

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cholestagel 625 mg, comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 625 mg de colessevelam (como cloridrato).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimidos esbranquiçados revestidos por película, em forma de cápsula, com a impressão “C625” numa das faces.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Cholestagel coadministrado com um inibidor da redutase 3-hidroxi-3-metil-glutaril-coenzima A (HMG-CoA) (estatina) é indicado como terapêutica adjuvante da dieta para a redução suplementar dos níveis do colesterol de lipoproteína de baixa densidade (C-LDL) em doentes adultos com hipercolesterolemia primária que não estão adequadamente controlados com uma estatina isoladamente.

Cholestagel em monoterapia é indicado como terapêutica adjuvante da dieta para a redução de níveis elevados do colesterol total e C-LDL em doentes adultos com hipercolesterolemia primária nos quais uma estatina é considerada inadequada ou não é bem tolerada.

Cholestagel também pode ser utilizado em combinação com ezetimiba, com ou sem uma estatina, em doentes adultos com hipercolesterolemia primária, incluindo doentes com hipercolesterolemia familiar (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

Terapêutica combinada

A dose recomendada de Cholestagel para combinação com uma estatina com ou sem ezetimiba é de 4 a 6 comprimidos por dia. A dose máxima recomendada é de 6 comprimidos por dia na variante de 3 comprimidos duas vezes por dia às refeições ou 6 comprimidos tomados uma vez por dia a uma refeição. Os ensaios clínicos demonstraram que o Cholestagel e as estatinas podem ser coadministrados ou tomados em separado, e que o Cholestagel e a ezetimiba podem ser coadministrados ou tomados em separado.

Monoterapia

A dose inicial recomendada de Cholestagel é de 6 comprimidos por dia na variante de 3 comprimidos duas vezes por dia às refeições ou 6 comprimidos uma vez por dia a uma refeição. A dose máxima recomendada é de 7 comprimidos por dia.

Durante a terapêutica, a dieta de redução de colesterol deve ser continuada e os níveis séricos de colesterol total, C-LDL e triglicéridos devem ser determinados periodicamente durante o tratamento, para confirmar respostas iniciais favoráveis e adequadas a longo prazo.

Quando não é possível excluir uma interação medicamentosa com um medicamento administrado concomitantemente para o qual seriam clinicamente importantes pequenas variações no nível terapêutico, ou quando não existem dados clínicos sobre a coadministração, Cholestagel deve ser administrado pelo menos quatro horas antes ou pelo menos quatro horas depois deste medicamento para diminuir o risco de redução da sua absorção (ver secção 4.5).

População idosa

Não é necessário ajustar a dose quando Cholestagel é administrado a doentes idosos.

População pediátrica

A segurança e eficácia de Cholestagel em crianças com idades compreendidas entre os 0 e os 17 anos não foram ainda estabelecidas.

Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos na secção 5.1 mas não pode ser efetuada qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Os comprimidos de Cholestagel devem ser tomados por via oral à refeição e com líquido.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Obstrução intestinal ou biliar

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Causas secundárias de hipercolesterolemia

Antes de se iniciar a terapêutica com Cholestagel, devem ser diagnosticadas e devidamente tratadas as causas que forem consideradas como secundárias de hipercolesterolemia (i.e., diabetes mellitus deficientemente controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótica, disproteinemia, doença hepática obstrutiva).

Interação com ciclosporina

Para doentes que estão em tratamento com ciclosporina e que vão iniciar ou abandonar o tratamento com Cholestagel ou doentes que estão em tratamento com Cholestagel e que precisam de iniciar tratamento com ciclosporina: o Cholestagel reduz a biodisponibilidade da ciclosporina (ver também secção 4.5). Os doentes que vão iniciar tratamento com ciclosporina e que já estão em tratamento com Cholestagel deverão monitorizar como de costume, as concentrações sanguíneas de ciclosporina e deverá ser ajustada a sua dose como habitualmente. Nos doentes que vão iniciar tratamento com Cholestagel e que já estão em tratamento com ciclosporina deverão ser monitorizadas as concentrações sanguíneas antes da terapêutica combinada, e com frequência, após o início da terapêutica concomitante com a dose de ciclosporina devidamente ajustada. É de notar que a interrupção da terapêutica com Cholestagel resultará no aumento das concentrações sanguíneas de ciclosporina. Por conseguinte, nos doentes que tomam ciclosporina e Cholestagel concomitantemente devem ser monitorizadas com frequência as suas concentrações sanguíneas antes e, quando interrompam a terapêutica com Cholestagel, para ajustar a dose de ciclosporina em conformidade.

Efeitos sobre os níveis de triglicéridos

Devem ser tomadas precauções no tratamento de doentes com níveis de triglicéridos superiores a 3,4 mmol/l devido ao efeito de Cholestagel na elevação dos triglicéridos. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas em doentes com níveis de triglicéridos superiores a 3,4 mmol/l, visto que tais doentes foram excluídos dos ensaios clínicos.

A segurança e a eficácia de Cholestagel não foram estabelecidas em doentes com disfagia, distúrbios da deglutição, distúrbios graves da motilidade gastrointestinal, doença inflamatória intestinal, insuficiência hepática ou grande cirurgia do trato gastrointestinal. Consequentemente, devem ser tomadas precauções quando Cholestagel é utilizado em doentes com estes distúrbios.

Obstipação

Cholestagel pode induzir ou piorar uma obstipação existente. O risco de obstipação deve ser especialmente considerado em doentes com doença coronária e angina de peito.

Anticoagulantes

A terapêutica anticoagulante deve ser monitorizada cuidadosamente em doentes que estejam a receber varfarina ou agentes semelhantes, visto ter sido demonstrado que os sequestrantes dos ácidos biliares, como o Cholestagel, reduzem a absorção da vitamina K e, como tal, interferem com o efeito anticoagulante da varfarina (ver também a secção 4.5).

Contraceptivos orais

O Cholestagel pode afetar a biodisponibilidade dos contraceptivos orais, quando administrado em simultâneo. É importante assegurar que o Cholestagel é administrado pelo menos 4 horas após um contraceptivo oral para minimizar o risco de ocorrência de qualquer interação (ver também a secção 4.5).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Em geral

O Cholestagel pode afetar a biodisponibilidade de outros medicamentos. Por conseguinte, quando não é possível excluir a ocorrência de uma interação medicamentosa com um medicamento administrado concomitantemente para o qual seriam clinicamente importantes pequenas variações no nível terapêutico, Cholestagel deve ser administrado pelo menos quatro horas antes ou pelo menos quatro horas após a administração da medicação concomitante para minimizar o risco de redução da absorção dessa medicação. Para medicamentos concomitantes que exijam administração através de doses divididas, deve referir-se que a dose necessária de Cholestagel pode ser tomada uma vez por dia.

Quando são administrados medicamentos nos quais as alterações nos níveis sanguíneos podem ter um impacto clinicamente significativo na segurança ou na eficácia, os médicos devem considerar a monitorização dos respetivos níveis séricos ou dos efeitos.

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

Em estudos de interação efetuados em voluntários saudáveis, verificou-se que Cholestagel não teve efeito sobre a biodisponibilidade da digoxina, do metoprolol, da quinidina, do ácido valpróico e da varfarina. Cholestagel diminuiu a C_{max} e a AUC da libertação prolongada do verapamilo em aproximadamente 31% e 11%, respetivamente. Uma vez que existe um elevado grau de variabilidade na biodisponibilidade do verapamilo, não foi ainda possível esclarecer, do ponto de vista clínico, o significado destes dados.

A coadministração de colessevelam e olmesartan diminui a exposição de olmesartan. O olmesartan deve ser administrado pelo menos 4 horas antes de colessevelam.

Houve notificações muito raras de níveis reduzidos de fenitoína em doentes que receberam Cholestagel administrado com fenitoína.

Terapêutica anticoagulante

A terapêutica anticoagulante deve ser atentamente monitorizada em doentes que estejam a receber varfarina ou agentes semelhantes, visto que os sequestrantes dos ácidos biliares, como o Cholestagel, demonstraram reduzir a absorção da vitamina K e, como tal, interferir com o efeito anticoagulante da varfarina. Não foram efetuados estudos clínicos específicos de interação entre o colessevelam e a vitamina K.

Levotiroxina

Num estudo de interação em voluntários saudáveis, quando administrado quer concomitantemente quer após 1 hora, o Cholestagel reduziu a AUC e a $C_{máx}$ de levotiroxina. Não se observou interação quando o Cholestagel foi administrado pelo menos quatro horas após a levotiroxina.

Contracetivos orais

Num estudo de interação em voluntários saudáveis, quando administrado simultaneamente com um contraceptivo oral, o Cholestagel reduziu a $C_{\text{máx}}$ de noretisterona, bem como a AUC e $C_{\text{máx}}$ do etinilestradiol. Esta interação foi também observada quando o Cholestagel foi administrado uma hora após o contraceptivo oral. Contudo, não se observou interação quando o Cholestagel foi administrado quatro horas após o contraceptivo oral.

Ciclosporina

Num estudo de interação em voluntários saudáveis, a administração concomitante de Cholestagel e ciclosporina reduziu significativamente a $AUC_{0-\text{inf}}$ e $C_{\text{máx}}$ da ciclosporina em 34% e 44%, respectivamente. Por esse motivo aconselha-se a monitorização cuidadosa das concentrações sanguíneas de ciclosporina (ver também a secção 4.4). Adicionalmente, com base em fundamentos teóricos, o Cholestagel deve ser administrado pelo menos 4 horas depois da ciclosporina para minimizar ainda mais os riscos relacionados com a administração concomitante de ciclosporina e Cholestagel. Além disso, o Cholestagel deve ser sempre administrado consistentemente à mesma hora visto que o momento de ingestão de Cholestagel e de ciclosporina pode, teoricamente, influenciar o grau de redução da biodisponibilidade da ciclosporina.

Estatinas

Os estudos clínicos revelaram um aumento esperado do efeito de redução do C-LDL, não se observando efeitos não esperados, quando o cholestagel foi coadministrado com estatinas. O Cholestagel não teve efeito na biodisponibilidade da lovastatina num estudo de interação.

Agentes antidiabéticos

A coadministração de colessevelam e metformina comprimidos de libertação prolongada aumenta a exposição da metformina. Os doentes que recebem concomitantemente metformina comprimidos de libertação prolongada e colessevelam devem ser monitorizados quanto à resposta clínica como é habitual para o uso de medicamentos anti-diabéticos.

O colessevelam liga-se à glimepirida e reduz a absorção de glimepirida no trato gastrointestinal. Não se observou interação quando a glimepirida foi tomada pelo menos 4 horas antes do colessevelam. Assim, glimepirida deve ser administrada pelo menos 4 horas antes de colessevelam.

A coadministração de colessevelam e glipizida diminui a exposição de glipizida. Glipizida deve ser administrada pelo menos 4 horas antes de colessevelam.

A coadministração de Cholestagel e gliburida (também conhecida como glibenclamida) causou uma diminuição na $AUC_{0-\text{inf}}$ e $C_{\text{máx}}$ de gliburida em 32% e 47%, respectivamente. Não se observou interação quando o Cholestagel foi administrado quatro horas após a gliburida.

A coadministração de Cholestagel e repaglinida não teve efeito sobre a AUC e causou uma redução de 19% na $C_{\text{máx}}$ de repaglinida, cuja significância clínica é desconhecida. Não se observou interação quando o Cholestagel foi administrado uma hora após a repaglinida.

Não se observou interação quando o Cholestagel e a pioglitazona foram administrados simultaneamente em voluntários saudáveis.

Ácido ursodesoxicólico

O Cholestagel liga predominantemente os ácidos biliares hidrofóbicos. Num estudo clínico, o Cholestagel não afetou a excreção fecal do ácido ursodesoxicólico endógeno (hidrofilico). No entanto, não foram efetuados estudos de interação formais com ácido ursodesoxicólico. Conforme referido de uma forma geral, não é possível excluir uma interação medicamentosa com um medicamento administrado concomitantemente, Cholestagel deve ser administrado pelo menos quatro horas antes ou pelo menos quatro horas após a administração da medicação concomitante para minimizar o risco de redução da absorção dessa medicação. Deve considerar-se a monitorização dos efeitos clínicos do tratamento com ácido ursodesoxicólico.

Outras formas de interação

O Cholestagel não induziu qualquer redução clinicamente significativa na absorção das vitaminas A, D, E ou K durante os estudos clínicos até um ano. Contudo, deve-se tomar precaução no tratamento de doentes com uma suscetibilidade a deficiências da vitamina K ou de vitaminas lipossolúveis, tais como doentes com má absorção. Nestes doentes recomenda-se a monitorização dos níveis das vitaminas A, D e E e a avaliação do estado da vitamina K através da avaliação dos parâmetros de coagulação e, caso seja necessário, devem ser utilizados suplementos de vitaminas.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Não existem dados clínicos sobre as gravidezes expostas a Cholestagel. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou desenvolvimento pós-natal (ver secção 5.3). Este medicamento só deve ser prescrito a mulheres grávidas com muita precaução.

Amamentação

A segurança de Cholestagel não foi demonstrada em mulheres a amamentar. Devem ser tomadas precauções na prescrição a mulheres a amamentar.

Fertilidade

Não existem dados sobre o efeito de Cholestagel na fertilidade. Um estudo realizado em ratos não apresentou diferenças nos parâmetros reprodutivos entre os grupos que possam implicar efeitos reprodutivos atribuíveis a colessevelam.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Cholestagel sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são nulos ou desprezáveis.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes são a flatulência e a obstipação, que se encontram na classe de sistema de órgãos das doenças gastrointestinais.

Lista sistematizada de reações adversas

Em estudos clínicos controlados, envolvendo aproximadamente 1400 doentes e durante a utilização após a aprovação, foram notificadas as seguintes reações adversas em doentes a tomar o Cholestagel.

A taxa de frequência tem a seguinte classificação: muito frequentes ($>1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$ a $<1/100$), raros ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muito raros ($<1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Doenças do sistema nervoso
<i>Frequentes:</i> dores de cabeça
Doenças gastrointestinais
<i>Muito frequentes:</i> flatulência*, obstipação*
<i>Frequentes:</i> vômitos, diarreia*, dispepsia*, dor abdominal, fezes anormais, náuseas, distensão abdominal
<i>Pouco frequentes:</i> disfagia
<i>Muito raros:</i> pancreatite
<i>Desconhecidos:</i> obstrução intestinal*,**
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos
<i>Pouco frequentes:</i> mialgia
Exames complementares de diagnóstico

<i>Frequentes:</i> Elevação dos triglicéridos séricos
<i>Pouco frequentes:</i> Elevação das transaminases séricas

* ver secção abaixo para mais informações

** reações adversas de experiência pós-comercialização

Descrição de reações adversas selecionadas

A incidência de antecedentes de flatulência e diarreia foi maior em doentes a tomar placebo nos mesmos estudos clínicos controlados. Foram comunicados apenas casos de obstipação e dispepsia por uma percentagem maior de quem estava a tomar o Cholestagel, comparativamente com placebo.

A incidência de obstrução intestinal é suscetível de ser aumentada nos doentes com história de obstrução ou remoção do intestino.

O Cholestagel em combinação com estatinas e em combinação com ezetimiba foi bem tolerado e as reações adversas observadas foram consistentes com o perfil de segurança conhecido das estatinas ou ezetimiba isoladamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Como o Cholestagel não é absorvido, o risco de toxicidade sistémica é baixo. Podem ocorrer sintomas gastrointestinais. Não foram testadas doses superiores à dose máxima recomendada (4,5 g por dia (7 comprimidos)).

Contudo, caso ocorra sobredosagem, o principal perigo potencial será a obstrução do trato gastrointestinal. A localização desta potencial obstrução, o grau da obstrução e a presença ou ausência de motilidade intestinal normal determinarão o tratamento.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agente modificador dos Lípidos, sequestrantes do ácido biliar, código ATC: C10A C 04

Mecanismo de ação

O mecanismo de ação da atividade do colessevelam, a substância ativa do Cholestagel, foi avaliado em diversos estudos *in vitro* e *in vivo*. Estes estudos demonstraram que o colessevelam se liga os ácidos biliares, incluindo o ácido glicólico, o principal ácido biliar humano. O colesterol é o único precursor dos ácidos biliares. Durante a digestão normal os ácidos biliares são secretados para o intestino. A principal fração dos ácidos biliares é então absorvida a partir do trato intestinal e devolvida ao fígado através da circulação enterohepática.

O colessevelam é um polímero redutor de lípidos, não-absorvível que se liga os ácidos biliares no intestino, impedindo a sua reabsorção. O mecanismo de redução do C-LDL dos sequestrantes dos ácidos biliares foi anteriormente demonstrado da seguinte forma: à medida que o aglomerado do ácido biliar se esgota, a enzima hepática, colesterol 7- α -hidroxilase, é regulada positivamente, o que aumenta a conversão do colesterol em ácidos biliares. Isto provoca um aumento da necessidade do colesterol nas células hepáticas, que tem o duplo efeito de aumentar a transcrição e a atividade da enzima biosintética do colesterol, a redutase da hidroximetil glutaril coenzima A (HMG-CoA) e de

umentar o número dos recetores hepáticos de lipoproteína de baixa densidade. Pode ocorrer um aumento concomitante da síntese da lipoproteína de densidade muito baixa. Estes efeitos compensatórios resultam num aumento da depuração do C-LDL do sangue, resultando numa redução dos níveis séricos do C-LDL.

Num estudo de dose-resposta de 6 meses em doentes com hipercolesterolemia primária a tomarem 3,8 ou 4,5 g de Cholestagel diariamente, foi observada uma redução de 15 a 18% nos níveis do C-LDL, que se começava a verificar em duas semanas de administração. Para além disso, o Colesterol-total (C-total) diminuiu em 7 a 10%, o C-HDL aumentou em 3% e os triglicéridos aumentaram em 9 a 10%. A Apo-B diminuiu em 12%. Em comparação, em doentes a tomarem placebo, o C-LDL, o C-total, o C-HDL e a Apo-B permaneceram inalterados, enquanto os triglicéridos aumentaram em 5%. Estudos que examinaram a administração de Cholestagel em dose única ao pequeno-almoço, em dose única ao jantar, ou em doses divididas ao pequeno-almoço e ao jantar não demonstraram diferenças significativas na redução do C-LDL nos diferentes esquemas de administração. No entanto, num estudo, os triglicéridos apresentaram tendência para aumentar mais quando Cholestagel foi administrado em dose única ao pequeno-almoço.

Num estudo de 6 semanas, 129 doentes com hiperlipidemia mista foram aleatorizados para uma terapêutica com fenofibrato 160 mg mais 3,8 g Cholestagel ou fenofibrato isoladamente. O grupo a tomar fenofibrato mais Cholestagel (64 doentes) apresentou uma redução de 10% nos níveis de C-LDL ao passo que no grupo a tomar fenofibrato (65 doentes) se registou um aumento de 2%. Também foram observadas reduções no colesterol não-C-HDL, no colesterol total e na apolipoproteína Apo-B. Verificou-se uma pequena elevação de 5%, não significativa, nos triglicéridos. Não são conhecidos os efeitos da combinação de fenofibrato com o Cholestagel sobre os riscos de miopatia ou hepatotoxicidade.

Estudos multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo em 487 doentes, demonstraram uma redução suplementar de 8 a 16% no C-LDL quando foram administrados 2,3 a 3,8 g de Cholestagel concomitantemente com uma estatina (atorvastatina, lovastatina ou sinvastatina).

O efeito de 3,8 g de Cholestagel mais 10 mg de ezetimiba contra 10 mg de ezetimiba isoladamente nos níveis de C-LDL, foi avaliado num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo, com grupos paralelos, em 86 doentes com hipercolesterolemia primária, num período de tratamento de 6 semanas.

A terapêutica diária de combinação de ezetimiba 10 mg e Cholestagel 3,8 g sem estatina resultou num efeito combinado significativo de redução de C-LDL em 32%, demonstrando um efeito adicional de redução de C-LDL em 11% com Cholestagel e ezetimiba em comparação com a ezetimiba isoladamente.

O suplemento de 3,8 g diários de Cholestagel à terapêutica com estatina e ezetimiba de tolerância máxima foi avaliado num estudo multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo em 86 doentes com hipercolesterolemia familiar. No total, 85% dos doentes estavam a receber atorvastatina (50% dos quais recebiam uma dose de 80 mg) ou rosuvastatina (72% dos quais recebiam uma dose de 40 mg). O Cholestagel resultou numa redução estatisticamente significativa de C-LDL de 11% e 11% às 6 e 12 semanas contra um aumento de 7% e 1% no grupo que recebeu placebo; os valores médios de base foram de 3,75mmol/l e 3,86 mmol/l, respetivamente. Os triglicéridos no grupo que recebeu Cholestagel aumentaram em 19% e 13% às 6 e 12 semanas, contra um aumento de 6% e 13% no grupo que recebeu placebo, mas os aumentos não foram significativamente diferentes. Os níveis de C-HDL e hsCRP também não foram significativamente diferentes em comparação com o placebo às 12 semanas.

População pediátrica

Na população pediátrica, a segurança e eficácia de 1,9 ou 3,8 g/dia de Cholestagel foi avaliada num estudo de 8 semanas multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado com placebo em 194 rapazes e raparigas pós-menarca, entre os 10 e os 17 anos, com FH heterozigótica com uma dose estável de estatinas (47 doentes, 24%) ou sensíveis ao tratamento com terapêutica redutora de lípidos

(147 doentes, 76%). Para todos os doentes, o Cholestagel resultou numa redução de C-LDL estatisticamente significativa de 11% com 3,8 g/dia e 4% com 1,9 g/dia, contra um aumento de 3% no grupo que recebeu placebo. Para os doentes sensíveis à estatina com monoterapia, o Cholestagel resultou numa redução de C-LDL estatisticamente significativa de 12% com 3,8 g/dia e 7% com 1,9 g/dia, contra uma redução de 1% no grupo que recebeu placebo (ver secção 4.2). Não houve efeitos significativos no crescimento, maturação sexual, níveis de vitaminas lipossolúveis ou fatores de coagulação, e o perfil de reações adversas para o Cholestagel é comparável ao observado com placebo.

A terapêutica com o Cholestagel não foi diretamente comparada em ensaios clínicos com outros sequestrantes do ácido biliar.

Até agora, não foram realizados estudos que demonstrem diretamente se o tratamento com o Cholestagel, em monoterapia ou em terapêutica combinada, tem qualquer efeito sobre a morbilidade e mortalidade cardiovascular.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

O Cholestagel não é absorvido pelo trato gastrointestinal.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Apenas se observaram efeitos em estudos não clínicos a partir de níveis de exposição considerados suficientemente excessivos em relação ao nível máximo de exposição humana, pelo que se revelam pouco pertinentes para a utilização clínica.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido:

Celulose (E460) microcristalina

Sílica anidra coloidal

Estereato de magnésio

Água purificada

Revestimento:

Hipromelose (E464)

Monoglicéridos diacetilados

Tinta da impressão:

Óxido de ferro preto (E172)

Hipromelose (E464)

Propilenoglicol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

2 anos.

6.4 Precauções especiais de conservação

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frascos em polietileno de alta densidade com tampa em polipropileno com embalagem exterior.

Apresentações: 24 comprimidos (1 X 24)
100 comprimidos (2 X 50)
180 comprimidos (1 X 180)

Frascos em polietileno de alta densidade com tampa em polipropileno sem embalagem exterior.

Apresentações: 180 comprimidos (1 X 180)

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, NL-1411 DD Naarden, Países Baixos.

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/268/001-004

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 10 de março de 2004

Data da última renovação: 12 de março de 2009

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S) DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela libertação do lote

Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)

O Titular de Autorização de Introdução no Mercado deve submeter relatórios periódicos de segurança para este medicamento de acordo com os requisitos estabelecidos na lista europeia de datas de referência (EURD) previstas no artigo 107c(7) da Diretiva 2001/83/EC e publicada no portal web da Agência Europeia de Medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve comprometer-se a efetuar as atividades de farmacovigilância e intervenções requeridas, que se encontram detalhadas no PGR acordado apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, assim como todas as atualizações subsequentes acordadas no PGR.

Deve ser submetido um PGR actualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o Sistema de Gestão de Risco seja modificado, especialmente como resultado de nova informação que possa conduzir a uma modificação significativa ao perfil risco-benefício ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se a apresentação de um relatório periódico de segurança (RPS) coincidir com a atualização de um PGR, ambos podem ser apresentados ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

EMBALAGEM EXTERIOR E RÓTULO DO FRASCO (24, 100 e 180 COMPRIMIDOS) COM EMBALAGEM RÓTULO DO FRASCO (180 COMPRIMIDOS) SEM EMBALAGEM

1. NOME DO MEDICAMENTO

Cholestagel 625 mg, comprimidos revestidos por película
Colessevelam

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém 625 mg de colessevelam (como cloridrato).

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

24 comprimidos revestidos por película.
100 comprimidos revestidos por película.
180 comprimidos revestidos por película.

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Via oral.
Os comprimidos devem ser tomados com alimentos e bebidas.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Genzyme Europe B.V.
Gooimeer 10
1411 DD Naarden
Países Baixos

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/03/268/001	24 comprimidos
EU/1/03/268/002	100 comprimidos
EU/1/03/268/003	180 comprimidos com embalagem
EU/1/03/268/004	180 comprimidos sem embalagem

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Cholestagel
625 mg

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Cholestagel 625 mg, comprimidos revestidos por película Colessevelam

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Cholestagel e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Cholestagel
3. Como tomar Cholestagel
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Cholestagel
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Cholestagel e para que é utilizado

O Cholestagel contém a substância ativa colessevelam (como cloridrato). Tomar o Cholestagel ajuda a reduzir o nível de colesterol no seu sangue. O seu médico só lhe deverá receitar o Cholestagel caso uma dieta pobre em gorduras e colesterol não tenha sido suficiente.

O Cholestagel funciona no seu sistema intestinal aprisionando os ácidos biliares produzidos pelo seu fígado e elimina-os do seu organismo através das fezes. Isto evita que o seu corpo recicle os ácidos biliares dos seus intestinos de modo habitual. Sem o processo de reciclagem, o seu fígado tem que produzir ácidos biliares adicionais. Para tal o seu fígado utiliza o colesterol do sangue, o que vai reduzir o nível de colesterol no seu sangue.

O Cholestagel é normalmente receitado para o tratamento de uma situação conhecida como hipercolesterolemia primária (quando o colesterol no sangue está elevado) em adultos.

- O Cholestagel pode ser receitado isoladamente como suplemento de uma dieta pobre em gordura e colesterol quando o tratamento com uma estatina (uma classe de medicamentos que baixa o colesterol e atua no fígado) não é adequado ou não é bem tolerado.
- O Cholestagel pode ser utilizado juntamente com uma estatina e uma dieta pobre em gordura e colesterol quando os doentes não são controlados adequadamente pela estatina isoladamente.
- O Cholestagel também pode ser utilizado em conjunto com ezetimiba (um medicamento para redução do colesterol que funciona reduzindo a absorção do colesterol no intestino), com ou sem uma estatina.

2. O que precisa de saber antes de tomar Cholestagel

Não tome Cholestagel:

- se tem alergia ao colessevelam ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se tiver uma obstrução nos intestinos ou nos canais biliares (canais que transportam a bÍlis)

Se lhe for receitado o Cholestagel e qualquer outro medicamento em simultâneo também deve ler o folheto informativo que acompanha esse medicamento específico antes de começar a tomar o seu medicamento.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Cholestagel

- se os seus níveis de triglicéridos (uma gordura no sangue) forem superiores a 3,4 mmol/L
- se tiver dificuldades em engolir, ou tiver uma perturbação gastrointestinal grave
- se sofrer de prisão de ventre, porque p Cholestagel pode induzir ou agravar este estado. Isto é especialmente importante para doentes com doença coronária e angina de peito.

Se pensa que qualquer uma destas situações se aplica a si, deve informar o seu médico ou farmacêutico antes de tomar o Cholestagel.

Antes de iniciar a terapêutica com o Cholestagel, o seu médico deve assegurar-se de que certas doenças não contribuem para os seus níveis elevados de colesterol. Estas podem incluir diabetes mal controlada, hipotireoidismo não tratado (níveis baixos de hormona tiroideia relativamente aos quais não está a ser atualmente administrado tratamento), proteínas na urina (síndrome nefrótica), alteração dos níveis de proteínas no sangue (disproteïnemias) e obstrução do transporte de bÍlis para a sua vesícula biliar (doença hepática obstrutiva).

Crianças e adolescentes

A segurança e a eficácia em crianças (com idade inferior a 18 anos) não foram estudadas. Portanto, o uso de Cholestagel não é recomendado nesta população.

Outros medicamentos e Cholestagel

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Se o seu médico suspeitar que o Cholestagel pode ter um efeito sobre a absorção de outra medicação, pode aconselhá-lo a tomar Cholestagel pelo menos 4 horas antes ou pelo menos 4 horas após ter tomado a outra medicação. Se tomar outros medicamentos mais de uma vez por dia, lembre-se de que os comprimidos Cholestagel podem ser tomados uma vez por dia.

Cholestagel pode afetar a forma como os seguintes medicamentos atuam:

- Terapêutica anticoagulante (medicamentos, tais como a varfarina, utilizados para fluidificar o sangue). Se estiver a fazer terapêutica anticoagulante, deve consultar o seu médico para monitorizar cuidadosamente os seus níveis de anticoagulação, uma vez que, Cholestagel pode afetar a absorção da vitamina K e, desta forma, interferir com a atividade da varfarina.
- Terapêutica de substituição da tiroide (medicamentos, tais como a tiroxina ou levotiroxina, utilizados no tratamento dos níveis baixos da hormona da tiroide)
- Contraceptivos orais (medicamentos para evitar a gravidez)
É importante que tome o Cholestagel pelo menos 4 horas após tomar o contraceptivo oral para garantir que a eficácia do contraceptivo não é afetada.
- Verapamilo ou olmesartan (medicamentos utilizados no tratamento da pressão arterial alta). É importante que tome olmesartan 4 horas antes de tomar Cholestagel.
- Os medicamentos antidiabéticos (medicamentos usados no tratamento da diabetes, como a metformina comprimidos de libertação prolongada, glimepirida, glipizida, pioglitazona, repaglinida ou gliburida). Se estiver a tomar medicamentos para a diabetes, deve contactar o seu médico para ser acompanhado de perto. É importante que tome glimepirida e glipizida 4 horas antes de tomar Cholestagel.
- Medicamentos antiepiléticos (medicamentos como a fenitoína, utilizada para o tratamento da epilepsia).
- Ciclosporina (um medicamento utilizado para supressão do sistema imunitário).
- Ácido ursodesoxicólico (um medicamento utilizado para dissolver cálculos biliares ou tratar doenças crónicas do fígado específicas).

Se for tomar o Cholestagel e um destes medicamentos, o seu médico poderá querer efetuar exames para se certificar que o Cholestagel não interfere com estes medicamentos.

Adicionalmente, se tem qualquer doença que provoque uma deficiência das vitaminas A, D, E ou K, o seu médico poderá querer verificar os seus níveis de vitaminas periodicamente, enquanto estiver a tomar o Cholestagel. Caso seja necessário, o seu médico pode aconselhá-lo a tomar suplementos vitamínicos.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Se lhe for prescrito o Cholestagel e uma estatina simultaneamente é importante que informe o seu médico se está grávida ou se planeia engravidar, pois as estatinas não podem ser utilizadas durante a gravidez. Deve consultar o folheto informativo que acompanha essa estatina específica. Informe o seu médico se estiver a amamentar. O seu médico poderá querer interromper o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

A sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas não é afetada por estar a tomar o Cholestagel em comprimidos.

3. Como tomar Cholestagel

Antes de iniciar a terapêutica com o Cholestagel, deve ser aconselhado a seguir uma dieta para redução do colesterol e deve manter esta dieta durante o tratamento.

Tome o Cholestagel exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Conforme descrito na Secção 2, se estiver a tomar Cholestagel juntamente com outro medicamento é possível que o seu médico o aconselhe a tomar Cholestagel pelo menos 4 horas antes ou pelo menos 4 horas depois de tomar outros medicamentos. Se tomar um medicamento chamado Neoral® ou ciclosporina, certifique-se de que o toma com Cholestagel de uma forma consistente durante o dia; sempre em conjunto ou sempre separados por um determinado número de horas.

Deve tomar os seus comprimidos Cholestagel com alimentos e líquidos.

Terapêutica combinada

A dose recomendada de Cholestagel quando usado com estatina, ezetimiba ou ambas é de 4 a 6 comprimidos por dia via oral. O seu médico pode aconselhá-lo a tomar a dose de Cholestagel uma ou duas vezes por dia. Em ambos os casos Cholestagel deve ser tomado às refeições. A dose da estatina e da ezetimiba deve seguir as respetivas instruções. Os medicamentos podem ser tomados ao mesmo tempo ou separadamente de acordo com o que o seu médico lhe receitou.

Monoterapia

A dose recomendada de Cholestagel é de 3 comprimidos tomados duas vezes por dia às refeições ou 6 comprimidos por dia com uma refeição. O seu médico pode aumentar a sua dose para 7 comprimidos por dia.

Se tomar mais Cholestagel do que deveria

Queira contactar o seu médico. Pode ocorrer prisão de ventre, ou enfartamento.

Caso se tenha esquecido de tomar Cholestagel

Pode tomar a sua dose mais tarde a outra refeição, contudo, não ultrapasse o número total de comprimidos que o seu médico lhe prescreveu para tomar num só dia.

Se parar de tomar Cholestagel

O seu colesterol pode aumentar para o nível em que se encontrava antes de iniciar o tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Os efeitos secundários abaixo foram descritos em doentes a tomar Cholestagel:

Muito frequentes (podem afetar mais de 1 em cada 10 pessoas): flatulência (gases), prisão de ventre.

Frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas): vômitos, diarreia, indigestão, dores abdominais, fezes anormais, enjoos, distensão abdominal (acumulação de gases na barriga), dores de cabeça, níveis de triglicéridos aumentados (gorduras) no sangue.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em 100 pessoas): dor muscular, níveis elevados de enzimas hepáticas no sangue, dificuldade em engolir.

Muito raros (podem afetar até 1 em 10,000 pessoas): inflamação do pâncreas.

Desconhecidos (a frequência não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis): obstrução do intestino (que pode ser aumentada nos doentes com história de obstrução ou remoção do intestino).

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Cholestagel

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo da embalagem e do frasco após “VAL”.

Manter o frasco bem fechado para proteger da humidade.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Cholestagel

- A substância ativa é o colessevelam (como cloridrato). Cada comprimido contém 625 mg de colessevelam.

- Os outros componentes (excipientes) são:

Núcleo do comprimido:

Celulose (E460) microcristalina

Sílica coloidal anidra

Estearato de magnésio

Água purificada

Revestimento de película:

Hipromelose (E464)
Monoglicéridos diacetilados

Tinta de impressão:

Óxido de ferro preto (E172)
Hipromelose (E464)
Propilenoglicol

Qual o aspeto de Cholestagel e conteúdo da embalagem

Os Comprimidos de Cholestagel são comprimidos esbranquiçados revestidos por película, em forma de cápsula, com a impressão “C625” numa das faces. Os comprimidos são embalados em frascos de plástico com fechos resistentes a crianças. As embalagens são de 24 (1 x 24), 100 (2 x 50) e 180 (1 x 180) comprimidos. É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado
Genzyme Europe B.V., Gooimeer 10, 1411 DD Naarden, Países Baixos

Fabricante
Genzyme Ireland Ltd., IDA Industrial Park, Old Kilmeaden Road, Waterford, Irlanda

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

**België/Belgique/Belgien/
Luxembourg/Luxemburg**
Sanofi Belgium
Tél/Tel: + 32 2 710 54 00

Lietuva
UAB „SANOFI-AVENTIS LIETUVA“
Tel. +370 5 275 5224

България
sanofi-aventis Bulgaria EOOD
Тел: +359 2 9705300

Magyarország
sanofi-aventis Zrt
Tel: +36 1 505 0050

Česká republika
sanofi-aventis, s.r.o.
Tel: +420 233 086 111

Malta
Sanofi Malta Ltd
Tel: +356 21493022

Danmark
sanofi-aventis Denmark A/S
Tlf: +45 45 16 70 00

Nederland
Genzyme Europe B.V.
Tel: +31 35 699 1200

Deutschland
Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)180 2 222010

Norge
sanofi-aventis Norge AS
Tlf: + 47 67 10 71 00

Eesti
sanofi-aventis Estonia OÜ
Tel. +372 6 273 488

Österreich
sanofi-aventis GmbH
Tel: + 43 1 80 185 - 0

Ελλάδα/Κύπρος
sanofi-aventis AEBE (Ελλάδα)
Τηλ: +30 210 900 1600

Polska
sanofi-aventis Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 280 00 00

España

Genzyme, S.L.U.
Tel: +34 93 485 94 00

sanofi-aventis, S.A.
Tel: +34 93 485 94 00

France

sanofi-aventis France
Tél : 0 800 222 555
Appel depuis l'étranger : +33 1 57 63 23 23

Hrvatska

sanofi-aventis Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 600 34 00

Ireland

sanofi-aventis Ireland Ltd T/A SANOFI
Tel: +353 (0) 1 4035 600

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

Genzyme Srl
Tel: +39 059 349 811

Latvija

sanofi-aventis Latvia SIA
Tel: +371 67 33 24 51

Portugal

Sanofi – Produtos Farmacêuticos, Lda.
Tel: +351 21 35 89 400

România

sanofi-aventis România S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 317 31 36

Slovenija

sanofi-aventis d.o.o.
Tel: +386 1 560 4800

Slovenská republika

sanofi-aventis Pharma Slovakia s.r.o.
Tel.: +421 2 33 100 100

Suomi/Finland

Sanofi Oy
Puh/Tel: + 358 201 200 300

Sverige

Sanofi AB
Tel: +46 (0)8 634 50 00

United Kingdom

Sanofi
Tel: +44 (0) 845 372 7101

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.