherapie und unmittelbar nach Beginn der Kombinationstherapie engmaschig überwacht werden, wobei die Ciclosporin-Dosis entspre-

chend anzupassen ist. Zu beachten ist, dass eine Beendigung der Cholestagel-Therapie zu erhöhten Ciclosporin-Konzentrationen im Blut führt. Deswegen sollten Patienten, die sowohl Ciclosporin als auch Cholestagel einnehmen, ihre Blutkonzentrationen vor und regelmäßig nach der Beendigung der Cholestagel-Therapie überwachen lassen, wobei ihre Ciclosporin-Dosis entsprechend angepasst werden muss.

Effekte auf Triglyceridspiegel

Bei Behandlung von Patienten mit Triglyceridspiegeln über 3,4 mmol/l ist aufgrund der triglyceridsteigernden Wirkung von Cholestagel Vorsicht geboten. Die Sicherheit und Wirksamkeit ist bei Patienten mit Triglyceridspiegeln über 3,4 mmol/l nicht erwiesen, da solche Patienten von den klinischen Studien ausgeschlossen waren.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Cholestagel bei Patienten mit Dysphagie, Schluckbeschwerden, schweren gastrointestinalen Motilitätsstörungen, entzündlichen Darm-erkrankungen, Leberinsuffizienz oder größeren Magen-Darm-Trakt-Operationen ist nicht erwiesen. Daher darf Cholestagel bei Patienten mit diesen Erkrankungen nur mit Vorsicht angewendet werden.

Obstipation

Cholestagel kann Verstopfung auslösen oder eine bestehende Verstopfung verschlimmern. Das Risiko einer Verstopfung muss besonders bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Angina Pectoris berücksichtigt werden.

Antikoagulanzen

Bei Patienten unter Warfarin oder ähnlichen Arzneimitteln muss die gerinnungshemmende Therapie eng überwacht werden, da für Gallensäuren-Komplexbildner wie Cholestagel gezeigt wurde, dass sie die Resorption von Vitamin K senken und damit auch die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin beeinträchtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Orale Kontrazeptiva

Bei gleichzeitiger Einnahme kann Cholestagel die Bioverfügbarkeit von oralen Kontrazeptiva beeinflussen. Zur Minimierung des Risikos von Wechselwirkungen ist es wichtig sicherzustellen, dass Cholestagel frühestens 4 Stunden nach dem oralen Kontrazeptivum eingenommen wird (siehe auch Abschnitt 4.5).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige WechselwirkungenAllgemein

Cholestagel kann die Bioverfügbarkeit anderer Arzneimittel beeinflussen. Wenn eine Wechselwirkung mit einem gleichzeitig anzuwendenden Arzneimittel, bei dem geringfügige Schwankungen des therapeutischen Spiegels klinisch bedeutsam sind, nicht ausgeschlossen werden kann, sollte Cholestagel deswegen mindestens vier Stunden vor bzw. frühestens vier Stunden nach dem gleichzeitig anzuwendenden Arzneimittel verabreicht werden, um das Risiko einer verringerten Resorption des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu minimieren. Wenn andere Arzneimittel in verteilten Dosen verabreicht werden, ist zu beachten, dass die

erforderliche Cholestagel-Dosis einmal täglich verabreicht werden kann.

Wenn Arzneimittel angewendet werden, bei denen sich eine Blutspiegeländerung in klinisch signifikanter Weise auf die Sicherheit oder die Wirksamkeit auswirken könnte, muss der Arzt eine Überwachung der Serumspiegel oder Wirkungen in Erwägung ziehen.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

In Wechselwirkungsstudien an gesunden Probanden hatte Cholestagel keine Wirkung auf die Bioverfügbarkeit von Digoxin, Metoprolol, Chinidin, Valproinsäure und Warfarin. Cholestagel senkte die maximale Konzentration (C_{max}) und den AUC-Wert von kontinuierlich freigesetztem Verapamil um ca. 31 % bzw. 11 %. Da ein hohes Maß an Variabilität bei der Bioverfügbarkeit von Verapamil besteht, ist die klinische Bedeutung dieses Befundes unklar.

Die gleichzeitige Anwendung von Colesevelam und Olmesartan reduziert die Olmesartan-Exposition. Olmesartan sollte mindestens 4 Stunden vor Colesevelam angewendet werden.

In sehr seltenen Fällen wurde über verminderte Phenytoinspiegel bei Patienten berichtet, die Cholestagel zusammen mit Phenytoin eingenommen haben.

Gerinnungshemmende Therapie

Bei Patienten unter Warfarin oder ähnlichen Arzneimitteln muss die gerinnungshemmende Therapie engmaschig überwacht werden, da für Gallensäuren-Komplexbildner wie Cholestagel gezeigt wurde, dass sie die Resorption von Vitamin K senken und damit auch die gerinnungshemmende Wirkung von Warfarin beeinträchtigen. Spezielle klinische Wechselwirkungsstudien mit Colesevelam und Vitamin K wurden bisher nicht durchgeführt.

Levothyroxin

In einer Wechselwirkungsstudie mit gesunden Probanden hat Cholestagel den AUC- und C_{max} -Wert von Levothyroxin verringert, wenn die Einnahme gleichzeitig bzw. nach einer Stunde erfolgte. Keine Wechselwirkung wurde beobachtet, wenn Cholestagel frühestens vier Stunden nach Levothyroxin eingenommen wurde.

Orale Kontrazeptiva

In einer Wechselwirkungsstudie mit gesunden Probandinnen hat Cholestagel den C_{max} -Wert von Norethisteron sowie den AUC- und den C_{max} -Wert von Ethinylestradiol verringert, wenn die Einnahme gleichzeitig mit dem oralen Kontrazeptivum erfolgte. Diese Wechselwirkung wurde ebenfalls festgestellt, wenn Cholestagel eine Stunde nach dem oralen Kontrazeptivum eingenommen wurde. Keine Wechselwirkung war jedoch zu beobachten, wenn die Einnahme von Cholestagel vier Stunden nach der des Kontrazeptivums erfolgte.

Ciclosporin

In einer Wechselwirkungsstudie an gesunden Probanden haben sich bei gleichzeitiger Anwendung von Cholestagel und Ciclosporin der AUC_{0-inf} und der C_{max} -Wert von

Ciclosporin signifikant um 34 % bzw. 44 % verringert. Deswegen wird geraten, die Ciclosporin-Konzentrationen im Blut sorgfältig zu überwachen (siehe auch Abschnitt 4.4). Cholestagel sollte außerdem frühestens 4 Stunden nach Ciclosporin eingenommen werden, um die Risiken in Zusammenhang mit der gleichzeitigen Anwendung von Ciclosporin und Cholestagel stets durchgängig zu den gleichen Zeiten angewendet werden, da der Zeitpunkt der Einnahme von Cholestagel und Ciclosporin theoretisch den Grad der verminderten Bioverfügbarkeit von Ciclosporin beeinflussen könnte.

Statine

In klinischen Studien wurde bei gleichzeitiger Einnahme von Cholestagel und Statinen eine erwartete zusätzliche LDL-C-senkende Wirkung beobachtet, und es wurden keine unerwarteten Wirkungen beobachtet. Cholestagel zeigte in einer Wechselwirkungsstudie keine Beeinflussung der Bioverfügbarkeit von Lovastatin.

Antidiabetische Arzneimittel

Die gleichzeitige Anwendung von Colesevelam und Metformin-Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung (*extended release*, ER) erhöht die Metformin-Exposition. Patienten, die gleichzeitig mit Metformin ER und Colesevelam behandelt werden, sollten auf klinische Reaktionen, wie bei der Anwendung von Antidiabetika üblich, beobachtet werden.

Colesevelam bindet Glimperid und reduziert die Resorption von Glimperid aus dem Magen-Darm-Trakt. Es wurden keine Wechselwirkungen beobachtet, wenn Glimperid mindestens 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen wurde. Daher sollte Glimperid mindestens 4 Stunden vor Colesevelam angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Colesevelam und Glipizid reduziert die Glipizid-Exposition. Glipizid sollte mindestens 4 Stunden vor Colesevelam angewendet werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Cholestagel und Glyburid (auch bekannt als Glibenclamid) verursachte eine Abnahme des AUC_{0-inf} und des C_{max} -Wertes von Glyburid um 32 % bzw. 47 %. Keine Wechselwirkung wurde beobachtet, wenn Cholestagel vier Stunden nach Glyburid eingenommen wurde.

Die gleichzeitige Einnahme von Cholestagel und Repaglinid hatte keinen Effekt auf den AUC-Wert und verursachte eine Verringerung des C_{max} -Wertes von Repaglinid um 19 %. Die klinische Bedeutung dieses Befundes ist noch unklar. Keine Wechselwirkung war zu beobachten, wenn Cholestagel eine Stunde nach Repaglinid eingenommen wurde.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Cholestagel und Pioglitazon wurde keine Wechselwirkung bei gesunden Probanden beobachtet.

Ursodeoxycholsäure

Cholestagel bindet überwiegend hydrophobe Gallensäuren. Im Rahmen einer klinischen Studie wurde festgestellt, dass Cholestagel die fäkale Ausscheidung von endogener (hydrophiler) Ursodeoxycholsäure nicht be-

einflusst. Es wurden jedoch keine offiziellen Wechselwirkungsstudien mit Ursodeoxycholsäure durchgeführt. Es ist zu berücksichtigen, dass Cholestagel mindestens vier Stunden vor bzw. frühestens vier Stunden nach dem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel verabreicht werden sollte, um das Risiko einer verringerten Resorption des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu minimieren, wenn eine Wechselwirkung mit einem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden kann. Eine Überwachung der klinischen Wirkungen der Behandlung mit Ursodeoxycholsäure sollte in Betracht gezogen werden.

Andere Wechselwirkungen

In bis zu einem Jahr dauernden klinischen Studien löste Cholestagel keine klinisch signifikante Verringerung der Resorption der Vitamine A, D, E oder K aus. Allerdings ist bei der Behandlung von Patienten mit Anfälligkeit für einen Mangel an Vitamin K oder fettlöslichen Vitaminen, wie z. B. Patienten mit Malabsorption, Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Vitamin-A-, -D- und -E-Spiegel und eine Beurteilung des Vitamin-K-Status mittels Messung von Koagulationsparametern empfohlen, und die Vitamine sollten bei Bedarf ergänzend verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für Cholestagel liegen keine klinischen Daten über exponierte Schwangere vor. Tierexperimentelle Studien ergaben keine Hinweise auf direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkungen in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung (siehe Abschnitt 5.3). Bei der Anwendung in der Schwangerschaft ist Vorsicht geboten.

Stillzeit

Die Sicherheit von Cholestagel bei stillenden Müttern wurde bisher nicht ermittelt. Bei der Anwendung während der Stillzeit ist daher Vorsicht geboten.

Fertilität

Über die Auswirkungen von Cholestagel auf die menschliche Fertilität liegen keine Daten vor. Eine tierexperimentelle Studie an Ratten ergab keine Unterschiede bei den reproduktiven Parametern zwischen den Gruppen, die auf mögliche reproduktive Effekte von Colesevelam zurückgeführt werden könnten.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Cholestagel hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten vorkommenden Nebenwirkungen sind Flatulenz und Obstipation, die innerhalb der System-Organ-Klassifizie-

zung unter „Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts“ eingeordnet sind.

Tabellarische Auflistung von Nebenwirkungen

In kontrollierten klinischen Studien mit ca. 1400 Patienten und während der Verwendung nach der Zulassung wurden die folgenden Nebenwirkungen bei Patienten berichtet, die mit Cholestagel behandelt wurden.

Die Häufigkeit der Berichte wird wie folgt klassifiziert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Nervensystems
<i>Häufig:</i> Kopfschmerzen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts
<i>Sehr häufig:</i> Flatulenz*, Verstopfung*
<i>Häufig:</i> Erbrechen, Diarrhö*, Dyspepsie*, Abdominalschmerzen, Stuhlanomalien, Übelkeit, Bauchaufblähung
<i>Gelegentlich:</i> Dysphagie
<i>Sehr selten:</i> Pankreatitis
<i>Nicht bekannt:</i> Darmverschluss**
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen
<i>Gelegentlich:</i> Myalgie
Untersuchungen
<i>Häufig:</i> Serumtriglyceride erhöht
<i>Gelegentlich:</i> Serumtransaminasen erhöht

* für weitere Informationen siehe folgende Abschnitte unten

** Nebenwirkungen nach Markteinführung

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Hintergrundinzidenz von Flatulenz und Diarrhö war bei Patienten, die in den gleichen kontrollierten klinischen Studien das Placebo erhielten, höher. Nur Verstopfung und Dyspepsie wurden von einem höheren Prozentsatz der Patienten, die Cholestagel erhielten, im Vergleich zum Placebo berichtet.

Das Auftreten eines Darmverschlusses ist wahrscheinlich erhöht bei Patienten, die in der Vorgeschichte einen Darmverschluss oder -resektion hatten.

Cholestagel in Kombination mit Statinen und in Kombination mit Ezetimib wurde gut vertragen und die beobachteten Nebenwirkungen entsprachen dem bekannten Sicherheitsprofil von Statinen oder Ezetimib allein.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung

über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen:

Deutschland
Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
Website: <http://www.bfarm.de>

Österreich
Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
A-1200 Wien
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at>

4.9 Überdosierung

Da Cholestagel nicht resorbiert wird, besteht nur ein geringes Risiko einer systemischen Toxizität. Es könnten zu gastrointestinalen Symptomen kommen. Dosen oberhalb der empfohlenen Maximaldosis (4,5 g pro Tag [7 Tabletten]) wurden nicht geprüft.

Sollte eine Überdosierung auftreten, wäre als wichtigste potentielle Schädigung die Obstruktion des Magen-Darm-Trakts zu nennen. Die Behandlung würde sich nach der Lage und dem Grad einer solchen potentiellen Obstruktion richten sowie danach, ob eine normale Darmmotilität vorhanden ist oder nicht.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel, die den Lipidstoffwechsel beeinflussen; Gallensäuren-Komplexbildner, ATC-Code: C10AC04.

Wirkmechanismus

Der Wirkmechanismus von Colesevelam, dem arzneilich wirksamen Bestandteil von Cholestagel, wurde in mehreren In-vitro- und In-vivo-Studien untersucht. In diesen Studien wurde nachgewiesen, dass Colesevelam Gallensäuren bindet, u. a. Glykocholsäure, die wichtigste Gallensäure beim Menschen. Cholesterin ist der einzige Vorläufer der Gallensäuren. Während der normalen Verdauung werden Gallensäuren in den Darm sezerniert. Ein großer Teil der Gallensäuren wird dann vom Darmtrakt rückresorbiert und über den enterohepatischen Kreislauf wieder zur Leber zurücktransportiert.

Colesevelam ist ein nicht resorbierbares, lipidsenkendes Polymer, das Gallensäuren im Darm bindet und deren Rückresorbierung hemmt. Der LDL-C-senkende Mechanismus der Gallensäuren-Komplexbildner wurde zuvor wie folgt ermittelt: Bei schwindendem Gallensäurenpool kommt es zur Heraufregulierung des Leberenzym Cholesterin-7- α -hydroxylase, wodurch die Umwandlung von Cholesterin zu Gallensäuren gesteigert wird. Dies führt zu einem verstärkten Bedarf an Cholesterin in den Leberzellen, was eine zweifache Wirkung auslöst: auf der einen Seite die Steigerung der Transkription und Aktivität des Cholesterinbiosyntheseenzym Hydroxy-Methyl-Glutaryl-Coenzym-A-(HMG-CoA)-Reduktase und auf der an-

deren Seite die Steigerung der Anzahl der hepatischen Low-Density-Lipoprotein-Rezeptoren. Es kann auch zum gleichzeitigen Anstieg der Very-Low-Density-Lipoproteinsynthese kommen. Diese ausgleichenden Wirkungen führen zu einer gesteigerten Clearance von LDL-C aus dem Blut, und dies löst wiederum eine Senkung der LDL-C-Serumspiegel aus.

In einer 6-monatigen Dosisreaktionsstudie an Patienten mit primärer Hypercholesterinämie, die mit 3,8 bzw. 4,5 g Cholestagel täglich behandelt wurden, kam es zu einer 15- bis 18%igen Senkung der LDL-C-Spiegel, die innerhalb von 2 Wochen nach Verabreichung offensichtlich wurde. Darüber hinaus ergaben sich eine Verminderung des Gesamt-C um 7 bis 10%, ein Anstieg des HDL-C um 3% und ein Anstieg der Triglyceride um 9 bis 10%. Apo-B war um 12% vermindert. Demgegenüber waren bei den mit Placebo behandelten Patienten LDL-C, Gesamt-C, HDL-C und Apo-B unverändert, während die Triglyceride um 5% anstiegen. Studien, in denen die Verabreichung von Cholestagel als Einzeldosis mit dem Frühstück, als Einzeldosis mit dem Abendessen oder als verteilte Dosen mit dem Frühstück und dem Abendessen untersucht wurde, ergaben keine signifikant unterschiedliche LDL-C-Reduktion für die unterschiedlichen Dosierschemata. Allerdings zeigte sich in einer der Studien eine Tendenz für einen stärkeren Anstieg der Triglyceride bei Verabreichung von Cholestagel als Einzeldosis mit dem Frühstück.

In einer 6-wöchigen Studie wurden 129 Patienten mit gemischter Hyperlipidämie randomisiert. Sie wurden entweder einer Gruppe, die 160 mg Fenofibrat plus 3,8 g Cholestagel erhielt, oder einer Gruppe, die Fenofibrat allein bekam, zugeordnet. Bei der Gruppe, die Fenofibrat plus Cholestagel erhielt (64 Patienten), wurde eine Senkung der LDL-C-Spiegel um 10% im Vergleich zu einer Erhöhung um 2% bei der Gruppe, die Fenofibrat allein bekam (65 Patienten), festgestellt. Senkungen wurden auch bei Nicht-HDL-C, Gesamt-C und Apo-B beobachtet. Ein geringer, nicht signifikanter Anstieg der Triglyceride um 5% wurde beobachtet. Mögliche Effekte, die auf einer Kombinationsgabe von Fenofibrat und Cholestagel beruhen, sind bezüglich des Risikos einer Myopathie oder Hepatotoxizität nicht bekannt.

Multizentrische, randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien mit 487 Patienten zeigten eine additive LDL-C-Reduzierung von 8 bis 16% bei gleichzeitiger Gabe von 2,3 bis 3,8 g Cholestagel und einem Statin (Atorvastatin, Lovastatin oder Simvastatin).

Der Effekt von 3,8 g Cholestagel plus 10 mg Ezetimib im Vergleich zu 10 mg Ezetimib allein auf die LDL-C-Spiegel wurde in einer 6-wöchigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Parallelgruppenstudie an 86 Patienten mit primärer Hypercholesterinämie untersucht. Die Kombination einer Tagesdosis aus 10 mg Ezetimib und 3,8 g Cholestagel ohne Statingabe zeigte eine signifikante Senkung der LDL-C-Spiegel um 32% und eine zu-

sätzliche Senkung der LDL-C-Spiegel um 11 % im Vergleich zu einer Monotherapie mit Ezetimib.

Die Kombination von täglich 3,8 g Cholestagel zu einer maximal verträglichen Statin- und Ezetimib-Therapie wurde in einer multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 86 Patienten mit familiärer Hypercholesterinämie untersucht. Insgesamt 85 % der Patienten nahmen entweder Atorvastatin (50 % von ihnen bekamen eine Dosis von 80 mg) oder Rosuvastatin (72 % von ihnen bekamen eine Dosis von 40 mg) ein. Cholestagel zeigte eine statistisch signifikante Senkung von LDL-C von jeweils 11 % nach 6 und 12 Wochen, im Vergleich zu einer Erhöhung von 7 % bzw. 1 % in der Placebogruppe; die durchschnittlichen Basisniveaus lagen bei jeweils 3,75 mmol/l und 3,86 mmol/l. Die Triglyceride erhöhten sich in der Cholestagel-Gruppe um 19 % bzw. 13 % innerhalb von 6 bzw. 12 Wochen, im Vergleich zu 6 % bzw. 13 % in der Placebogruppe, ohne dass diese Erhöhung das Signifikanzniveau erreichte. Die HDL-C- und hsCRP-Spiegel unterschieden sich ebenfalls nicht signifikant im Vergleich zur Placebogruppe nach 12 Wochen.

Kinder und Jugendliche

Bei Kindern und Jugendlichen wurden die Sicherheit und die Wirkung von täglich 1,9 g bzw. 3,8 g Cholestagel in einer 8-wöchigen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Studie an 194 Jungen und Mädchen nach der Menarche im Alter von 10–17 Jahren mit heterozygoter familiärer Hypercholesterinämie bei einer stabilen Statindosis (47 Patienten, 24 %) oder behandlungsnaiv in Bezug auf lipidsenkende Behandlungen (147 Patienten, 76 %) untersucht. Bei allen Patienten zeigte Cholestagel eine statistisch signifikante Senkung von LDL-C von 11 % bei 3,8 g/Tag und 4 % bei 1,9 g/Tag, im Vergleich zu einer Erhöhung von 3 % in der Placebogruppe. Bei Statin-naiven Patienten unter Monotherapie zeigte Cholestagel eine statistisch signifikante Senkung von LDL-C von 12 % bei 3,8 g/Tag und 7 % bei 1,9 g/Tag, im Vergleich zu einer Senkung von 1 % in der Placebogruppe (siehe Abschnitt 4.2). Es wurden keine signifikanten Effekte auf das Wachstum, die sexuelle Reife, die Spiegel fettlöslicher Vitamine oder die Gerinnungsfaktoren festgestellt, und das Profil der Nebenwirkungen war vergleichbar mit dem der Placebogruppe.

Cholestagel wurde bisher in klinischen Prüfungen nicht direkt mit anderen Gallensäuren-Komplexbildnern verglichen.

Bisher wurden keine klinischen Studien durchgeführt, die zeigen konnten, ob eine Monotherapie mit Cholestagel oder eine Kombinationstherapie Effekte auf die kardiovaskuläre Morbidität oder Mortalität aufweist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cholestagel wird nicht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Effekte wurden nur nach Expositionen beobachtet, die ausreichend über

der maximalen humantherapeutischen Exposition lagen. Die Relevanz für den Menschen wird als gering bewertet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Mikrokristalline Cellulose (E 460)
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat
Gereinigtes Wasser

Filmüberzug:

Hypromellose (E 464)
Glycerol(mono/di)acetatmonoalkanoat (C16–C18)

Druckfarbe:

Eisen(II,III)-oxid (E 172)
Hypromellose (E 464)
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Die Flasche fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte mit Schnappdeckel aus Polypropylen.

Packungsgrößen:

24 Tabletten (1 × 24)
100 Tabletten (2 × 50)
180 Tabletten (1 × 180)

Flaschen aus Polyethylen hoher Dichte mit Schnappdeckel aus Polypropylen ohne Umkarton.

Packungsgrößen: 180 Tabletten (1 × 180)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Genzyme Europe B.V.
Paasheuvelweg 25
1105 BP Amsterdam
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

EU/1/03/268/001–004

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
10. März 2004
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
12. März 2009

10. STAND DER INFORMATION

November 2018

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

VERKAUFSABGRENZUNG

Deutschland
Verschreibungspflichtig.

Österreich
Rezept- und apothekenpflichtig.

Für weitere Informationen zu diesem Arzneimittel wenden Sie sich bitte an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers:

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
D-65926 Frankfurt am Main

Postanschrift:
Postfach 80 08 60
D-65908 Frankfurt am Main

Telefon: 0800 52 52 010
medinfo.de@sanofi.com

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Leonard-Bernstein-Straße 10
A-1220 Wien
Telefon: +43 1 80 185-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt