



Importation exceptionnelle de comprimés de chlorhydrate de colesevelam à 625 mg étiquetés aux États-Unis en raison d'une pénurie de comprimés de chlorhydrate de colesevelam canadiens autorisés à 625 mg.

Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc.

1600, avenue Steeles Ouest, Suite 407,
Concord, ON, L4K 4M2 Canada

Date : 28 mars 2024

Chers grossistes, professionnels de la santé, pharmaciens et clients,

Il y a une grave pénurie de comprimés de chlorhydrate de colesevelam à 625 mg au Canada. Pour aider à mitiger la pénurie, Santé Canada a permis l'importation et la vente exceptionnelles et temporaires de comprimés de chlorhydrate de colesevelam étiquetés aux États-Unis avec étiquetage uniquement en anglais, de Glenmark Pharmaceuticals Inc.

Santé Canada a accepté l'ajout du produit pharmaceutique de Glenmark Pharmaceuticals sur la Liste des drogues destinées aux importations et aux ventes exceptionnelles (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/penuries-medicaments/liste.html>).

Au Canada, les comprimés de chlorhydrate de colesevelam sont indiqués pour réduire le taux de cholestérol dans le sang chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie (Fredrickson Type IIa) en tant que complément à un changement de régime alimentaire et de style de vie, quand la réponse à ces mesures a été insuffisante chez les patients qui ne sont pas adéquatement contrôlés par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) seul ou qui sont incapables de tolérer une statine.

Le produit étiqueté aux États-Unis a le **même ingrédient actif (chlorhydrate de colesevelam), la même concentration (625 mg), la même forme posologique (comprimé pelliculé) et la même voie d'administration (orale)** que les produits canadiens autorisés.

Toutefois, les produits étiquetés aux États-Unis et ceux qui sont autorisés au Canada **diffèrent au niveau de leur aspect physique et de leurs ingrédients non médicinaux** (voir le tableau suivant) :

	Produits canadiens autorisés		Produit pharmaceutique pour importation
Produit pharmaceutique	LODALIS (Comprimés de chlorhydrate de colesévelam, 625 mg)	APO-COLESEVELAM (Comprimés de chlorhydrate de colesévelam, 625 mg)	Comprimés de chlorhydrate de colesévelam
Code d'identification	DIN 02373955	DIN 02494051	NDC 68462-433-18 (flacon de 180 comprimés)
Description du comprimé selon l'étiquetage autorisé du produit	Les comprimés pelliculés LODALIS (colesévelam) à 625 mg sont des comprimés blanc cassé, en forme de capsules et pelliculés portant l'inscription « LODALIS » sur un côté.	Les comprimés APO-COLESEVELAM à 625 mg sont des comprimés blancs à blanc cassé, ovales, biconvexes et enrobés, portant la gravure « APO » sur un côté, et « C625 » sur l'autre.	Les comprimés de chlorhydrate de colesévelam sont des comprimés blanc cassé à jaune pâle, en forme de capsules, biconvexes et pelliculés portant l'inscription « G433 » d'un côté et rien de l'autre.
Ingrédients non-médicinaux selon l'étiquetage autorisé du produit	<p>Chaque comprimé contient 625 mg de chlorhydrate de colesévelam.</p> <p>Noyau du comprimé : Cellulose (E460) microcristalline Silice colloïdale anhydre Stéarate de magnésium Eau purifiée</p> <p>Pellicule d'enrobage : Hypromellose (E464) Monoglycérides diacétylés</p> <p>Encre pour impression : Oxyde de fer noir (E172) Hypromellose (E464) Propylène glycol</p>	<p>Chaque comprimé contient 625 mg de chlorhydrate de colesévelam.</p> <p>Noyau du comprimé : Stéarate de magnésium Cellulose microcristalline Silice colloïdale</p> <p>Pellicule d'enrobage : Monoglycérides diacétylés Hypromellose</p>	<p>Chaque comprimé contient 625 mg de chlorhydrate de colesévelam.</p> <p>De plus, chaque comprimé contient les ingrédients inactifs suivants : Silice colloïdale Monoglycérides diacétylés Hypromellose Stéarate de magnésium Cellulose microcristalline Amidon prégélatinisé</p> <p>Les comprimés sont imprimés avec une encre hydrosoluble noire contenant : hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, propylène glycol et gomme laque.</p>

Le produit étiqueté aux États-Unis peut être utilisé de la même manière que les produits canadiens autorisés. Les professionnels de la santé devraient consulter la monographie de produit canadienne pour les comprimés de chlorhydrate de colesevelam à 625 mg, disponible en anglais et en français sur la Base de données sur les produits pharmaceutiques de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), pour l'information sur l'usage approprié du produit, incluant les :

- Indications
- Contre-indications
- Mises en gardes et précautions
- Effets indésirables
- Interactions médicamenteuses
- Posologie et administration
- Conditions de conservation

On conseille aux pharmaciens d'informer les patients qu'il y a des différences entre les produits étiquetés aux États-Unis et ceux qui sont autorisés au Canada au niveau de l'aspect physique, mais que les produits étiquetés aux États-Unis peuvent être utilisés de la même manière que les produits canadiens autorisés.

Information sur le produit importé

Nom de marque	Forme posologique, concentration et voie d'administration	Description du produit et emballage	Pays d'autorisation et code d'identification	Titulaire de l'autorisation	Titulaire de LEPP / Importateur au Canada
Comprimés de chlorhydrate de colesevelam	Comprimés pelliculés à 625 mg; voie orale	Chaque comprimé pelliculé contient 625 mg de chlorhydrate de colesevelam. Disponible en flacons de 90 et 180 comprimés, munis d'un bouchon protège-enfants.	Flacons de 180 comprimés : NDC 68462-433-18	Glenmark Pharmaceuticals Inc., USA	Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc.

De l'information pour les professionnels de la santé sur les comprimés de chlorhydrate de colesevelam étiquetés aux États-Unis est disponible en anglais en guise de référence dans le.

Le produit étiqueté aux États-Unis est disponible en flacons de 180 comprimés; pour lesquels le dépliant des États-Unis sur les Renseignements pour le patient est collé sur le bouchon du flacon. Des images du produit étiqueté au États-Unis se retrouvent dans l'annexe.

Les professionnels de la santé sont avertis que certains aspects de l'étiquette du flacon et de l'emballage du produit étiqueté aux États-Unis peuvent différer des produits canadiens autorisés au Canada. **Le choix approprié du produit prévu doit être vérifié pour éviter toute confusion avec d'autres produits et pour prévenir les erreurs médicales.**

Le produit étiqueté aux États-Unis ne possède ni numéro d'identification de médicament (DIN) ni code-barres qui peut être scanné par les systèmes de gestion des médicaments au Canada. Il pourrait être nécessaire de produire une étiquette générée par l'établissement pour permettre la lecture du code-barres et permettre l'identification appropriée du produit distribué et administré.

Signalement des réactions indésirables au médicament

Toute réaction indésirable au médicament associée à l'utilisation des comprimés de chlorhydrate de colesevelam doit être signalée à Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc., par téléphone au 1-844-801-7468 ou à Santé Canada à <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html> ou en signalant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

Questions ou problèmes

Pour toute question ou problème concernant les comprimés de chlorhydrate de colesevelam étiquetés aux États-Unis, veuillez contacter Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc., en signalant le 1-844-801-7468.

Annexes

- Des images du comprimé américain, de l'étiquette du flacon américain et de l'emballage du flacon américain sont présentées ci-dessous.
- Les étiquettes du flacon américain sont en anglais seulement; la traduction en français du texte des étiquettes se retrouve dans la version française de la lettre de Glenmark.




Image du comprimé des États-Unis (américain)

FVN LVI & CAP
32 mm x 70 mm

NDC 68462-433-18

Comprimés de chlorhydrate de Colesevelam

625 mg


glenmark

Rx seulement 180 comprimés

Chaque comprimé pelliculé renferme 625 mg de chlorhydrate de colesevelam.

Po so logie habituelle: Voir la notice d'emballage.

Conserver à 20 °C à 25 °C (68 °F à 77 °F); excursions permises à 15 °C à 30 °C (59 °F à 86 °F) (voir Température ambiante contrôlée USP).

Conserver au sec, à l'abri de l'humidité. Garder les comprimés dans le contenant d'origine/de la pharmacie.

Fabriqué par :
Glenmark Pharmaceuticals Limited
Pithampur, Madhya Pradesh 454775, Inde

Licence de fabrication : 25/9/2010

Fabriqué pour : Glenmark Pharmaceuticals Inc., USA
Mahwah, NJ 07430
03/24
PE000000324-1



N 3 68462143318 8

Questions? 1 (888) 721-7115
www.glenmarkpharma-us.com

Traduction de l'étiquette des États-Unis pour le flacon de 180 comprimés



Image du flacon de 180 comprimés des États-Unis (vue avant)

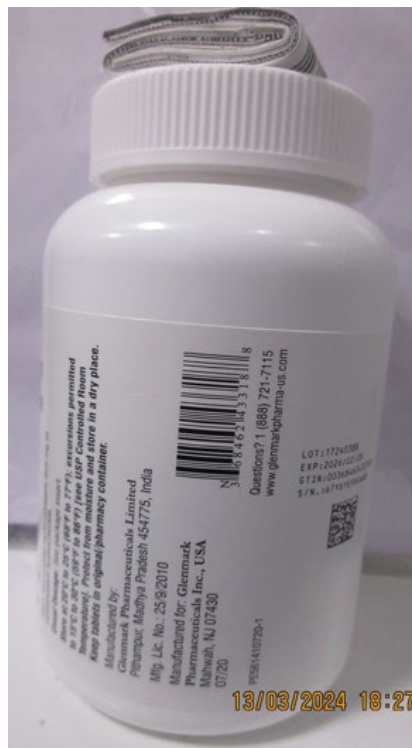
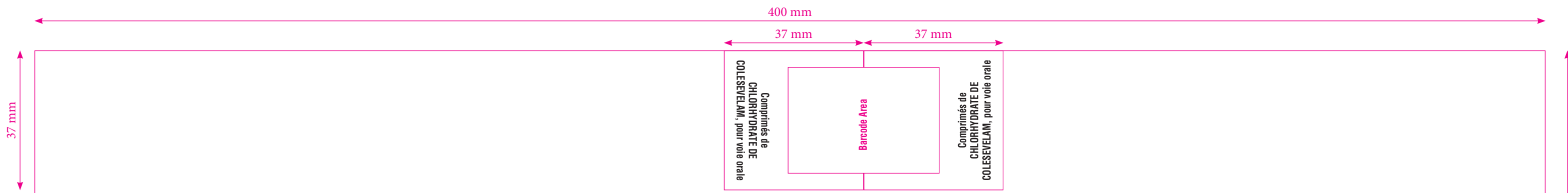


Image du flacon de 180 comprimés des États-Unis (vue arrière)

Glenmark Pharmaceuticals Canada Inc.



POINTS SAILLANTS DES RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES

Ces points saillants n'incluent pas tous les renseignements nécessaires pour utiliser les comprimés de chlorhydrate de colesevelam sûrement et efficacement. Voir les renseignements thérapeutiques complets pour les comprimés de chlorhydrate de colesevelam.

Comprimés de chlorhydrate de colesevelam, pour voie orale
Approbation initiale aux États-Unis : 2000

- INDICATIONS ET UTILISATION**
- Les comprimés de chlorhydrate de colesevelam sont des chélateurs des acides biliaires indiqués en tant que complément à un changement de régime alimentaire et de style de vie pour :
- Réduire le taux élevé de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) chez les adultes souffrant d'hyperlipidémie primaire (1.1).
 - Réduire le niveau de C-LDL chez les garçons et chez les filles ayant eu leurs premières règles, âgés de 10 à 17 ans, présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (FHf), qui n'arrivent pas à atteindre les taux cibles de C-LDL, malgré un essai adéquat de changement de régime alimentaire et de style de vie (1.1).
 - Améliorer le contrôle glycémique chez les adultes souffrants de diabète sucré de type 2 (1.2).

- Restrictions d'utilisation (1.3) :
- Ne pas utiliser pour le traitement du diabète de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique.
 - Pas étudiés dans les cas de dyslipidémies de Fredrickson des types I, III, IV, et V.

- POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**
- Obtenir les paramètres lipidiques, incluant les taux sériques de triglycérides (TG), avant de commencer le traitement par les comprimés de chlorhydrate de colesevelam (2.1).
 - La dose recommandée chez les adultes et chez les garçons et les filles ayant eu leurs premières règles, âgés de 10 à 17 ans, souffrant d'hyperlipidémie primaire est de 3,75 grammes par jour. La dose recommandée chez les adultes souffrant de diabète sucré de type 2 est de 3,75 grammes par jour. Les comprimés de chlorhydrate de colesevelam doivent être pris comme suit (2.2, 2.4).

Prendre 6 comprimés une fois par jour ou 3 comprimés deux fois par jour avec un repas et du liquide.

- FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS**
- Comprimé : 625 mg (3)

- CONTRE-INDICATIONS**
- Patients avec des taux sériques de triglycérides > 500 mg/dL (4).

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS - MATIÈRES

1 INDICATIONS ET UTILISATION

- 1.1 Hyperlipidémie primaire
- 1.2 Diabète sucré de Type 2
- 1.3 Restrictions d'utilisation

2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

- 2.1 Essais avant l'initiation des comprimés de chlorhydrate de colesevelam
- 2.2 Posologie recommandée avec hyperlipidémie primaire et diabète sucré de type 2
- 2.3 Information de posologie importante pour hyperlipidémie primaire
- 2.4 Instructions d'administration

3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATION

4 CONTRE-INDICATIONS

- 5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**
- 5.1 Hypertriglycéridémie et pancréatite
 - 5.2 Occlusion intestinale
 - 5.3 Déficience de vitamine K ou de vitamines liposolubles
 - 5.4 Interactions médicamenteuses

6 EFFETS INDÉSIRABLES

- 6.1 Expérience observée dans les essais cliniques
- 6.2 Expérience observée après la mise en marché

7 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

- 7.1 Interactions médicamenteuses du chlorhydrate de colesevelam qui diminuent l'exposition au médicament concomitant
- 7.2 Interactions médicamenteuses du chlorhydrate de colesevelam qui augmentent l'exposition au médicament concomitant

- Patients avec des antécédents de pancréatite induite par une hypertriglycéridémie (4).
- Patients avec des antécédents d'occlusion intestinale (4).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

- **Hypertriglycéridémie et pancréatite** : Le chlorhydrate de colesevelam peut augmenter le taux de TG. L'hypertriglycéridémie peut causer une pancréatite aiguë. Surveiller les lipides, incluant les TG. Avertir les patients de cesser le traitement par le chlorhydrate de colesevelam et de solliciter rapidement des soins médicaux en cas de symptômes de pancréatite aiguë (5.1).
- **Occlusion intestinale** : Des cas d'occlusion intestinale ont eu lieu. Le chlorhydrate de colesevelam n'est pas recommandé chez les patients souffrant de gastroparesie, d'autres troubles de motilité gastro-intestinale, et chez les patients ayant subi une chirurgie lourde des voies gastro-intestinales et qui pourraient être à risque d'occlusion intestinale. (5.2).
- **Déficience de vitamine K ou de vitamines liposolubles** : Le chlorhydrate de colesevelam peut diminuer l'absorption des vitamines liposolubles. Les patients susceptibles de présenter une déficience de vitamine K (par ex., patient prenant de la warfarine, patients souffrant de syndromes de malabsorption) ou d'autres vitamines liposolubles pourraient être plus à risque. Les patients sous supplémentation en vitamines par voie orale devraient prendre leurs vitamines au moins 4 heures avant de prendre le chlorhydrate de colesevelam (5.3).
- **Interactions médicamenteuses** : En raison de la possible diminution d'absorption d'autres médicaments qui n'ont pas fait l'objet d'études d'interaction, envisager d'administrer les autres médicaments au moins 4 heures avant de prendre le chlorhydrate de colesevelam (5.4, 7, 12.3).

EFFETS INDÉSIRABLES

Dans des essais cliniques, les effets indésirables les plus fréquents (incidence ≥ 2% et supérieure au placebo) avec le chlorhydrate de colesevelam étaient la constipation, la dyspepsie et la nausée (6.1). Pour signaler des EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS, contacter Glenmark Pharmaceuticals Inc., USA au 1 (888) 721-7115 ou la FDA au 1-800-FDA-1088 ou www.fda.gov/medwatch.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

L'utilisation concomitante avec le chlorhydrate de colesevelam peut diminuer l'exposition aux médicaments suivants : Médicaments avec un index thérapeutique étroit (par ex., la cyclosporine), phénytoïne, hormone thyroïdienne substitutive, warfarine, contraceptifs oraux contenant de l'éthinylstradiol et de la norethindrone, olmesartan médoxomil et sulfonurées (glimprière).

L'utilisation concomitante avec le chlorhydrate de colesevelam peut augmenter l'exposition aux médicaments suivants : Metformine à libération prolongée. Surveiller le contrôle glycémique des patients (7.2).

Voir 17 pour les RENSEIGNEMENTS SUR LES CONSEILS À DONNER AUX PATIENTS.

Révisé : 03/2023

8 POPULATIONS PARTICULIÈRES

- 8.1 Grossesse
- 8.2 Lactation
- 8.3 Femmes et hommes pouvant procréer
- 8.4 Enfants
- 8.5 Personnes âgées
- 8.6 Insuffisance rénale

10 SURDOSAGE

11 DESCRIPTION

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

- 12.1 Mode d'action
- 12.2 Pharmacodynamique
- 12.3 Pharmacocinétique

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

- 13.1 Carcinogénèse, mutagénèse, altération de la fertilité
- 13.2 Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal

14 ETUDES CLINIQUES

- 14.1 Hyperlipidémie primaire
- 14.2 Diabète sucré du type 2

16 PRÉSENTATION/CONSERVATION ET MANIPULATION

17 RENSEIGNEMENTS ET CONSEILS POUR LE PATIENT

*Les sections ou sous-sections omises des renseignements thérapeutiques complets ne sont pas listées.

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS		
1 INDICATIONS ET UTILISATION		
1.1 Hyperlipidémie primaire		
Les comprimés de chlorhydrate de colesevelam sont indiqués en tant que complément à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour réduire le taux élevé de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) chez les adultes souffrant d'hyperlipidémie primaire.		
Les comprimés de chlorhydrate de colesevelam sont indiqués pour réduire les taux de C-LDL chez les garçons et chez les filles ayant eu leurs premières règles, âgés de 10 à 17 ans, présentant une hypercholestérolémie familiale hétérozygote (FHf), qui n'arrivent pas à atteindre les taux cibles de C-LDL malgré un essai adéquat de changement de régime alimentaire et de style de vie.		
1.2 Diabète sucré de type 2		
Les comprimés de chlorhydrate de colesevelam sont indiqués en tant que complément à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour améliorer le contrôle glycémique chez les adultes souffrant de diabète sucré de type 2.		
1.3 Restrictions d'utilisation		
<ul style="list-style-type: none"> • Les comprimés de chlorhydrate de colesevelam ne doivent pas être utilisés pour le traitement du diabète de type 1 ou pour le traitement d'une acidocétose diabétique. • Les comprimés de chlorhydrate de colesevelam n'ont pas été étudiés dans les cas de dyslipidémies de Fredrickson des types I, III, IV, et V. 		
2 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION		
2.1 Essais avant l'initiation des comprimés de chlorhydrate de colesevelam		
Obtenir les paramètres lipidiques, incluant les taux sériques de triglycérides (TG), avant de commencer le traitement par les comprimés de chlorhydrate de colesevelam.		
Les comprimés de chlorhydrate de colesevelam sont contre-indiqués chez les patients avec des taux sériques de triglycérides > 500 mg/dL. <i>[voir Contre-indications (4) et Mises en garde et précautions (5.1)].</i>		
2.2 Posologie recommandée pour l'hyperlipidémie primaire et le diabète sucré de type 2		
La dose recommandée de chlorhydrate de colesevelam chez les adultes et chez les garçons et les filles ayant eu leurs premières règles, âgés de 10 à 17 ans, souffrant d'hyperlipidémie primaire est de 3,75 grammes par jour. La dose recommandée des comprimés de chlorhydrate de colesevelam chez les adultes souffrants de diabète sucré de type 2 est de 3,75 grammes par jour. Les comprimés de chlorhydrate de colesevelam doivent être pris comme suit :		
Prendre 6 comprimés une fois par jour ou 3 comprimés deux fois par jour. À cause de la taille du comprimé, la suspension orale de chlorhydrate de colesevelam est recommandée pour la population pédiatrique.		
2.3 Information importante concernant la posologie pour l'hyperlipidémie primaire		
Les comprimés de chlorhydrate de colesevelam sont indiqués en tant que complément à un régime alimentaire et à l'exercice physique pour réduire le taux élevé de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL) chez les adultes souffrant de diabète sucré de type 2. Les comprimés de chlorhydrate de colesevelam doivent être pris comme suit :		
Prendre les comprimés de chlorhydrate de colesevelam avec un repas et du liquide. Pour les patients qui ont de la difficulté à avaler les comprimés, utiliser la suspension orale de chlorhydrate de colesevelam. <i>[voir Mises en garde et précautions (5.2)].</i>		
3 FORMES POSOLOGIQUES ET CONCENTRATIONS		
<ul style="list-style-type: none"> • Les comprimés de 625 mg sont blancs cassés à jumeau pâle, en forme de capsules, biconvexes, pelliculés portant l'inscription « G433 » d'un côté et rien de l'autre. 		
4 CONTRE-INDICATIONS		
Les comprimés de chlorhydrate de colesevelam sont contre-indiqués chez les patients avec : <ul style="list-style-type: none"> • des taux sériques de triglycérides > 500 mg/dL. <i>[voir Mises en garde et précautions (5.1)]</i> • des antécédents de pancréatite induite par un hypertriglycéridémie. <i>[voir Contre-indications (4)]</i> • des antécédents d'occlusion intestinale. <i>[voir Mises en garde et précautions (5.1)]</i> 		
5 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS		
5.1 Hypertriglycéridémie et pancréatite		
Le chlorhydrate de colesevelam, comme d'autres chélateurs des acides biliaires, peut augmenter les concentrations sériques de TG. L'hypertriglycéridémie peut causer une pancréatite aiguë.		
Le chlorhydrate de colesevelam a eu des effets sur le taux sérique des TG (augmentation médiane de 5 % comparativement au placebo) dans les essais des patients souffrant de hyperlipidémie primaire.		
Dans les essais avec des patients souffrant de diabète de type 2, une augmentation plus importante des taux de TG s'est produite lorsque le chlorhydrate de colesevelam était utilisé en monothérapie (augmentation médiane de 9,7 % par rapport au placebo) et quand le chlorhydrate de colesevelam était utilisé avec de la proglistazone (augmentation médiane de 11 % comparativement au placebo en association avec la proglistazone), des sulfonurées (augmentation médiane de 10,5 % comparativement au placebo en association avec des sulfonurées), et de l'insuline (augmentation médiane de 22 % comparativement au placebo en association avec de l'insuline). <i>[voir Effets indésirables (6.1)].</i>		
Obtenir les paramètres lipidiques, incluant les taux sériques de triglycérides (TG), avant de commencer le traitement par les comprimés de chlorhydrate de colesevelam et périodiquement par la suite. Les comprimés de chlorhydrate de colesevelam sont contre-indiqués chez les patients avec des taux sériques de triglycérides > 500 mg/dL, ou chez les patients avec des antécédents de pancréatite induite par une hypertriglycéridémie. <i>[voir Contre-indications (4)].</i> Les patients avec des taux de TG supérieurs à 300 mg/dL, pourraient présenter une augmentation plus importante des taux sériques de TG avec le chlorhydrate de colesevelam et pourraient avoir besoin de surveillance supplémentaire de leur taux de TG. Avertir les patients de cesser le traitement par le chlorhydrate de colesevelam et de solliciter rapidement des soins médicaux en cas de symptômes précurseurs d'une pancréatite aiguë (ex. douleur abdominale sévère avec ou sans nausée et vomissements). Mettre fin au traitement par le chlorhydrate de colesevelam si les taux de TG dépassent 500 mg/dL. <i>[voir Effets indésirables (6.1)].</i>		
5.2 Occlusion intestinale		
Des cas d'occlusion intestinale ont eu lieu après la mise en marché du chlorhydrate de colesevelam. <i>[voir Effets indésirables (6.2)].</i> À cause de ses effets de constipation, le chlorhydrate de colesevelam n'est pas recommandé chez les patients souffrant de gastroparesie ou d'autres troubles de motilité gastro-intestinale, et chez les patients ayant subi une chirurgie lourde des voies gastro-intestinales et qui pourraient être à risque d'occlusion intestinale. Le chlorhydrate de colesevelam est contre-indiqué chez les patients avec des antécédents d'occlusion intestinale. <i>[voir Contre-indications (4)].</i> Avertir les patients de cesser le traitement par le chlorhydrate de colesevelam et de solliciter rapidement des soins médicaux en cas d'importantes douleurs abdominales ou de sévères constipations.		
À cause de la taille de comprimé, les comprimés de chlorhydrate de colesevelam peuvent causer une dysphagie ou une obstruction de l'œsophage. Pour les patients ayant de la difficulté à avaler des comprimés, utiliser la suspension orale de chlorhydrate de colesevelam.		
5.3 Déficience de vitamine K ou de vitamines liposolubles		
Le chlorhydrate de colesevelam peut diminuer l'absorption des vitamines liposolubles A, D, E et K. Les patients susceptibles de présenter une déficience en vitamine K (par ex., patient prenant de la warfarine, patients souffrant de syndromes de malabsorption) ou d'autres vitamines liposolubles pourraient être à risque plus élevé lorsqu'ils prennent du chlorhydrate de colesevelam.		
Les patients sous supplémentation en vitamines par voie orale devraient prendre leurs vitamines au moins 4 heures avant de prendre le chlorhydrate de colesevelam. <i>[voir Interactions médicamenteuses (7.1)].</i>		
5.4 Interactions médicamenteuses		
Le chlorhydrate de colesevelam réduit l'absorption gastro-intestinale de certains médicaments. Administrer les médicaments avec une interaction connus au moins 4 heures avant d'administrer le chlorhydrate de colesevelam. <i>[voir Interactions médicamenteuses (7)].</i>		
En raison de la possible diminution d'absorption d'autres médicaments qui n'ont pas fait l'objet d'études d'interaction, particulièrement ceux dont l'index thérapeutique est étroit, envisager de administrer au moins 4 heures avant de prendre le chlorhydrate de colesevelam. <i>[voir Pharmacologie clinique (12.3)].</i>		
6 EFFETS INDÉSIRABLES		
Les effets indésirables importants suivants sont décrits ci-dessous et ailleurs sur l'étiquette :		
<ul style="list-style-type: none"> • Hypertriglycéridémie et pancréatite. <i>[voir Mises en garde et précautions (5.1)]</i> • Occlusion intestinale. <i>[voir Mises en garde et précautions (5.2)]</i> • Déficience de vitamine K ou de vitamines liposolubles. <i>[voir Mises en garde et précautions (5.3)]</i> 		
6.1 Expérience observée dans les essais cliniques		
Puisque les études cliniques sont menées dans des conditions très variables, les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament et peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique.		
Hyperlipidémie primaire		
Dans le cadre de sept essais cliniques menés à double insu contrôlés par placebo, 807 patients présentant une hyperlipidémie primaire (âge de 18 à 86 ans; 50 % de femmes; répartition ethnique : race blanche 90 %, race noire 7 %, origine hispanique 2 %, origine asiatique 1 %) et un taux élevé de C-LDL, ont reçu une dose de chlorhydrate de colesevelam variant de 1,5 à 4,5 g par jour pendant une période allant de 4 à 24 semaines (exposition totale de 199 années-patients).		
Tableau 1 : Études cliniques du chlorhydrate de colesevelam pour l'hyperlipidémie primaire : effets indésirables observés chez ≥ 2 % des patients et plus fréquemment qu'avec le placebo		
	Chlorhydrate de colesevelam N = 807	Placebo N = 258
Constipation	11 %	7 %
Dyspepsie	8,3 %	3,5 %
Nausée	4,2 %	3,9 %
Blessure accidentelle	3,7 %	2,7 %
Asthénie	3,6 %	1,9 %
Pharyngite	3,2 %	1,9 %
Syndrome grippal	3,2 %	3,1 %
Rhinite	3,2 %	3,1 %
Mylalgie	2,1 %	0,4 %

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS			
Élévation de créatine kinase		2,3 %	0 %
Rhinite		2,3 %	0 %
Vomissement		2,3 %	1,3 %
Les effets indésirables signalés durant la période de traitement supplémentaire de 18 semaines dans le cadre d'un essai ouvert avec le chlorhydrate de colesevelam à 3,8 g par jour étaient similaires à ceux signalés pendant la période à double insu et comprenaient les céphalées (7,6 %), les rhinorrhées (5,4 %), les infections des voies respiratoires supérieures (4,8 %), la grippe (3,8 %), et la nausée (3,8 %).			
Diabète sucré de type 2			
Dans 5 essais cliniques sur des traitements d'associations et 1 sur la monothérapie, menés à double insu, pour des périodes de 12 à 26 semaines, contrôlés par placebo chez des patients souffrant de diabète sucré de type 2, 1 022 patients ont été traités par le chlorhydrate de colesevelam. La durée moyenne d'exposition était de 20 semaines (exposition totale de 393 années-patients). Les patients recevaient 3,8 grammes de chlorhydrate de colesevelam par jour. L'âge moyen des patients était de 57,7 ans, 52,8 % de la population était des hommes et 47,9 % était de race blanche, 4,6 % était asiatique et 15,9 % était de race noire ou afro-américaine. Au départ, la population avait un taux d'hémoglobine A1c (HbA1c) moyen de 8,2 %, et 26 % avait des antécédents médicaux suggérant des complications microvasculaires du diabète.			
Les tableaux 3 montrent les effets indésirables associés avec l'utilisation du chlorhydrate de colesevelam chez les patients souffrant de diabète de type 2. Ces effets indésirables n'étaient pas présents au départ, se sont produits plus fréquemment avec le chlorhydrate de colesevelam que le placebo, et se sont produits chez au moins 2 % des patients traités par le chlorhydrate de colesevelam.			
Tableau 3 : Études cliniques sur le chlorhydrate de colesevelam pour le diabète de type 2 : effets indésirables observés chez ≥ 2 % des patients et plus fréquemment qu'avec le placebo			
	Chlorhydrate de colesevelam N = 1022	Placebo N = 1010	
Constipation	6,5 %	2,2 %	
Hypoglycémie	3,4 %	3,1 %	
Dyspepsie	2,8 %	1 %	
Nausée	2,6 %	1,6 %	
Hypertension	2,6 %	1,9 %	
Douleur dorsale	2,3 %	1,3 %	

RENSEIGNEMENTS THÉRAPEUTIQUES COMPLETS	
6 POPULATIONS PARTICULIÈRES	
6.1 Grossesse	
Résumé du risque	
Le chlorhydrate de colesevelam n'est pas systématiquement absorbé après l'administration par voie orale, et l'emploi par la mère n'est pas censé exposer le fœtus au médicament. Les données limitées disponibles sur l'emploi du chlorhydrate de colesevelam sont insuffisantes pour qu'on puisse déterminer s'il existe un risque de malformations congénitales ou de fausses-couches majeures associé au médicament. Dans les études sur la reproduction animale, on n'a observé aucun signe de toxicité maternelle ou fœtale chez les rats ou les lapins exposés au chlorhydrate de colesevelam pendant la période d'organogenèse fœtale à 8 à 9,5 fois, respectivement, la dose maximale recommandée pour l'humain (MRHD) de 3,75 g/jour, en fonction de la surface corporelle (mg/m ²). On n'a pas, non plus, observé d'effets indésirables sur la survie et le développement de la progéniture chez les rats exposés ou a administré 5 fois la MRHD (voir Données). Le chlorhydrate de colesevelam peut réduire l'absorption des vitamines liposolubles. <i>[voir Mises en garde et précautions (5.3)].</i> On ne dispose d'aucune donnée de l'effet du chlorhydrate de colesevelam sur l'absorption des vitamines liposolubles chez les femmes enceintes. Si la patiente devient enceinte pendant la prise du chlorhydrate de colesevelam, on doit l'avertir du manque de données connus au sujet de la poursuite de l'emploi pendant la grossesse.	
Le risque de fond estimé de malformations congénitales majeures et de fausses-couches pour la population indiquée est inconnu. Dans la population générale aux États-Unis, le risque de fond estimé de malformations congénitales majeures et de fausses-couches des grossesses cliniquement reconnues est de 2 % à 4 % et de 15 % à 20 %, respectivement.	
Données	
Données sur les humains	
L'utilisation du chlorhydrate de colesevelam n'a fait l'objet d'aucune étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. Dans le cadre de la post-commercialisation, il y a eu quelques signalements de grossesses avec l'emploi du chlorhydrate de colesevelam et une association causale avec les anomalies congénitales n'a pas été établie.	
Données sur les animaux	
On n'a observé aucun effet tératogène chez des rates gravides ayant reçu des doses alimentaires de 0,3, 1, 3 g/kg/jour de chlorhydrate de colesevelam des jours 7 à 14 de la gestation. Les expositions à 3 g/kg/jour des adultes et les jours 18 de la gestation humaine à la dose maximale recommandée pour l'humain (MRHD) de 3,75 g/jour, en fonction de la surface corporelle (mg/m ²).	
Chez les lapins gravides ayant reçu des doses par gavage de 0,1, 0,5, 1 g/kg/jour de chlorhydrate de colesevelam des jours 6 à 18 de la gestation, aucun effet tératogène n'a été observé. Les expositions à 1 g/kg/jour représentaient 5 fois l'exposition humaine à la MRHD de 3,75 g/jour, en fonction de la surface corporelle (mg/m ²).	
Chez les rates gravides ayant reçu des doses par gavage de 0,1, 0,3, 1 g/kg/jour de chlorhydrate de colesevelam des jours 6 de la gestation au jour 21 de la lactation (sevrage), on n'a observé aucun effet indésirable sur la survie et le développement des petits. Les expositions à 1 g/kg/jour représentaient 5 fois l'exposition humaine à la MRHD de 3,75 g/jour, en fonction de la surface corporelle (mg/m ²).	
6.2 Lactation	
Résumé du risque	
Le chlorhydrate de colesevelam n'est pas systématiquement absorbé après l'administration par voie orale, et l'allaitement maternel n'est pas censé exposer le nourrisson à la MRHD de 3,75 g/jour, en fonction de la surface corporelle (mg/m ²).	
6.3 Femmes et hommes pouvant procréer	
Contraception	
L'utilisation du chlorhydrate de colesevelam peut réduire l'efficacité des contraceptifs oraux. Avertir les patientes de prendre leur contraceptif oral au moins 4 heures avant de prendre le chlorhydrate de colesevelam. <i>[voir Interactions médicamenteuses (7)].</i>	
6.4 Enfants	
Hyperlipidémie primaire	
L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de colesevelam pour réduire les taux de C-LDL chez des garçons et filles ayant eu leurs premières règles, âgés de 10 à 17 ans, avec FHf (hypercholestérolémie familiale hétérozygote) qui n'arrivent pas à atteindre les taux cibles de C-LDL, malgré un essai adéquat de régime alimentaire et de modification de style de vie, ont été évalués. L'emploi du chlorhydrate de colesevelam pour cette indication est appuyé par une étude auprès de 129 enfants âgés de 10 à 17 ans avec FHf traités par le chlorhydrate de colesevelam. <i>[voir Études cliniques (14.1)].</i> Les réactions indésirables communément observées chez les enfants comparativement au placebo, mais pas chez les adultes, comprennent les maux de tête (3,9 %), une augmentation de la créatine phosphatase (2,3 %) et les vomissements (2,3 %). <i>[voir Réactions indésirables (6.1)].</i> On n'a constaté aucun effet significatif sur les taux de vitamines liposolubles ni les facteurs de coagulation chez les garçons et les filles adolescents par rapport au placebo. En raison de la taille du comprimé de chlorhydrate de colesevelam, l'emploi du chlorhydrate de colesevelam pour suspension orale est recommandé pour la population pédiatrique. <i>[voir Posologie et administration (2.2, 2.4)].</i> L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de colesevelam chez les patients pédiatriques avec FHf de moins de 10 ans ou chez les filles qui n'ont pas encore eu leurs premières règles n'ont pas été établies.	
Diabète sucré de type 2	
L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de colesevelam pour améliorer le contrôle glycémique chez les patients pédiatriques avec diabète sucré de type 2 ont pas été établies. L'efficacité n'a pas été démontrée dans le cadre d'une étude adéquate et bien contrôlée de 6 mois menée auprès de 141 patients pédiatriques âgés de 10 à 17 ans, atteints de diabète sucré de type 2 et traités par le chlorhydrate de colesevelam.	
6.5 Personnes âgées	
Hyperlipidémie primaire	
Parmi les 1 500 patients ayant participé aux études cliniques sur l'hyperlipidémie, 349 (26 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 58 (4 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Aucune différence significative n'a été observée entre ces sujets et les patients plus jeunes relativement à l'innocuité et à l'efficacité du produit, et aucune différence entre ces patients n'a été signalée dans le cadre d'autres expériences cliniques sur le produit. Cependant, on ne peut écarter la possibilité que certains patients âgés soient plus sensibles aux effets du médicament que les patients plus jeunes.	
Diabète sucré de type 2	
Parmi les 2 048 patients ayant participé aux six études cliniques sur le diabète, 397 (19 %) étaient âgés de 65 ans ou plus et 58 (2 %) étaient âgés de 75 ans ou plus. Dans ces études, le chlorhydrate de colesevelam à 3,8 g/jour ou un placebo a été appliqué au traitement ambulatoire de fond. Aucune différence significative n'a été observée entre ces sujets et les patients plus jeunes relativement à l'innocuité et à l'efficacité du produit, cependant, on ne peut écarter la possibilité que certains patients âgés soient plus sensibles aux effets du médicament que les patients plus jeunes.	
6.6 Insuffisance rénale	
Diabète sucré de type 2	
Parmi les 2 048 patients ayant participé aux six études cliniques sur le diabète, 397 (39 %) présentaient une légère insuffisance rénale (clairance de la créatine (CrCl) 50 à 60 mL/min), 61 (3 %) présentaient une insuffisance rénale modérée (CrCl 30 à <50 mL/min), et aucun ne présentait d'insuffisance rénale grave (CrCl <30 mL/min), telle qu'estimée à partir de la créatinémie sérique au départ avec l'équation MDRD (Modification of Diet in Renal Disease). Aucune différence globale significative relativement à l'innocuité et à l'efficacité du produit n'a été observée entre les patients avec une CrCl <50 mL/min (n=53) et ceux avec une CrCl ≥50 mL/min (n=1 075) lors de traitements d'appoint à la metformine, aux sulfonurées et à l'insuline dans les études sur le diabète. Dans l'étude sur la monothérapie et le traitement d'appoint à la proglistazone, seulement 3 et 5 patients, respectivement, présentaient une insuffisance rénale modérée.	
10 SURDOSAGE	
Étant donné que le chlorhydrate de colesevelam n'est pas absorbé par l'organisme, le risque de toxicité générale est faible. Les doses excessives de chlorhydrate de colesevelam peuvent causer des effets gastro-intestinaux locaux plus graves (ex., constipation).	
11 DESCRIPTION	
Le chlorhydrate de colesevelam est un polymère hypolipémiémié et hypoglycémiant non absorbé par l'organisme destiné à l'administration par voie orale. Le chlorhydrate de colesevelam est un puissant chélateur des acides biliaires.	
Le chlorhydrate de colesevelam	

alors que (a) représente les unités monomères d'allyle amine qui n'ont pas été alkylées par l'un ou l'autre des agents alkylants de type 1-bromodécane ou bromure de (6-bromohexyl)-N-méthylammonium n réduites par l'épichlorohydrine; (b) représente les unités d'allyle amine qui ont été réduites par l'épichlorohydrine; (c) représente les unités d'allyle amine qui ont été alkylées avec un groupe éthy; (d) représente les unités d'allyle amine qui ont été alkylées avec un groupe hexyle (6-triméthylammonium), et m représente un nombre égal ou supérieur à 100 pour indiquer un réseau élargi de polymères. Une petite quantité des amines sont dialkylées et ne sont pas représentées dans la formule ci-dessus. Aucun ordre régulier des groupes n'est sous-entendu par la structure, on s'attend à ce que la réduction et l'alkylation surviennent aléatoirement le long des chaînes de polymères. Une grande quantité d'amines sont protonées. Le polymère est mélangé sous forme de chlorhydrate; une petite quantité des halogénures sont de bromure. Le chlorhydrate de colesévelam est hydrophilique et insoluble dans l'eau.

Les comprimés de chlorhydrate de colesévelam sont des comprimés pelliculés de couleur blanc cassé à jaune pâle, en forme de capsules biconvexes contenant 625 mg de chlorhydrate de colesévelam. De plus, chaque comprimé renferme les ingrédients inactifs suivants : silice colloïdale, monoglycérides diacyliques, hypromellose, silicate de magnésium, cellulose microcristalline, et amidon préaggloméré. Les comprimés sont imprimés avec une encre hydroalcoole noire contenant : hydroxyde d'ammonium, oxyde ferrique noir, propylglycol et gomme-laque.

12 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

12.1 Mode d'action

Hyperlipidémie primaire : Le chlorhydrate de colesévelam, l'ingrédient pharmaceutique actif des comprimés de chlorhydrate de colesévelam, est un polymère hypolipémiant non absorbé par l'organisme qui fixe les acides biliaires dans l'intestin, empêchant ainsi leur réabsorption. À mesure que le pool des acides biliaires s'épuise, une régulation positive de l'enzyme hépatique cholestérol 7- α -hydroxylase intervient, augmentant ainsi la transformation du cholestérol en acides biliaires. Il en résulte un accroissement de la demande en cholestérol dans les cellules du foie, ce qui entraîne un double effet favorisant l'augmentation de la synthèse et de l'activité de l'enzyme de biosynthèse du cholestérol, soit l'hydroxy-méthylglutaryl-coenzyme A (HMG-CoA) réductase, et l'augmentation du nombre de récepteurs hépatiques des lipoprotéines de basse densité (LDL). Ces effets compensatoires entraînent une accrue du C-LDL présent dans le sang et, par conséquent, une baisse des taux sériques de C-LDL. Les taux de triglycérides sériques peuvent augmenter ou demeurer inchangés.

Diabète sucré de type 2 : Le mode d'action selon lequel le chlorhydrate de colesévelam améliore la maîtrise de la glycémie est inconnu.

12.2 Pharmacodynamique

Une réponse thérapeutique maximale aux effets hypolipémiants du chlorhydrate de colesévelam a été atteinte en 2 semaines et maintenue tout au long du traitement. Dans les études cliniques sur le diabète, une réponse thérapeutique au chlorhydrate de colesévelam, tel que reflétée par une réduction du taux de HbA1c, a été notée après 4 à 6 semaines de traitement et l'effet maximal ou presque maximal a été atteint après 12 à 18 semaines de traitement.

12.3 Pharmacocinétique

Absorption

Le chlorhydrate de colesévelam est un polymère hydrophilique insoluble dans l'eau qui n'est pas hydrolysé par les enzymes digestives et n'est pas absorbé par l'organisme.

Distribution

Le chlorhydrate de colesévelam n'est pas absorbé par l'organisme et, par conséquent, sa distribution est limitée au tractus gastro-intestinal.

Élimination

Métabolisme

Le chlorhydrate de colesévelam n'est pas systématiquement métabolisé et n'interfère pas avec les enzymes systémiques métabolisant les médicaments comme les enzymes du cytochrome P450.

Excrétion

Chez 18 volontaires sains, une moyenne de 0,05 % de la radioactivité administrée à partir d'une dose unique de chlorhydrate de colesévelam marqué au ¹⁴C a été excrétée dans l'urine.

Études sur les interactions médicamenteuses

Les interactions médicamenteuses entre le colesévelam et d'autres médicaments administrés en concomitance ont été contrôlées lors d'études *in vitro* et confirmées dans des études *in vivo*. Les études *in vitro* ont démontré que la cyclosporine, la metformine et la captoprilase ne sont pas significativement affectées par le chlorhydrate de colesévelam. Par conséquent, une interaction pharmacocinétique *in vivo* du chlorhydrate de colesévelam avec ces médicaments est peu probable. Le chlorhydrate de colesévelam s'est avéré avoir aucun effet significatif sur la biodisponibilité de l'aspirine, l'aspirine, l'insuline, l'insuline, le fentanyl, le fentanyl, la losartane, la losartane, le métoprolol, la phénylène, la pioglitazone, la gémfibrozil, la rosiglitazone, la sitagliptine, l'acide valproïque et la warfarine. Les résultats d'autres interactions médicamenteuses *in vivo* du chlorhydrate de colesévelam sont présentés dans le tableau 6.

Tableau 6 : Changement moyen d'exposition au médicament (ASC₀₋₁₂ et C_{max}) lorsqu'administré avec du chlorhydrate de colesévelam (3,75 g¹)

Médicament	Dose	Co-administré	1 h avant le chlorhydrate de colesévelam	4 h avant le chlorhydrate de colesévelam			
		ASC ₀₋₁₂	C _{max}	ASC ₀₋₁₂	C _{max}	ASC ₀₋₁₂	C _{max}
Cyclosporine	200 mg	-3%	-4%	s/s	s/s	s/s	s/s
Ethinylestradiol ¹	0,025 mg	-24%	-24%	-18%	-1%	-12%	0%
Gémfibrozil	4 mg	-18%	-8%	s/s	s/s	-6%	3%
Glipizide	20 mg	-12%	-13%	s/s	s/s	-4%	0%
Chlorhydrate de colesévelam	3 mg	-32%	-47%	-20%	-15%	-7%	4%
Levothyroxone	600 mcg	-22%	-33%	6%	-2%	1%	8%
Metformine ER	1500 mg	44%	8%	s/s	s/s	s/s	s/s
Nortéridrone ¹	1 mg	-1%	-20%	5%	-3%	6%	7%
Omesartan médoxométil	40 mg	-39%	-28%	s/s	s/s	-15%	-4%
Rosiglitazone	2 mg	-7%	-19%	-6%	-1%	s/s	s/s
Vérapiamil à libération prolongée	240 mg	-31%	-11%	s/s	s/s	s/s	s/s

¹ Avec le vérapiamil, la dose de chlorhydrate de colesévelam était de 4,5 g

² Controlopl est contenu dans le nordéridrone et l'éthinylestradiol

s/s = sans effet

13 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

13.1 Carcinogénèse, mutagenèse, altération de la fertilité

Carcinogénèse

Une étude de carcinogénèse de 104 semaines sur le chlorhydrate de colesévelam a été menée sur des souris CD-1. Les doses orales administrées avec de la nourriture allaient jusqu'à 3 g/kg/jour. Cette dose représentait environ 50 fois la dose maximale de 4,5 g/kg recommandée chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel, en mg/kg. On n'a observé aucune tumeur d'importance indue par le médicament chez les souris, mâles et femelles. Lors d'une étude de carcinogénèse de 104 semaines effectuée chez des rats Hartley Sprague-Dawley, on a constaté une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'adénocarcinomes acinaires pancréatiques chez les rats mâles lorsque le colesévelam était administré à des doses supérieures à 1,2 g/kg/jour (environ 20 fois la dose maximale chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel, en mg/kg) (étude des tendances observées). Chez les rats femelles, on a observé une augmentation statistiquement significative de stromes cancéreux (cancer à cellules C) de la thyroïde à la suite de l'administration d'une dose de 2,4 g/kg/jour de colesévelam (environ 40 fois la dose maximale chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel, en mg/kg).

Mutagenèse

La mutagenèse du chlorhydrate de colesévelam et de quatre produits de dégradation présents dans le médicament a été évaluée à l'aide de tests d' Ames et du test d'aberration chromosomique sur des cellules de mammifères. Les quatre produits de dégradation et un extrait de composé mélangé n'ont pas présenté de toxicité génétique lors d'un essai de mutagenèse bactérienne *in vitro* sur *S. typhimurium* et *E. coli* (test d'Ames) avec ou sans activation métabolique à partir d'un feu. Un extrait du composé mélangé a donné des résultats positifs lors du test d'aberration chromosomique sur les cellules d'ovaire de hamster chinois (CHO) en présence d'une activation métabolique, mais négatifs en l'absence d'activation métabolique. Les résultats du test d'aberration chromosomique sur les cellules CHO réalisés sur deux des quatre produits de dégradation, soit le chlorhydrate de tétraméthyle et le chlorhydrate d'ammonium amphotéridine, ont été équivoques en l'absence d'activation métabolique, mais négatifs en présence d'activation métabolique. Les deux autres produits de dégradation, le chlorhydrate de tétraméthyle et le chlorhydrate d'ammonium 6-déoxylamino-biotéridine, ont donné lieu à des résultats négatifs en présence ou en l'absence d'activation métabolique.

Altération de la fertilité

Le chlorhydrate de colesévelam n'a pas altéré la fertilité chez les rats à des doses pouvant atteindre jusqu'à 3 g/kg/jour (environ 50 fois la dose maximale chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel, en mg/kg).

13.2 Toxicologie et/ou pharmacologie chez l'animal

Études de toxicité sur la reproduction

Des études sur la reproduction ont été menées chez les rats et les lapins avec des doses pouvant atteindre jusqu'à 3 g/kg/jour et 1 g/kg/jour (environ 50 et 17 fois la dose maximale chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel, en mg/kg) et n'ont révélé aucun signe de dommage au fœtus causé par le chlorhydrate de colesévelam.

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Hyperlipidémie primaire

Le chlorhydrate de colesévelam réduit les taux de cholestérol total (TG), le LDL-C, d'apolipoprotéine B (Apo B), et de cholestérol non-HDL-C lorsqu'il est administré seul en association avec une statine chez les patients atteints d'hyperlipidémie primaire.

Environ 1 600 patients ont été étudiés au cours de 9 études cliniques avec des durées de traitement variant de 4 à 50 semaines. À l'exception d'une étude de pharmacologie ouverte de longue durée et non contrôlée, toutes les études étaient multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo. Un régime thérapeutique personnalisé au chlorhydrate de colesévelam était atteint en 2 semaines et maintenu tout au long de l'étude à long terme.

Monothérapie

Dans une étude auprès de patients dont le taux de cholestérol LDL se situait entre 130 mg/dL et 220 mg/dL (moyenne de 158 mg/dL), le chlorhydrate de colesévelam a été administré pendant 24 semaines en doses fractionnées avec les repas du matin et du soir.

Comme le démontre le tableau 7, les réductions moyennes de C-LDL étaient de 15 % et 18 % aux doses de 3,8 g et 4,5 g. Les réductions respectives moyennes du cholestérol total (CT) étaient de 7 % et 10 %. Les réductions moyennes du taux d'Apo B étaient de 12 % dans les deux groupes de traitement. Les réductions moyennes de colesévelam aux deux doses ont été de C-HDL de 3 %. Des augmentations en triglycérides (TG) de 9 à 10 % ont été observées aux deux doses de chlorhydrate de colesévelam, mais les changements n'étaient pas différents du placebo sur le plan statistique.

Tableau 7 : Réponse à la monothérapie par le chlorhydrate de colesévelam dans un essai de 24 semaines Pourcentage du changement des paramètres lipidiques par rapport aux mesures en début d'étude

Grammes/jour	N	CT	C-LDL	Apo B	C-HDL ¹	C-non-HDL	TG ²
Placebo	88	+1	0	0	-1	+1	+5
3,8 g (8 comprimés)	85	-7	-15 ¹	-38 ¹	-12 ¹	+3 ¹	+10
4,5 g (7 comprimés)	94	-10 ¹	-18 ¹	-42 ¹	-12 ¹	+3 ¹	+9

¹ % de changement médian par rapport aux mesures en début d'étude

² p<0,05 pour les paramètres lipidiques comparativement au placebo, pour l'Apo B par rapport aux mesures en début d'étude

Dans une étude portant sur 98 patients dont le taux de C-LDL se situait entre 145 mg/dL et 250 mg/dL (moyenne de 169 mg/dL), une dose de 3,8 g de chlorhydrate de colesévelam a été administrée pendant 6 semaines en tant que traitement de suivi, en tant que dose statine avec le traitement de base, ou en tant que dose fractionnée aux repas du matin et du soir. Les réductions moyennes du taux d'Apo B étaient de 12 % dans les deux groupes de traitement. Les réductions moyennes de colesévelam aux deux doses ont été de C-HDL de 3 %. Des augmentations en triglycérides (TG) de 9 à 10 % ont été observées aux deux doses de chlorhydrate de colesévelam, mais les changements n'étaient pas statistiquement différents d'un schéma à l'autre.

Traitement d'association

Le chlorhydrate de colesévelam a été administré conjointement avec une statine (atorvastatine, lovastatine, ou simvastatine) dans le cadre de 3 études cliniques. Ce traitement d'association a donné lieu à un effet additif sur la réduction du taux de C-LDL. Le taux moyen de C-LDL en début d'étude était de 184 mg/dL dans l'étude sur l'atorvastatine (intervalle de 156 à 238 mg/dL), de 171 mg/dL dans l'étude sur la lovastatine (intervalle de 115 à 247 mg/dL), et de 168 mg/dL dans l'étude sur la simvastatine (intervalle de 148 à 352 mg/dL). Comme le démontre le tableau 8, les doses de 2,3 à 3,8 g de chlorhydrate de colesévelam ont eu un effet additif de 8 % à 18 % sur la réduction du C-LDL au-delà de celle observée avec la statine seule.

Tableau 8 : Pourcentage du changement des paramètres lipidiques en réponse au chlorhydrate de colesévelam administré en association avec l'atorvastatine, la simvastatine ou la lovastatine

Dose/jour	Étude sur l'atorvastatine (4 semaines)	N	CT	C-LDL	Apo B	C-HDL ¹	C-non-HDL	TG ²
Placebo	19	+4	+3	-3	+4	+4	+10	
Atorvastatine 10 mg	18	-27	-38 ¹	-32 ¹	+8	-35 ¹	-24 ¹	
Chlorhydrate de colesévelam 3,8 g ¹	18	-31 ¹	-48 ¹	-38 ¹	+11	-40 ¹	-1	
Atorvastatine 80 mg	20	-39 ¹	-53 ¹	-46 ¹	+6	-50 ¹	-33 ¹	

Étude sur la simvastatine (6 semaines)

Placebo	33	-2	-4	-4	-3	-2	+6 ¹
Simvastatine 10 mg	35	-19 ¹	-29 ¹	-20 ¹	+3 ¹	-24 ¹	-17 ¹
Chlorhydrate de colesévelam 3,8 g ¹	34	-28 ¹	-42 ¹	-33 ¹	+10 ¹	-37 ¹	-12 ¹
Simvastatine 10 mg	34	-28 ¹	-42 ¹	-33 ¹	+10 ¹	-37 ¹	-12 ¹
Simvastatine 20 mg	39	-32 ¹	-44 ¹	-29 ¹	+7 ¹	-30 ¹	-12 ¹
Chlorhydrate de colesévelam 2,3 g ¹	37	-29 ¹	-42 ¹	-32 ¹	+4 ¹	-37 ¹	-12 ¹
Simvastatine 20 mg							

Étude sur la lovastatine (4 semaines)

Placebo	26	+1	0	0	+1	+1	+1
Lovastatine 10 mg	26	-14 ¹	-22 ¹	-16 ¹	+5	-19 ¹	0
Chlorhydrate de colesévelam 2,3 g ¹	27	-21 ¹	-34 ¹	-24 ¹	+4	-27 ¹	-1
Lovastatine 10 mg ensemble							
Chlorhydrate de colesévelam 2,3 g ¹	23	-21 ¹	-32 ¹	-24 ¹	+2	-28 ¹	-2
Lovastatine 10 mg à part							

¹ % de changement moyen depuis le début de l'étude

² p<0,05 pour les paramètres lipidiques comparativement au placebo, pour le taux d'Apo B par rapport au taux en début d'étude

Dans le cadre des 3 études, la réduction du taux de C-LDL obtenue avec l'association de chlorhydrate de colesévelam et de tout dose donnée d'un traitement par une statine était statistiquement supérieure à celle obtenue avec le chlorhydrate de colesévelam ou cette dose de statine seule. La réduction du taux de C-LDL avec l'atorvastatine à 80 mg n'était pas statistiquement significativement différente de l'association de chlorhydrate de colesévelam à 3,8 g et d'atorvastatine à 10 mg.

Traitement chez les enfants

L'innocuité et l'efficacité du chlorhydrate de colesévelam chez les enfants ont été évaluées dans le cadre d'une étude multicentrique de 8 semaines, à répartition aléatoire et à groupes parallèles, contrôlée par placebo et menée *in vivo*, suivie d'une phase ouverte, auprès de 154 garçons et filles ayant eu leurs premières règles, âgés de 10 à 17 ans (âge moyen de 14,1 ans) avec FHFE (hypercholestérolémie familiale hétérozygote), recevant une dose stable d'une statine appropriée par la FDA (avec un taux de C-LDL >130 mg/dL) ou n'ayant jamais reçu de traitement hypolipémiant (avec un taux de C-LDL >160 mg/dL). Cette étude comportant 3 périodes : une période de stabilisation du placebo à simple insu; une période de traitement de 8 semaines, à répartition aléatoire; et 3 groupes parallèles, contrôlés par placebo et menée en double insu; et une période de traitement de 18 semaines au su. Quarante-sept (24 %) patients prenaient des statines et 147 (76 %) patients n'avaient jamais été traités par les statines lors de l'évaluation en début d'étude. Le taux de C-LDL moyen au jour 1 en début d'étude était d'environ 189 mg/dL.

Pendant la période de traitement en double insu, les patients étaient répartis aléatoirement au traitement : chlorhydrate de colesévelam à raison de 3,8 g/jour (n = 64), chlorhydrate de colesévelam à raison de 1,9 g/jour (n = 65), ou placebo (n = 65). En tout, 186 patients ont complété la période de traitement en double insu. Après 8 semaines de traitement, le chlorhydrate de colesévelam à 3,8 g/jour a significativement réduit les taux plasmatiques de C-LDL, de C-non-HDL-C, de CT et d'Apo B et a significativement augmenté le taux de C-HDL. Une augmentation modérée, non significative sur le plan statistique, des TG a été observée versus le placebo (Tableau 9).

Tableau 9 : Réponse au chlorhydrate de colesévelam à 3,8 g comparativement au placebo chez les enfants de 10 à 17 ans - Pourcentage du changement moyen des paramètres lipidiques à la semaine 8 par rapport aux mesures en début d'étude

Différence de traitement	CT (N=128)	C-LDL (N=128)	Apo B (N=124)	C-HDL (N=128)	C-non-HDL (N=128)	TG (N=128)
Chlorhydrate de colesévelam à 3,8 g versus placebo	-7 ¹	-13 ¹	-8 ¹	+6 ¹	-11 ¹	+5

¹ Pour les triglycérides, % de changement moyen par rapport aux mesures en début d'étude

² p<0,05 pour les paramètres lipidiques comparativement au placebo

Les valeurs représentent la moyenne des moindres carrés (MC). Seuls les patients avec des valeurs tant en début qu'en fin d'étude sont inclus dans ce tableau. La mesure en début d'étude était définie comme la dernière valeur mesurée chez le patient avant le jour 1 ou le jour 1, avant l'administration de la première dose du médicament à l'étude, tel qu'établi lors de la répartition aléatoire.

Les résultats sont fondés sur la population en intention de traiter (ITT) population avec une DOPP (dernière observation reportée prospectivement).

Pendant la période de traitement au su, les patients recevaient 3,8 g/jour de chlorhydrate de colesévelam. En tout, 173 (89 %) patients ont complété les 26 semaines de traitement. Les résultats à la semaine 26 concordent avec ceux de la semaine 8.

14.2 Diabète sucré de type 2

Le chlorhydrate de colesévelam a fait l'objet d'études en tant que monothérapie ainsi que traitement d'association avec la metformine, la pioglitazone, les sulfonurées, et l'insuline. Dans ces études, le chlorhydrate de colesévelam et le placebo étaient administrés soit à raison de 3 comprimés deux fois par jour, avec le diner et le souper, ou de 6 comprimés uniquement avec le souper.

Monothérapie

L'efficacité du chlorhydrate de colesévelam à 3,8 g/jour en guise de monothérapie antidiabétique a été évaluée dans le cadre d'une étude à répartition aléatoire, menée à double insu, contrôlée par placebo et impliquant 357 patients (178 sous chlorhydrate de colesévelam et 181 sous placebo) atteints en diabète sucré de type 2 qui n'avaient jamais reçu de traitements antihyperglycémiants ou qui n'avaient pas reçu au cours des 3 mois précédant le début de l'étude. L'utilisation de statines en début d'étude a été signalée chez 13 % des patients traités par le chlorhydrate de colesévelam et 16 % des patients recevant le placebo.

Le chlorhydrate de colesévelam a donné lieu à une réduction statistiquement significative de 0,27 % du taux de HbA1c comparativement au placebo (Tableau 10). Le taux de C-LDL moyen en début d'étude était de 121 mg/dL lors de l'étude sur la monothérapie. Le traitement par le chlorhydrate de colesévelam a donné lieu à une réduction placebo-corrigée de 11 % du taux de C-LDL. Le traitement par le chlorhydrate de colesévelam a également réduit les taux sériques de CT, d'Apo B, et de C-non-HDL (Tableau 11). Le changement moyen au niveau du poids corporel pour les groupes de traitement a été de -0,6 kg pour le chlorhydrate de colesévelam et de -0,7 kg pour le placebo.

Tableau 10 : Paramètres glycémiques dans une étude de 24 semaines contrôlée par placebo et portant sur la monothérapie par le chlorhydrate de colesévelam chez des patients atteints de diabète de type 2

	Chlorhydrate de colesévelam 3,8 g/jour	Placebo
HbA1c (%), taux moyen		
N	175	169
En début d'étude	8,25	8,17
Changement depuis le début de l'étude ¹	-0,26	0,01
Différence entre les traitements (valeur de p)		-0,27 (p = 0,013)
Glycémie à jeun (mg/dL), moyenne		
N	172	166
En début d'étude	172	168
Changement depuis le début de l'étude ¹	-4,8	5,7
Différence entre les traitements (valeur de p)		-10,3 (p = 0,027 ¹)

¹ Changement moyen des moindres carrés calculé selon un modèle d'Analyse des covariances (ANCOVA)

² Valeur de p nominale, non contrôlée par placebo

Tableau 11 : Pourcentage du changement des paramètres lipidiques dans une étude de 24 semaines contrôlée par placebo portant sur la monothérapie par le chlorhydrate de colesévelam chez des patients atteints de diabète de type 2

Dose/jour	N ¹	CT	C-LDL	Apo B	C-HDL	C-non-HDL	TG ²
Chlorhydrate de colesévelam 3,8 g	162	-3,3 ¹	-1,0 ¹	-5,6 ¹	1,7	-4,4 ¹	15,5
Placebo	160	1,8	1,2	0,9	-0,1	3	5