



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.*

DISPOSICIÓN N° **1775**

BUENOS AIRES, **25 MAR 2013**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-026914-07-2 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GENZYME DE ARGENTINA S.A., solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que las actividades de Importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 4º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

[Firma manuscrita]



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **1775**

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **1775**

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial CHOLESTAGEL y nombre/s genérico/s CLORHIDRATO DE COLESEVELAM, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por GENZYME DE ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

[Firma manuscrita]



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° **1775**

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

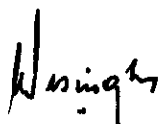
ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribábase en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-026914-07-2

DISPOSICIÓN N°:

1775


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

1775

Nombre comercial: CHOLESTAGEL.

Nombre/s genérico/s: CLORHIDRATO DE COLESEVELAM.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: GENZYME IRELAND LIMITED.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: IDA INDUSTRIAL PARK, OLD KILMEADEN ROAD, WATERFORD, IRLANDA.

5. Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. FONDO DE LA LEGUA 149/61, BOULOGNE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia integrante del Anexo II del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): IRLANDA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): HOLANDA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:



Ministerio de Salud
*Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.*
A.N.M.A.T.

177 3

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: CHOLESTAGEL.

Clasificación ATC: C10AC04.

Indicación/es autorizada/s: ADMINISTRADO SOLO O EN COMBINACION CON UN INHIBIDOR DE LA Hmg- CoA REDUCTASA, SE INDICA COMO TERAPIA ADYUVANTE JUNTO CON DIETA Y EJERCIO PARA LA REDUCCION DE LA LDL COLESTEROL ELEVADA EN PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA PRIMARIA (FRIEDRICKSON TIPO IIa). EN COMBINACION CON UN INHIBIDOR DE LA Hmg-CoA REDUCTASA (ESTATINA), ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE DE LA DIETA PARA PROPORCIONAR UNA REDUCCION ADICIONAL EN LAS CONCENTRACIONES DE COLESTROL LDL (C-LDL) EN AQUELLOS PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA QUE CON ESTATINAS SOLAS NO ESTAN ADECUADAMENTE CONTROLADOS. SOLO ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE A LA DIETA CON EL FIN DE REDUCIR EL COLESTEROL TOTAL Y EL COLESTEROL LDL ELEVADOS, UNICAMENTE EN AQUELLOS PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA PARA LOS QUE EL TRATAMIENTO CON ESTATINAS ES INAPROPIADO O NO ES BIEN TOLERADO.

Concentración/es: 625.00 mg de CLORHIDRATO DE COLESEVELAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLORHIDRATO DE COLESEVELAM 625.00 mg.

Handwritten signature



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

117.7 5

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.2 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 141.7 mg, MONOGLICERIDOS DIACETILADOS 18.8 mg, HIPROMELOSA 31.5 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRO 8.3 mg, AGUA PURIFICADA C.S.P. 59.8 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO PLASTICO CON TAPA PILFER.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 24, 50, 100 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 24, 50, 100 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD. TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: GENZYME IRELAND LIMITED.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: IDA INDUSTRIAL PARK, OLD KILMEADEN ROAD, WATERFORD, IRLANDA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. FONDO DE LA LEGUA 149/61, BOULOGNE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

g



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

País de procedencia integrante del Anexo II del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): IRLANDA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93):
HOLANDA.

DISPOSICIÓN N°: **1775**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos,
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT Nº: 1.775

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Orsingher'.

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

Cholestagel Rotulos Arg 12-13-07.doc version 3



Proyecto de etiqueta

Cholestagel®

Clorhidrato de colessevelam

625 mg

Via oral

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Contenido: 24 comprimidos recubiertos

Conservar entre 15 y 30 °C. Proteger de la humedad.

Esp. Med. Aut. MS Cert. N° XXXXXX

Elab. por **Genzyme Ireland Limited**

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Irlanda


Imp. y Distrib. **en Argentina** por:

Genzyme de Argentina S.A.

Dir.Téc: Farm. D. Letzen

Lote N°

Venc.:


Sergio Navarro
DNI N° 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA


Farm. Dario Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

11/7/07



Cholestagel Rotulos Arg 12-13-07.doc version 3

Cholestagel®

Clorhidrato de colesevelam

625 mg

Via oral

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Contenido: 50 comprimidos recubiertos

Conservar entre 15 y 30 °C. Proteger de la humedad.

Esp. Med. Aut. MS Cert. N° XXXXXX

Elab. por **Genzyme Ireland Limited**

**IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda**

Imp. y Distrib. **en Argentina** por:

Genzyme de Argentina S.A.

Dir.Téc: Farm. D. Letzen

Lote N°

Venc.:

Sergio Navarro
ONI N° 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

1775



Cholestagel Rotulos Arg 12-13-07.doc version 3

Cholestagel®

Clorhidrato de colesevelam

625 mg

Via oral

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Contenido: 180 comprimidos recubiertos

Conservar entre 15 y 30 °C. Proteger de la humedad.

Esp. Med. Aut. MS Cert. N° XXXXXX

Elab. por **Genzyme Ireland Limited**

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Irlanda

Imp. y Distrib. **en Argentina** por:

Genzyme de Argentina S.A.

Dir.Téc: Farm. D. Letzen

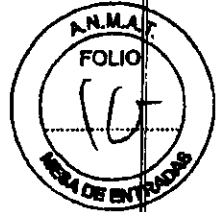
Lote N°

Venc.:

Sergio Navarro
DNI N° 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

1775



Cholestagel Rotulos Arg 12-13-07.doc version 3

Proyecto de estuche

Cholestagel®

Clorhidrato de colesevelam

625 mg

Via oral

Genzyme

Cada comprimido contiene: clorhidrato de colesevelam 625 mg; Celulosa microcristalina; sílice coloidal anhidro; estearato de magnesio; agua purificada; recubrimiento: hipromelosa; monoglicéridos diacetilados; tinta de impresión: óxido de hierro negro; hipromelosa; propilenglicol

Ver prospecto para posología y administración.

Contenido: 24 comprimidos recubiertos

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la humedad.

Vida útil: 24 meses

Esp. Med. Aut. M.S., Cert. Nº XXXXXX

Industria Irlandesa

Venta Bajo Receta

Manténgase fuera del alcance de los niños

Elaborado por: **Genzyme Ireland Limited**

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Irlanda

Importado y distribuido **en Argentina** por:

Genzyme de Argentina S.A.

Dir.Téc: Farm. D. Letzen

Lote:

Venc.:

Sergio Navarro

DNI Nº 17.366.655

Apoderado Legal

Genzyme de Arg. SA

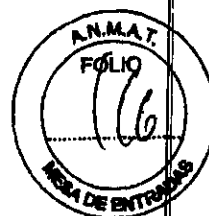
Farm. Dario Letzen

M.P. 12.615

Director Técnico

Genzyme de Arg. SA

1775



Cholestagel Rotulos Arg 12-13-07.doc version 3

Cholestagel®

Clorhidrato de colesevelam

625 mg

Via oral

Genzyme

Cada comprimido contiene: clorhidrato de colesevelam 625 mg; Celulosa microcristalina ; sílice coloidal anhidro; estearato de magnesio; agua purificada; recubrimiento: hipromelosa; monoglicéridos diacetilados; tinta de impresión: óxido de hierro negro; hipromelosa; propilenglicol

Ver prospecto para posología y administración.

Contenido: 100 comprimidos recubiertos

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la humedad.

Vida útil: 24 meses

Esp. Med. Aut. M.S., Cert. N° XXXXXX

Industria Irlandesa

Venta Bajo Receta

Manténgase fuera del alcance de los niños

Elaborado por: **Genzyme Ireland Limited**

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Irlanda

Importado y distribuido **en Argentina** por:

Genzyme de Argentina S.A.

Dir.Téc: Farm. D. Letzen

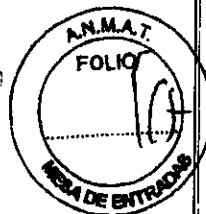
Lote:

Venc.:

Sergio Navarro
DNI N° 17.366.655
Apoderado Legal
Genzyme de Arg. SA

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
Genzyme de Arg. SA

1775



Cholestagel®

Clorhidrato de colesevelam

625 mg

Via oral

Genzyme

Cada comprimido contiene: clorhidrato de colesevelam 625 mg; Celulosa microcristalina ; sílice coloidal anhidro; estearato de magnesio; agua purificada; recubrimiento: hipromelosa; monoglicéridos diacetilados; tinta de impresión: óxido de hierro negro; hipromelosa; propilenglicol

Ver prospecto para posología y administración.

Contenido: 180 comprimidos recubiertos

Conservar entre 15 y 30°C. Proteger de la humedad.

Vida útil: 24 meses

Esp. Med. Aut. M.S., Cert. Nº XXXXXX

Industria Irlandesa

Venta Bajo Receta

Manténgase fuera del alcance de los niños

Elaborado por: **Genzyme Ireland Limited**

IDA Industrial Park

Old Kilmeaden Road

Waterford

Irlanda

Importado y distribuido **en Argentina** por:

Genzyme de Argentina S.A.

Dir.Téc: Farm. D. Letzen

Lote:

Venc.:

Sergio Navarro

DNI Nº 17.366.655

Apoderado Legal

Genzyme de Arg. SA

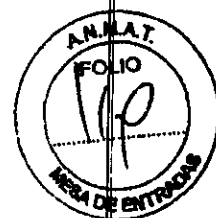
Farm. Dario Letzen

M.P. 12.615

Director Técnico

Genzyme de Arg. SA

1077



genzyme

**CHOLESTAGEL™ 625 mg comprimidos recubiertos
(clorhidrato de colesevelam)**

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Irlandesa

FÓRMULA CUALICUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: clorhidrato de colesevelam 625 mg; Celulosa microcristalina 141,7 mg; sílice coloidal anhidro 8,3 mg; estearato de magnesio 4,2 mg; agua purificada 59,8 mg; recubrimiento: hipromelosa 31,5 mg; monoglicéridos diacetilados 18,8 mg; tinta de impresión c.s.

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos

DESCRIPCIÓN

Grupo farmacoterapéutico: secuestradores de ácidos biliares, código ATC: C10A C 04
Colesevelam es un polímero no absorbible, hipolipemiante, que se fija a los ácidos biliares en el intestino, impidiendo su reabsorción.

INDICACIONES

Cholestagel, administrado solo o en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa, se indica como terapia adyuvante junto con dieta y ejercicio para la reducción de la LDL colesterol elevada en pacientes con hipercolesterolemia primaria (Friedrickson Tipo IIa).

Cholestagel en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina), está indicado como tratamiento coadyuvante a la dieta para proporcionar una reducción adicional en las concentraciones de colesterol LDL (C-LDL) en aquellos pacientes con hipercolesterolemia primaria que con estatinas solas no están adecuadamente controlados.

Cholestagel solo está indicado como tratamiento coadyuvante a la dieta, con el fin de reducir el colesterol total y el colesterol LDL elevados, únicamente en aquellos pacientes con hipercolesterolemia primaria para los que el tratamiento con estatinas es inapropiado o no es bien tolerado.

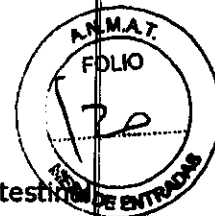
CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

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 glicocólico que es el ácido biliar principal en humanos. El colesterol es el único precursor de los ácidos biliares.

Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.855
Aporerado Legal

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico



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, hipolipemiante, 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 (HMG-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 clearance del C-LDL de la sangre, y a su vez a una reducción de las concentraciones de C-LDL en suero. Los triglicéridos pueden aumentar o permanecer estables. La combinación del colesevelam y un inhibidor de la HMG-CoA reductasa resulta efectiva para disminuir los niveles de C total y LDL-C por debajo de los niveles alcanzados por cualquiera de esos agentes en forma individual. No se han determinado los efectos del colesevelam en la morbilidad y mortalidad cardiovascular, ya sea solo o bien en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

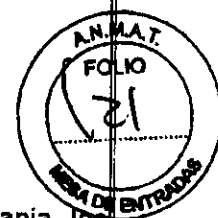
En un estudio de respuesta a la dosis de 6 meses realizado en pacientes con hipercolesterolemia primaria que recibieron 3,8 ó 4,5 g de Cholestagel, se observó una reducción del 15 al 18 % en las concentraciones de C-LDL, siendo evidente antes de que transcurrieran 2 dos semanas desde la administración. 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. 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. No se ha estudiado específicamente el inicio de un tratamiento adicional con Cholestagel después de un tratamiento con estatinas. Cholestagel no se ha comparado directa o indirectamente con otros secuestradores de ácidos biliares en ensayos clínicos. Se desconocen los efectos de Cholestagel en la morbimortalidad.

Farmacocinética y metabolismo

Cholestagel no se absorbe en el tubo digestivo.

Sergio Navarro
DNI N° 17.366.655
Apoderado Legal

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.815
Director Técnico



POSOLOGÍA Y MODO DE EMPLEO

Antes de iniciar un tratamiento con Cholestagel como terapia combinada o monoterapia, los pacientes deberán seguir una dieta reductora del colesterol y se deberá realizar un perfil lipídico para valorar las concentraciones de colesterol total (C total), colesterol HDL (C-HDL) y niveles de triglicéridos.

Durante el tratamiento, se deberá mantener esta dieta y se deberán determinar de forma periódica las concentraciones de C total en suero, C-LDL y triglicéridos para confirmar si las respuestas iniciales y a largo plazo son adecuadas. Tras alcanzar la meta LDL-C, si los TG están aún en un nivel ≥ 200 mg/dL, las metas no relacionadas con la HDL-C (C total menos HDL-C) pasan a ser objetivos secundarios de terapia. Las metas no relacionadas con la HDL-C se establecen en 30 mg/dL por encima de las metas de LDL-c para cada categoría de riesgo.

Cuando no se puede excluir la interacción de un fármaco con un producto farmacéutico concomitante, dicho medicamento se deberá administrar al menos una hora antes o cuatro horas después de Cholestagel para reducir el riesgo de disminución de la absorción del medicamento concomitante (véase Interacciones).

Los comprimidos de Cholestagel se deberán tomar por vía oral con una comida y líquidos.

Adultos

Terapia Combinada

Se puede iniciar un tratamiento con Cholestagel cuando las dosis normales del Inhibidor de la HMG-CoA reductasa no sean adecuadas o bien toleradas; se deberá consultar la ficha técnica del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

La dosis recomendada de Cholestagel es de 4 a 6 comprimidos al día. La dosis máxima recomendada es 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 la administración combinada de Cholestagel con atorvastatina, lovastatina o simvastatina puede hacerse al mismo tiempo o bien que ambos medicamentos pueden ser administrados de forma separada.

Monoterapia

La dosis inicial 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. La dosis máxima recomendada es de 7 comprimidos al día.

Pacientes de edad avanzada

No hay pruebas que justifiquen la observación de consideraciones especiales al administrar Cholestagel a pacientes ancianos.

Niños y adolescentes

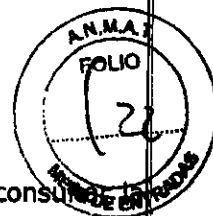
No se ha establecido la seguridad y eficacia de Cholestagel en niños y adolescentes; por lo tanto, no se recomienda el uso de Cholestagel en este grupo de pacientes.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes
- Obstrucción Intestinal o biliar

Sergio Navarro
DNI N° 17.395.655
Apoderado Legal

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico



Para la administración combinada de Cholestagel con una estatina, se deberá consultar la información sobre contraindicaciones incluida en la ficha técnica de la estatina.

ADVERTENCIAS

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

Se deberá controlar cuidadosamente el tratamiento anticoagulante en pacientes que reciban warfarina o sustancias parecidas, puesto que se ha demostrado que los secuestradores de ácidos biliares reducen la absorción de la vitamina K e Interfieren en el efecto anticoagulante de la warfarina.

PRECAUCIONES

General

Antes de iniciar un tratamiento con Cholestagel, se deberán excluir causas secundarias de hipercolesterolemia (es decir, diabetes mellitus mal controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otro tratamiento farmacológico, alcoholismo).

Para la administración combinada de Cholestagel con una estatina, se deberá consultar las advertencias y precauciones de uso incluidas en la ficha técnica de la estatina.

Se deberá 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 deberá tener precaución al usar Cholestagel en pacientes con estas afecciones.

Interacciones medicamentosas

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 deberán considerar la posibilidad de controlar las concentraciones séricas o los efectos.

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 $C_{máx}$ 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.

Cholestagel podría afectar a la biodisponibilidad de otros productos farmacéuticos. Cuando no se puede excluir la interacción de un fármaco con un producto farmacéutico

Sergio Navarro
DNI Nº 17.368.855
Apoderado Legal

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico

11773



concomitante, dicho medicamento se deberá administrar al menos una hora antes o cuatro horas después de Cholestagel para disminuir el riesgo de disminución de la absorción del medicamento concomitante.

Se deberá controlar cuidadosamente el tratamiento anticoagulante en pacientes que reciban warfarina o sustancias parecidas, puesto que se ha demostrado que los secuestradores de ácidos biliares reducen la absorción de la vitamina K e interfieren en el efecto anticoagulante de la warfarina. No se han realizado estudios específicos de la interacción clínica entre colesevelam y la vitamina K. Se deberá controlar el efecto del tratamiento tiroideo sustitutivo, puesto que se ha demostrado que otros secuestradores de ácidos biliares reducen la absorción de la tiroxina. No se han realizado estudios específicos de la interacción clínica entre colesevelam y el tratamiento tiroideo sustitutivo. No se puede excluir la reducción del efecto anticonceptivo cuando se administra colesevelam a mujeres que toman anticonceptivos orales, puesto que se ha demostrado que los secuestradores de ácidos biliares reducen el T1/2 del etinilestradiol y no se ha estudiado el efecto de colesevelam en la farmacocinética del etinilestradiol.

Estatinas

En ensayos clínicos en los que se administró Cholestagel en combinación con estatinas, se observó un efecto reductor adicional y esperado del colesterol LDL y no se advirtieron efectos inesperados. No se han realizado estudios de la interacción entre colesevelam y pravastatina, rosuvastatina o dosis altas de inhibidores de la HMG-CoA reductasa.

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 deberá 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 deberán administrar suplementos vitamínicos si es necesario.

Carcinogénesis

Se realizó un estudio de carcinogenicidad de 104 semanas de colesevelam; se realizó en ratones CD-1, a dosis orales de hasta 3 g/kg/día. Esta dosis era aproximadamente el equivalente a 50 veces la dosis máxima recomendada para humanos de 4,5 g/día, sobre la base del peso corporal, mg/kg. No hubo hallazgos significativos de tumores producidos por la droga en ratones macho o hembra. En un estudio de 104 semanas de duración con colesevelam en ratas Sprague-Dawley, se observó un aumento importante de la incidencia de adenoma de células acinar pancreática en ratas macho con dosis superiores a los 1,2 g/kg por día (aproximadamente 20 veces la dosis máxima para humanos, sobre la base del peso corporal, mg/kg) (sólo análisis de tendencia). Se observó un aumento estadísticamente significativo de adenoma de células C tiroideas en ratas hembra con dosis de 2,4 g/kg/día (aproximadamente 40 veces la dosis máxima para humanos, sobre la base del peso corporal, mg/kg).

Mutagénesis

Se evaluó el colesevelam así como cuatro impurezas presentes en la sustancia medicamentosa, para determinar su mutagenicidad en el test de Ames y en el test de


Sergio Navarro
DNI N° 17.386.655
Apoderado Legal


Farm. Darío Letzan
M.P. 12.815
Director Técnico

017 7 5

(24

aberración cromosómica. En un ensayo in Vitro de mutagenicidad bacteriana en *S. typhimurium* y *E. coli* (test de Ames), las cuatro impurezas y un extracto del compuesto original no manifestaron toxicidad genética, con y sin activación metabólica del hígado de las ratas. Un extracto del compuesto original dio resultado positivo en el ensayo de aberración cromosómica de células de ovario de hamster chino (CHO) ante la presencia de activación metabólica. Los resultados del ensayo de aberración cromosómica de células CHO con dos de las cuatro impurezas, decilamina y aminohexiltrimetil cloruro de amonio HCl, fueron ambiguos en la ausencia de activación metabólica y negativos en presencia de activación metabólica. Las otras dos impurezas, didecilamina HCl y 6-decilamino-hexiltrimetil cloruro de amonio HCl, arrojaron resultados negativos tanto en presencia como en ausencia de activación metabólica.

Efecto sobre la fertilidad

El colesevelam no produjo efectos negativos sobre la fertilidad en ratas en dosis de hasta 3 g/kg/día (aproximadamente 50 veces la dosis máxima para humanos, sobre la base del peso corporal, mg/kg).

Embarazo y lactancia

Al administrar conjuntamente Cholestagel con una estatina, se deberá consultar la información sobre contraindicaciones incluida en la ficha técnica de la estatina.

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. Se deberá tener precaución cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Lactancia

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

Uso en Pediatría

No ha sido establecida la seguridad y eficacia de Cholestagel en pacientes pediátricos.

Uso en Geriatría

No hay evidencias de que sean necesarias consideraciones especiales al administrar colesevelam (Cholestagel) a pacientes de edad avanzada.


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.

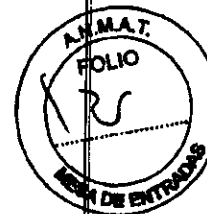
REACCIONES ADVERSAS

En estudios clínicos controlados en los que participaron aproximadamente 1.400 pacientes, se comunicaron las siguientes reacciones adversas en ≥ 1 % de los pacientes que recibieron Cholestagel solo o placebo.

	PLACEBO (%)	CHOLESTAGEL SOLO (%)


Sergio Navarro
DNI Nº 17.366.655
ApoDERado Legal


Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico
C.A. de A.S. SA



Aparato digestivo		
Flatulencia	13	11
Estreñimiento	6	10
Dispepsia	2	6
Diarrea	5	3
Náuseas	3	3
Defecaciones anormales	1	1
Vómitos	1	1
Generales		
Dolor abdominal	4	4
Cefalea	0	2

Se informó de la aparición de estreñimiento y dispepsia en un porcentaje mayor en el grupo de tratamiento con Cholestagel. Además de las reacciones adversas enumeradas anteriormente, el 2 % de los pacientes que recibieron Cholestagel solo y ninguno de los que recibió placebo presentaron concentraciones de triglicéridos en suero, atribuibles al tratamiento, de ≥ 6 mmol/l; el 7 % de los pacientes que recibieron Cholestagel y el 5 % de los que recibieron placebo presentaron concentraciones de triglicéridos en suero, atribuibles al tratamiento, de ≥ 4 mmol/l. Se observaron elevaciones de transaminasa sérica aisladas ≥ 3 veces lo normal en el 0,1 % de los pacientes que recibieron Cholestagel solo. Además, el 0,4 % de los pacientes que recibieron Cholestagel solo y ningún paciente de los que recibió placebo experimentaron mialgia como reacción adversa atribuible al tratamiento. Las reacciones adversas fueron en general de intensidad leve a moderada. Cholestagel en combinación con estatinas no dio lugar a ninguna reacción adversa frecuente e inesperada en comparación con las estatinas solas.

SOBREDOSIFICACIÓN

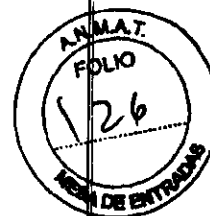
Puesto que Cholestagel no se absorbe, el riesgo de toxicidad generalizada es bajo. Se podrían producir síntomas gastrointestinales. No se han realizado pruebas con dosis que superen los 4,5 g al día (7 comprimidos).

No se han descrito casos de sobredosis de Cholestagel 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano, comunicarse con el Departamento Médico de Genzyme de Argentina S.A. (011) 4798-6900 o en su defecto con los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez, teléfono (011) 4962-6666/2247, Hospital de Niños Pedro Elizalde, teléfono (011) 4300-2115, Hospital A. Posadas, teléfono (011) 4654-6648/4658-7777.

Sergio Navarro
DNI N° 17.368.656
Apoderado Legal

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico



Condiciones especiales de conservación

Consérvese a temperatura ambiente (temperatura entre 15°C y 30°C). Mantener el envase perfectamente cerrado. Proteger de la humedad. No se precisan otras condiciones especiales de conservación. Vida útil: 24 meses.

Contenido y composición del envase

Cholestagel comprimidos 625 mg: Frascos plásticos con tapa en presentaciones de 24, 50, 100 y 180 comprimidos

Manténgase fuera del alcance de los niños

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud y Ambiente
Certificado N° XXXXXX

Elaborado por:

Genzyme Ireland Limited
IDA Industrial Park
Old Kilmeaden Road
Waterford
Irlanda

Importado y Distribuido en Argentina por:

Genzyme de Argentina S.A.
Fondo de La Legua 161, (B1609JEB)
Boulogne, Buenos Aires, Argentina
Tel: 011-4708-6900
e-mail: genzymear@genzyme.com
Dir. Téc.: Darío Letzen, Farmacéutico

Cholestagel es una marca registrada de Genzyme Corporation.

Sergio Navarro
DNI N° 17.366.655
Apoderado Legal

Farm. Darío Letzen
M.P. 12.615
Director Técnico



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.7.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-026914-07-2

El Interventor de la Administración Nacional de, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1775, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.3, por GENZYME DE ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: CHOLESTAGEL.

Nombre/s genérico/s: CLORHIDRATO DE COLESEVELAM.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: GENZYME IRELAND LIMITED.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: IDA INDUSTRIAL PARK, OLD KILMEADEN ROAD, WATERFORD, IRLANDA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. FONDO DE LA LEGUA 149/61, BOULOGNE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia integrante del Anexo II del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): IRLANDA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93):
HOLANDA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: CHOLESTAGEL.

Clasificación ATC: C10AC04.

S. Indicación/es autorizada/s: ADMINISTRADO SOLO O EN COMBINACION CON UN INHIBIDOR DE LA Hmg- CoA REDUCTASA, SE INDICA COMO TERAPIA ADYUVANTE JUNTO CON DIETA Y EJERCICIO PARA LA REDUCCION DE LA LDL COLESTEROL ELEVADA EN PACIENTES CON HIPERLIPIDEMIA PRIMARIA (FRIEDRICKSON TIPO IIa). EN COMBINACION CON UN INHIBIDOR DE LA Hmg-CoA REDUCTASA (ESTATINA), ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE DE LA DIETA PARA PROPORCIONAR UNA REDUCCION ADICIONAL EN LAS CONCENTRACIONES DE COLESTROL LDL (C-LDL) EN AQUELLOS PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA QUE CON ESTATINAS SOLAS NO ESTAN ADECUADAMENTE CONTROLADOS. SOLO ESTA INDICADO COMO TRATAMIENTO COADYUVANTE A LA DIETA CON EL FIN DE REDUCIR EL COLESTEROL TOTAL Y EL COLESTEROL LDL ELEVADOS,

↑



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.7.

UNICAMENTE EN AQUELLOS PACIENTES CON HIPERCOLESTEROLEMIA PRIMARIA PARA LOS QUE EL TRATAMIENTO CON ESTATINAS ES INAPROPIADO O NO ES BIEN TOLERADO.

Concentración/es: 625.00 mg de CLORHIDRATO DE COLESEVELAM.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: CLORHIDRATO DE COLESEVELAM 625.00 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 4.2 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA 141.7 mg, MONOGLICERIDOS DIACETILADOS 18.8 mg, HIPROMELOSA 31.5 mg, SILICE COLOIDAL ANHIDRO 8.3 mg, AGUA PURIFICADA C.S.P. 59.8 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO PLASTICO CON TAPA PILFER.

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 24, 50, 100 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 24, 50, 100 Y 180 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: PROTEGER DE LA HUMEDAD. TEMPERATURA AMBIENTE DESDE 15°C HASTA 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos.
A.N.M.A.T.

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: GENZYME IRELAND LIMITED.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: IDA INDUSTRIAL PARK, OLD KILMEADEN ROAD, WATERFORD, IRLANDA.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: AV. FONDO DE LA LEGUA 149/61, BOULOGNE, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

País de procedencia integrante del Anexo II del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): IRLANDA.

País de consumo integrante del Anexo I del Decreto 150/92 (t.o. Dec. 177/93): HOLANDA.

Se extiende a GENZYME DE ARGENTINA S.A. el Certificado Nº **57077**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **25 MAR 2013** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) Nº: **1775**


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.