

## **MONOGRAPHIE DE PRODUIT**

**PrLODALIS<sup>MC</sup>**

Chlorhydrate de colésévélam  
Comprimés pelliculés dosés à 625 mg  
Poudre pour suspension orale, 3,75 g

**Chélateur des acides biliaires  
Code de l'ATC : C10A C 04**

**Bausch Health, Canada Inc.**  
2150 Boul. St-Elzéar Ouest  
Laval (Québec)  
H7L 4A8

**Date de préparation :**  
22 décembre 2011

**Date de révision :**  
4 décembre 2020

Numéro de contrôle de la présentation : 241993

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ .....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	4
EFFETS INDÉSIRABLES .....	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....	13
SURDOSAGE .....	14
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....	14
CONSERVATION ET STABILITÉ .....	16
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....	16
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	16
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>18</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	18
ESSAIS CLINIQUES .....	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	25
TOXICOLOGIE .....	25
RÉFÉRENCES .....	28
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....</b>	<b>31</b>

**P<sup>r</sup>LODALIS<sup>MC</sup>**  
Chlorhydrate de colésévélam  
Comprimés pelliculés dosés à 625 mg  
Poudre pour suspension orale, 3,75 g

**PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ**

**RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT**

<b>Voie d'administration</b>	<b>Forme posologique et concentration</b>	<b>Ingrédients non médicinaux</b>
Orale	Comprimé à 625 mg	Cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, eau, hypromellose, monoglycérides diacétylés, oxyde de fer noir, propylèneglycol
	Poudre pour suspension orale, 3,75g	Alginate de polypropylène glycol, acide citrique, aspartame, saveur de citron, saveur d'orange, siméthicone, triglycérides à chaîne moyenne et trisilicate de magnésium.

**INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**

LODALIS (colésévélam) est indiqué comme traitement d'appoint au régime alimentaire et aux modifications du mode de vie lorsque ces dernières mesures ne suffisent pas à réduire le taux de cholestérol sanguin chez les patients atteints d'hypercholestérolémie (de type IIa selon la classification de Fredrickson) :

- dont l'état n'est pas adéquatement maîtrisé par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) utilisé seul, *où*
- qui ne tolèrent pas les statines.

**Restrictions d'emploi**

LODALIS (colésévélam) n'a pas fait l'objet d'études pour le traitement des dyslipidémies de type I, IIb, III, IV et V selon la classification de Fredrickson.

**Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez ces patients.

**Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de LODALIS n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents; l'administration de LODALIS n'est donc pas recommandée chez ces patients.

## CONTRE-INDICATIONS

- Chez les patients ayant une hypersensibilité à ce médicament ou à l'un des ingrédients de la formulation ou des composants du récipient. Pour une liste complète des ingrédients, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- LODALIS est également contre indiqué chez les patients avec obstruction intestinale ou biliaire.

## MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

Avant d'entreprendre un traitement par LODALIS (colésévélam), les causes secondaires possibles de l'hypercholestérolémie (diabète sucré mal maîtrisé, hypothyroïdie, syndrome néphrotique, dysprotéïnémies, pathologie hépatique obstructive) devront avoir été évaluées à des fins diagnostiques et traitées de façon appropriée.

*Patients traités par la cyclosporine commençant ou arrêtant un traitement par LODALIS, ou patients traités par LODALIS nécessitant un traitement par la cyclosporine* : LODALIS réduit la biodisponibilité de la cyclosporine (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Chez les patients déjà traités par LODALIS qui commencent un traitement par la cyclosporine, on devra surveiller les concentrations sanguines de cyclosporine et ajuster les doses administrées en conséquence. Chez les patients déjà traités par la cyclosporine et commençant un traitement par LODALIS, on devra mesurer les concentrations sanguines avant l'administration du traitement en association, les surveiller fréquemment dès son instauration, et ajuster la dose de cyclosporine en conséquence. Il est à noter que l'arrêt du traitement par LODALIS entraînera une augmentation des concentrations sanguines de la cyclosporine. Par conséquent, il convient de surveiller les concentrations sanguines des patients prenant de la cyclosporine et LODALIS avant l'arrêt du traitement par LODALIS ainsi que fréquemment après, et d'ajuster la dose de cyclosporine en conséquence.

### Système endocrinien et métabolisme

Lorsque des patients hypercholestérolémiques atteints de diabète sucré de type 2 commencent ou poursuivent un traitement pharmacologique antidiabétique, la surveillance de la diminution de la glycémie plasmatique à jeun (GPJ) par le colésévélam ainsi que le contrôle subséquent du taux HbA1c devraient être considérés, étant donné que cet effet a été observé avec le colésévélam lorsqu'administré avec certains agents antidiabétiques.

### Appareil digestif

L'innocuité et l'efficacité de LODALIS n'ont pas été établies chez les patients atteints de dysphagie, troubles de la déglutition, troubles graves de la motilité gastro-intestinale, maladies inflammatoires de l'intestin, insuffisance hépatique ou ayant subi une chirurgie lourde des voies gastro-intestinales. Par conséquent, il est recommandé d'administrer LODALIS avec prudence chez ces patients.

LODALIS peut entraîner ou aggraver une constipation. Le risque de constipation doit notamment être pris en compte chez les patients atteints de maladie coronarienne et d'angine de poitrine.

### **Hématologie**

Le traitement anticoagulant doit faire l'objet d'une étroite surveillance chez les patients recevant de la warfarine ou tout agent similaire, car il a été démontré que les résines chélatrices des acides biliaires, comme LODALIS, réduisent l'absorption de la vitamine K et interfèrent par conséquent avec l'effet anticoagulant de la warfarine (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

### **Fonction hépatique/biliaire/pancréatique**

L'administration de LODALIS doit se faire avec prudence chez les patients présentant des taux de triglycérides supérieurs à 3,4 mMol/L, en raison de l'effet d'augmentation des triglycérides exercé par ce médicament. L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les patients présentant des taux de triglycérides supérieurs à 3,4 mMol/L, ces patients ayant été exclus des études cliniques.

### **Fonction sexuelle/reproduction**

LODALIS peut modifier la biodisponibilité de la pilule contraceptive orale en cas d'administration concomitante. Par conséquent, il est important de s'assurer que LODALIS est administré au moins 4 heures après le contraceptif oral afin de réduire les risques d'interaction (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

### **Populations particulières**

#### **Femmes enceintes**

Aucune donnée clinique n'est disponible sur l'emploi de LODALIS chez les femmes enceintes. Les études chez l'animal n'indiquent aucun effet nocif direct ou indirect sur l'évolution de la grossesse, le développement embryonnaire ou fœtal, l'accouchement ou le développement postnatal (*voir la section TOXICOLOGIE*). La prudence est de mise lors de la prescription de LODALIS durant la grossesse.

#### **Femmes qui allaitent**

L'innocuité de LODALIS n'a pas été établie chez les femmes qui allaitent. La prudence est de mise lors de la prescription de ce médicament durant l'allaitement.

#### **Enfants (< 18 ans)**

L'innocuité et l'efficacité de LODALIS n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents; l'administration de LODALIS n'est donc pas recommandée chez ces patients.

#### **Personnes âgées (≥ 65 ans)**

Parmi les 1350 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.

### **Surveillance et examens de laboratoire**

Les taux de cholestérol sérique total, de cholestérol-LDL (C-LDL) et de triglycérides doivent être mesurés à intervalles réguliers pendant le traitement, afin de confirmer une réponse initiale favorable et une réponse adéquate à long terme.

Lorsque colésévélam est utilisé en concomitance avec d'autres traitements pharmacologiques antidiabétiques, l'effet sur les niveaux glycémiques devrait être surveillé par des contrôles périodiques du glucose sanguin et des taux HbA1c. Lorsque LODALIS est coadministré avec la metformine en formulation à libération prolongée, le médecin devrait surveiller le taux de glucose de plus près.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Lors des essais cliniques où le médicament était administré en monothérapie, les effets indésirables les plus souvent signalés (fréquence  $\geq 2$  % et supérieure au placebo) avec LODALIS (colésévélam) comprenaient la constipation, la dyspepsie et les nausées.

Parmi les effets indésirables rapportés lors du programme de surveillance suivant la mise en marché, on retrouve l'obstruction intestinale, la dysphagie, l'obstruction œsophagienne, les fécalomes, l'hypertriglycéridémie, la pancréatite et l'augmentation des taux de transaminases hépatiques. Certains signalements d'interactions médicamenteuses ont aussi fait état de modification des taux de phénytoïne, d'une diminution du rapport international normalisé (RIN) et d'une augmentation de la thyroïdostimuline (TSH) (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'estimation des taux.*

Lors d'essais cliniques visant la réduction des taux de lipides, 807 patients ont reçu au moins une dose de LODALIS (exposition totale de 199 années-patients). Au cours d'essais cliniques visant la réduction du taux de C-LDL, 68 % des patients à qui on avait administré LODALIS comparativement à 64 % des patients ayant reçu le placebo ont signalé une réaction indésirable.

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 LODALIS variant de 1,5 à 4,5 g par jour pendant une période allant de 4 à 24 semaines.

Le tableau 1 présente les effets indésirables signalés lors des essais cliniques réalisés sur LODALIS en monothérapie et contrôlés par placebo pour le traitement de l'hyperlipidémie; ces effets indésirables ont été observés chez  $\geq 1$  % des patients et étaient numériquement plus fréquents que chez les patients ayant reçu le placebo, quel que soit le lien de causalité attribué par le chercheur.

**Tableau 1 : Essais cliniques réalisés sur LODALIS en monothérapie et contrôlés par placebo pour le traitement de l'hyperlipidémie : effets indésirables observés chez  $\geq 1$  % des patients et numériquement plus fréquents que chez les patients ayant reçu le placebo, quel que soit le lien de causalité attribué par le chercheur**

SYSTÈME ORGANIQUE	PLACEBO (n = 258)		LODALIS™ SEULEMENT (n = 807)	
	n	%	n	%
Organisme entier				
Syndrome grippal	8	3,1	26	3,2
Asthénie	5	1,9	29	3,6
Lésion accidentelle	7	2,7	30	3,7
Douleur thoracique	2	0,8	11	1,4
Réaction allergique	2	0,8	9	1,1
Appareil digestif				
Constipation	18	7,0	89	11,0
Dyspepsie	9	3,5	67	8,3
Nausées	10	3,9	34	4,2
Gastro-entérite	1	0,4	9	1,1
Système respiratoire				
Pharyngite	5	1,9	26	3,2
Rhinite	8	3,1	26	3,2
Système nerveux				
Étourdissements	3	1,2	13	1,6
Anxiété	1	0,4	10	1,2
Appareil musculosquelettique				
Myalgie	1	0,4	17	2,1
Arthrite	2	0,8	10	1,2
Peau et phanères				
Éruptions cutanées	3	1,2	14	1,7
Dermatite de contact	2	0,8	10	1,2

Le traitement par LODALIS a été bien toléré, même si les symptômes gastro-intestinaux (habituellement légers) sont fréquents. En général, les pourcentages de patients qui signalaient des symptômes de même nature étaient similaires dans les deux groupes, soit les patients recevant le placebo et les patients traités par LODALIS. Seules la constipation et la dyspepsie ont été observées chez un pourcentage plus élevé de patients recevant LODALIS, en comparaison avec le placebo.

## Association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase

L'innocuité de LODALIS a été évaluée dans le cadre d'études portant sur le traitement d'association avec une statine menées chez 279 patients. En général, l'association de LODALIS et d'une statine a donné lieu à des effets indésirables similaires à ceux obtenus avec une statine seule. Cependant, l'incidence de constipation a été plus élevée (9,3 % vs 5,3 %) chez les patients traités par LODALIS associé à une statine que chez les patients traités uniquement par une statine. Il en a été de même pour la dyspepsie (5,4 % vs 3,8 %). Aucun autre événement indésirable n'a été signalé chez  $\geq 2$  % des patients et à une fréquence significativement plus élevée lors du traitement d'association par rapport à l'administration d'une statine seule. La fréquence des nausées a été moins élevée chez les patients recevant le traitement d'association avec LODALIS (3,2 %) que chez les patients traités par la statine seule (4,3 %).

**Tableau 2 – Essais cliniques réalisés sur LODALIS en association et contrôlés par placebo pour le traitement de l'hyperlipidémie : effets indésirables observés chez  $\geq 1$  % des patients, quel que soit le lien de causalité attribué par le chercheur.**

SYSTÈME ORGANIQUE	STATINE + PLACEBO (n = 209)		STATINE + LODALIS™ (n = 279)	
	n	%	n	%
Organisme entier				
Céphalée	13	6,2	16	5,7
Syndrome grippal	6	2,9	4	1,4
Appareil digestif				
Constipation	11	5,3	26	9,3
Flatulence	18	8,6	18	6,5
Dyspepsie	8	3,8	15	5,4
Diarrhée (SAP)	15	7,2	9	3,2
Nausées	9	4,3	9	3,2
Sensibilité abdominale	4	1,9	6	2,2
Sécheresse de la bouche	0	0,0	3	1,1
Selles anormales	1	0,5	3	1,1
Appareil musculosquelettique				
Myalgie	9	4,3	11	3,9
Peau et phanères				
Sécheresse de la peau	0	0,0	3	1,1
Appareil génito-urinaire				
Infection des voies urinaires (SAP)	0	0,0	4	1,4

SAP = sans autre précision

### **Effets indésirables peu courants du médicament observé au cours des essais cliniques (< 1 %)**

Effets indésirables peu courants survenus au cours des essais cliniques (fréquence < 1 % et supérieure au placebo) possiblement ou probablement liés à LODALIS :

**Appareil digestif :** Anorexie, éructations, dysphagie, augmentation de l'appétit, anomalie des tests de la fonction hépatique, colite, glossite, stomatite.

**Organisme entier :** Asthénie, douleur thoracique, douleur, syndrome pseudolupique.

**Système nerveux :** Hyperkinésie, anxiété, nervosité, paresthésie.

**Appareil musculosquelettique :** Myalgie, crampes dans les jambes.

**Système respiratoire :** Pharyngite, dyspnée, rhinite, augmentation des sécrétions.

**Peau et phanères :** Anomalies des ongles.

**Sens :** Dysgueusie, conjonctivite.

**Troubles métaboliques et nutritionnels :** Élévation du taux d'alanine aminotransférase (ALAT/SGPT), œdème périphérique, élévation du taux d'aspartate aminotransférase (ASAT/SGOT).

**Système génito-urinaire :** Miction urgente.

**Système cardiovasculaire :** Hypertension.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation**

Les effets indésirables suivants ont été signalés après la commercialisation de LODALIS. Étant donné que ces effets ont été signalés volontairement par une population de patients de taille indéfinie, il n'est généralement pas possible d'estimer avec justesse leur fréquence ni d'établir un lien de cause à effet avec l'exposition au médicament.

### **Interactions médicamenteuses liées à l'administration concomitante de LODALIS**

- Augmentation des crises épileptiques ou diminution des taux de phénytoïne chez des patients ayant reçu LODALIS et de la phénytoïne. La phénytoïne doit être administrée 4 heures avant LODALIS.
- Diminution du rapport international normalisé (RIN) chez les patients traités par la warfarine. Chez ces patients, le RIN doit être contrôlé fréquemment lors de l'instauration du traitement par LODALIS et périodiquement par la suite.
- Augmentation du taux de thyroïdostimuline (TSH) chez les patients recevant une hormonothérapie thyroïdienne de remplacement. L'hormonothérapie thyroïdienne de remplacement doit être administrée 4 heures avant LODALIS (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

### **Effets indésirables gastro-intestinaux**

Obstruction intestinale (chez les patients ayant des antécédents d'obstruction ou de résection intestinale), dysphagie ou obstruction œsophagienne (nécessitant parfois une intervention médicale), fécalome, pancréatite, distension abdominale, exacerbation des hémorroïdes et augmentation des taux de transaminases.

### **Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire**

Hypertriglycémie.

## **Troubles du métabolisme et de la nutrition**

hypoglycémie

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

LODALIS peut modifier la biodisponibilité d'autres médicaments. Par conséquent, si la possibilité d'une interaction médicamenteuse ne peut être exclue lors d'une association avec un autre médicament, LODALIS (colésévélam) devra être administré au moins 4 heures après l'autre médicament afin de minimiser le risque d'absorption réduite du médicament concomitant.

Les prescripteurs doivent envisager la surveillance des effets et des taux sériques lors de l'administration concomitante de médicaments pour lesquels la modification des concentrations sanguines peut avoir des conséquences cliniquement significatives sur l'innocuité et l'efficacité du traitement.

Des études d'interaction ont été menées uniquement chez l'adulte.

Des études d'interaction menées chez des volontaires sains ont montré que LODALIS n'exerce aucun effet sur la biodisponibilité de la digoxine, du métoprolol, de la quinidine, de l'acide valproïque et de la warfarine. LODALIS entraîne une diminution de la concentration maximale ( $C_{max}$ ) et de l'aire sous la courbe (ASC) du vérapamil à libération prolongée, respectivement d'environ 31 % et 11 %. Compte tenu de l'importante variabilité de la biodisponibilité du vérapamil, la portée clinique de ce résultat est inconnue.

Lors d'études d'interaction évaluant la pharmacocinétique, LODALIS n'a exercé aucun effet sur la biodisponibilité du fénofibrate et de la lovastatine.

De très rares cas de réduction des taux de phénytoïne ont été observés chez des patients ayant reçu LODALIS en concomitance avec la phénytoïne.

### **Interactions médicament-médicament**

**Le tableau 3** fournit la liste des médicaments pour lesquels des études d'interaction médicamenteuse *in vitro* ou *in vivo* avec le colésévélam ont été effectuées ou pour lesquels des rapports d'interaction médicamenteuse possible avec le colésévélam ont été reçus après la commercialisation de LODALIS. Les médicaments administrés par voie orale qui n'ont fait l'objet d'aucune évaluation en vue de déceler une interaction avec le colésévélam, particulièrement ceux possédant un indice thérapeutique étroit, devraient être administrés au moins 4 heures avant LODALIS. Le médecin peut aussi choisir de surveiller les concentrations du médicament administré en concomitance avec le colésévélam.

**Tableau 3 : Médicaments évalués lors d'études de liaison ou d'interaction *in vivo*, ou ayant fait l'objet de rapports reçus après la commercialisation du produit**

Médicaments ayant une interaction connue avec le colésévélam <sup>a</sup>	glyburide, lévothyroxine et contraceptifs oraux contenant de l'éthinylœstradiol et de la noréthindrone
Médicaments pour lesquels on a reçu des rapports d'interaction médicamenteuse possible lors de l'administration en concomitance avec LODALIS	phénytoïne <sup>a</sup> , warfarine <sup>b</sup>
Médicaments pour lesquels des études <i>in vitro</i> ou <i>in vivo</i> ont démontré qu'il n'y avait pas d'interaction avec le colésévélam	digoxine, warfarine <sup>b</sup> , fénofibrate, lovastatine, métoprolol, pioglitazone, quinidine, répaglinide, acide valproïque, vérapamil

<sup>a</sup> Doit être administré au moins 4 heures avant LODALIS.

<sup>b</sup> Pas d'altération significative du taux de warfarine lors de l'administration concomitante de warfarine et de LODALIS dans le cadre d'une étude *in vivo* qui n'évaluait pas la pharmacodynamique de la warfarine (RIN) (voir la section Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation).

### Traitement anticoagulant

Tout traitement anticoagulant doit être étroitement surveillé chez les patients recevant de la warfarine ou tout agent similaire, car il a été démontré que les résines chélatrices des acides biliaires réduisent l'absorption de la vitamine K et interfèrent par conséquent avec l'effet anticoagulant de la warfarine. Aucune étude d'interaction clinique portant spécifiquement sur le colésévélam et la vitamine K n'a été réalisée.

### Lévothyroxine

Dans le cadre d'une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, LODALIS a réduit l'ASC et la C<sub>max</sub> de la lévothyroxine lorsque cette dernière était administrée simultanément avec LODALIS ou 1 heure plus tard. Aucune interaction n'a été observée lorsque LODALIS était administré au moins 4 heures après la lévothyroxine.

### Contraceptifs oraux

Dans le cadre d'une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, LODALIS a réduit la C<sub>max</sub> de la noréthindrone ainsi que l'ASC et la C<sub>max</sub> de l'éthinylœstradiol lors d'une administration concomitante avec un contraceptif oral. Cette interaction a également été observée lorsque LODALIS était administré 1 heure après le contraceptif oral. Néanmoins, aucune interaction n'a été observée lorsque LODALIS était administré 4 heures après le contraceptif oral.

### Cyclosporine

Dans le cadre d'une étude d'interaction menée chez des volontaires sains, l'administration concomitante de LODALIS et de cyclosporine a réduit de manière significative l'ASC<sub>0-inf</sub> et la C<sub>max</sub> de la cyclosporine, soit de 34 % et de 44 % respectivement. Par conséquent, il est recommandé de surveiller étroitement les concentrations sanguines de cyclosporine (voir aussi la section 4.4). En outre, sur la base de considérations théoriques, LODALIS doit être administré au moins 4 heures après la cyclosporine, afin de réduire davantage les risques associés à l'administration concomitante de cyclosporine et de LODALIS. De plus, LODALIS doit systématiquement être administré au même moment en tout temps puisque les heures de prise de LODALIS et de la cyclosporine peuvent théoriquement influencer sur le degré de réduction de la biodisponibilité de la cyclosporine.

## **Statines**

Dans les études cliniques où LODALIS a été administré en concomitance avec une statine, un effet attendu de réduction supplémentaire du C-LDL a été observé et aucun effet inattendu n'a été constaté. Aucune étude d'interaction n'a été réalisée sur l'association de colésévélam avec la pravastatine, la rosuvastatine ou des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase à fortes doses.

## **Antidiabétiques**

Dans les études cliniques, lorsque LODALIS a été administré en concomitance avec certains agents antidiabétiques (metformine, insuline, sulfonylurées) un effet hypoglycémiant additionnel a été observé sur la glycémie plasmatique à jeun.

L'administration concomitante de LODALIS et de glyburide (également appelé glibenclamide) a entraîné une diminution de l'ASC<sub>0-inf</sub> et de la C<sub>max</sub> du glyburide de 32 % et de 47 %, respectivement. Aucune interaction n'a été observée lorsque LODALIS était administré 4 heures après le glyburide. LODALIS a augmenté les niveaux de metformine lorsqu'il a été coadministré avec la metformine en formulation à libération prolongée.

L'administration concomitante de LODALIS et de répaglinide n'a eu aucun effet sur l'ASC, mais a entraîné une diminution de 19 % de la C<sub>max</sub> de la répaglinide; la portée clinique de ce résultat est inconnue. Aucune interaction n'a été observée lorsque LODALIS était administré 1 heure après la répaglinide.

Aucune interaction n'a été observée lorsque LODALIS et la pioglitazone étaient administrés simultanément chez des volontaires sains.

## **Autres formes d'interaction**

LODALIS n'a entraîné aucune réduction cliniquement significative de l'absorption des vitamines A, D, E ou K au cours d'études cliniques d'une durée allant jusqu'à 1 an. Toutefois, la prudence est de mise lors du traitement des patients susceptibles de présenter des carences en vitamine K ou en vitamines liposolubles, comme les patients atteints de malabsorption. Chez ces patients, il est recommandé de surveiller les taux de vitamines A, D et E et d'évaluer le bilan en vitamine K par la mesure des paramètres de coagulation; en outre, un supplément vitaminique doit être prescrit au besoin.

## **Interactions médicament-aliment**

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

## **Interactions médicament-plante médicinale**

Les interactions avec les plantes médicinales n'ont pas été établies.

## **Interactions avec les épreuves de laboratoire**

Les interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies. Cependant, les rapports de surveillance après la commercialisation du produit signalent des cas d'hypertriglycémie (*voir la section Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation*).

## **Interactions médicaments et mode de vie**

LODALIS n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur la capacité à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Avant d'entreprendre un traitement par LODALIS (colésévélam), les causes secondaires possibles de l'hypercholestérolémie (diabète sucré mal maîtrisé, hypothyroïdie, syndrome néphrotique, dysprotéïnémies, pathologie hépatique obstructive) devront avoir été évaluées à des fins diagnostiques et traitées de façon appropriée (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*).

### **Dose recommandée et ajustement posologique**

#### **Traitement d'association**

La dose recommandée de LODALIS est de 4 à 6 comprimés par jour. La dose maximale recommandée est de 3 comprimés à prendre deux fois par jour avec les repas ou de 6 comprimés à prendre une fois par jour avec un repas. Des essais cliniques ont démontré que LODALIS pouvait être pris en association avec de l'atorvastatine, de la lovastatine ou de la simvastatine, soit simultanément, soit séparément.

La posologie habituelle recommandée de la poudre LODALIS pour suspension orale est d'un sachet de 3,75 g de chlorhydrate de colésévélam par jour, à prendre avec un repas.

#### **Monothérapie**

La dose initiale recommandée de LODALIS est de 3 comprimés à prendre deux fois par jour avec les repas ou de 6 comprimés à prendre une fois par jour avec un repas. La dose maximale recommandée est de 7 comprimés par jour. La posologie habituelle recommandée de la poudre LODALIS pour suspension orale est d'un sachet de 3,75 g de chlorhydrate de colésévélam par jour, à prendre avec un repas.

Un régime hypocholestérolémiant doit être suivi tout au long du traitement. De plus, les taux de cholestérol sérique total, de C-LDL et de triglycérides doivent être mesurés à intervalles réguliers pendant le traitement, afin de confirmer une réponse initiale favorable et une réponse adéquate à long terme.

Si la possibilité d'une interaction médicamenteuse ne peut être exclue lors d'une association avec un autre médicament, LODALIS devra être administré au moins 4 heures après l'autre médicament afin de minimiser le risque d'absorption réduite du médicament concomitant (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

## **Dose oubliée**

En cas d'oubli d'une dose, cette dernière pourra être prise au prochain repas. Il ne faut toutefois jamais dépasser le nombre de comprimés prescrit par jour. La prise d'une double dose n'est pas conseillée.

## **Mode d'administration**

Les comprimés de LODALIS doivent être pris par voie orale, pendant un repas et avec un verre d'eau.

La poudre LODALIS pour suspension orale doit être prise avec un repas. Pour préparer la suspension, vider le contenu entier du sachet dans un verre ou une tasse. Ajouter ½ à 1 tasse (4 à 8 onces) d'eau, de jus de fruit ou de boisson gazeuse diète. Bien mélanger et boire. Pour éviter toute détresse œsophagique, la poudre LODALIS pour suspension orale ne doit pas être prise sous sa forme sèche.

## **SURDOSAGE**

Étant donné que LODALIS (colésévélam) n'est pas absorbé par l'organisme, le risque de toxicité générale est faible. Des symptômes gastro-intestinaux peuvent survenir. Les doses excédant la dose maximale recommandée (4,5 g par jour [ou 7 comprimés]) n'ont fait l'objet d'aucune évaluation.

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison de votre région.
--

En cas de surdosage toutefois, le principal effet nocif pourrait être une obstruction des voies gastro-intestinales. Le cas échéant, le traitement sera déterminé selon l'emplacement de l'obstruction, le degré d'obstruction et la présence ou l'absence de motilité intestinale normale.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

Le mode d'action du colésévélam, la substance active de LODALIS, a été évalué dans le cadre de plusieurs études *in vitro* et *in vivo*. Ces études ont démontré que le colésévélam se lie aux acides biliaries, dont l'acide glycocholique, le principal acide biliaire chez l'homme. Le cholestérol est le seul précurseur des acides biliaries. Pendant le processus normal de digestion, les acides biliaries sont excrétés vers l'intestin. Une forte proportion des acides biliaries est ensuite absorbée dans le tractus intestinal et retourne vers le foie par l'intermédiaire de la circulation entérohépatique.

Bien que le mécanisme d'action soit inconnu, les changements dans la composition des réserves d'acides biliaries causés par les séquestrants d'acides biliaries pourraient expliquer l'effet sur les niveaux glycémiques associé à cette classe de médicaments.

## **Propriétés pharmacodynamiques**

Le colésévélam est un polymère hypolipémiant non absorbé par l'organisme qui fixe les acides biliaires dans l'intestin, empêchant ainsi leur réabsorption. Le mécanisme de réduction du C-LDL des chélateurs des acides biliaires a été précédemment établi comme suit : à mesure que le pool des acides biliaires s'épuise, une régulation positive de l'enzyme hépatique cholestérol 7- $\alpha$ -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 transcription 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). Une augmentation concomitante de la synthèse des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) peut également intervenir. Ces effets compensatoires entraînent une clairance accrue du C-LDL présent dans le sang et, par conséquent, une baisse des taux sériques de C-LDL.

Dans le cadre d'une étude dose-réponse de 6 mois menée chez des patients atteints d'hypercholestérolémie primaire et recevant 3,8 g ou 4,5 g de LODALIS, une baisse de 15 à 18 % des taux de C-LDL a été observée dans les 2 semaines suivant l'administration du médicament. En outre, le cholestérol total a baissé de 7 à 10 %, le C-HDL a augmenté de 3 % et les triglycérides ont augmenté de 9 à 10 %. L'Apo-B a pour sa part baissée de 12 %. En comparaison, chez les patients ayant reçu un placebo, le C-LDL, le cholestérol total, le C-HDL et l'Apo-B sont restés inchangés, tandis que les triglycérides ont augmenté de 5 %. Les études où LODALIS a été administré en dose unique au petit-déjeuner, en dose unique au dîner ou en doses fractionnées au petit-déjeuner et au dîner n'ont révélé aucune différence significative dans la réduction du C-LDL pour les différents schémas posologiques. Toutefois, dans l'une de ces études, les triglycérides ont eu tendance à augmenter davantage lorsque LODALIS était administré en dose unique au petit-déjeuner. Des études multicentriques, à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo portant sur 487 patients ont mis en évidence une réduction supplémentaire de 8 à 16 % du C-LDL lorsque 2,3 g à 3,8 g de LODALIS et une statine (atorvastatine, lovastatine ou simvastatine) étaient administrés simultanément. L'instauration d'un traitement d'appoint par LODALIS au traitement par statine déjà existant n'a pas fait l'objet d'une étude spécifique. LODALIS n'a pas été directement comparé à d'autres résines chélatrices des acides biliaires dans le cadre d'essais cliniques.

Dans le cadre d'une étude de 6 semaines, 129 patients présentant une hyperlipidémie mixte ont été répartis aléatoirement en vue de recevoir 160 mg de fénofibrate en association avec 3,8 g de LODALIS, ou du fénofibrate seul. Le groupe recevant le fénofibrate en association avec LODALIS (64 patients) a vu ses taux de C-LDL diminuer de 10 % alors que ceux du groupe recevant uniquement le fénofibrate (65 patients) ont augmenté de 2 %. Des diminutions des taux de C-non HDL, de C-total et d'Apo-B ont également été observés. Une augmentation légère mais non significative de 5 % des triglycérides a également été notée. Les effets de l'association de LODALIS avec le fénofibrate sur les risques de myopathies et d'hépatotoxicité ne sont pas connus.

## **Propriétés pharmacocinétiques**

LODALIS n'est pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal.

### **Absorption**

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

### **Distribution**

Le chlorhydrate de colésévélam n'est pas absorbé par l'organisme, ce qui signifie que sa distribution se limite au tractus gastro-intestinal.

### **Métabolisme**

Le chlorhydrate de colésévélam n'est pas métabolisé par l'organisme et n'a donc aucune incidence sur le fonctionnement des enzymes chargées du métabolisme des médicaments comme le cytochrome P-450.

### **Excrétion**

Chez 16 volontaires sains, 0,05 % de la radioactivité émanant d'un unique comprimé de chlorhydrate de colésévélam marqué au carbone 14 a été excrétée en moyenne dans l'urine.

## **CONSERVATION ET STABILITÉ**

Conserver à une température de 25 °C; écarts permis entre 15 et 30 °C.  
Protéger de l'humidité.

## **DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune directive particulière.

## **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

LODALIS (colésévélam) est offert sous forme de comprimés pelliculés dosés à 625 mg. Chaque comprimé contient 625 mg de chlorhydrate de colésévélam. Comprimé pelliculé blanc cassé de forme ovale portant l'inscription LODALIS imprimée sur un côté.

### *Noyau du comprimé :*

Cellulose (E460) microcristalline

Silice colloïdale anhydre

Stéarate de magnésium

Eau purifiée

### *Pelliculage :*

Hypromellose (E464)

Monoglycérides diacétylés

### *Encre d'impression :*

Oxyde de fer noir (E172)

Hypromellose (E464)

## Propylèneglycol

Flacons en polyéthylène haute densité avec bouchon en polypropylène sans emballage extérieur.  
Présentation : 180 comprimés (1 X 180)

LODALIS (colésévélam) pour suspension orale, est une poudre aromatisée aux agrumes, de couleur blanche à jaune pâle contenant des granules jaunes et disponible en sachets à dose unique renfermant 3,75 g de chlorhydrate de colésévélam. Chaque sachet contient les ingrédients non-médicinaux suivants : Alginate de polypropylène glycol, acide citrique, aspartame, saveur de citron, saveur d'orange, siméthicone, triglycérides à chaîne moyenne et trisilicate de magnésium.

LODALIS pour suspension orale contient 27 mg de phénylalanine par dose de 3,75 g.

Format du conditionnement : sachets à dose unique de 3,75 g disponibles en cartons de 30 sachets.

Échantillons destinés au médecin : sachets à dose unique de 3,75 g disponibles en cartons de 3 sachets.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

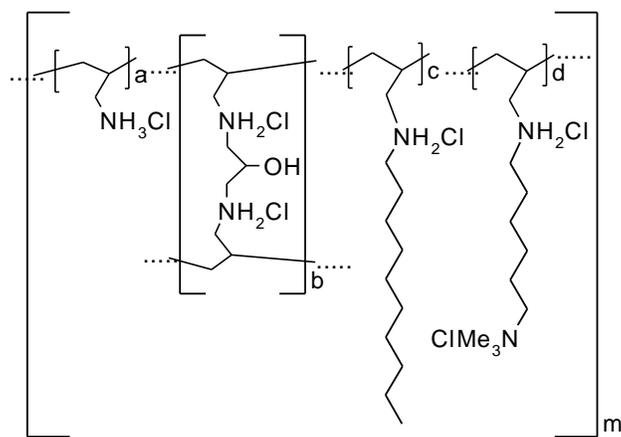
Dénomination commune : chlorhydrate de colésévélam

Nom chimique : 1-Hexanaminium, N, N, N-triméthyl-6-(2-propenylamine) -, chlorure, polymère avec (chlorométhyl)oxirane, 2-propen-1-amine et N-2-propenyl-1-décanamine, hydrochlorure

Formule moléculaire :  $(C_3H_8NCl)_2(C_9H_{20}N_2OCl_2)_1(C_{13}H_{28}NCl)_7(C_{12}H_{28}N_2Cl_2)_6$

Masse moléculaire : 212 g/mol

Formule développée :



Où :

a = nombre de groupes d'amines primaires a = 0,14

b = nombre de groupes d'amines réticulés b = 0,12

c = groupes d'amines (alkylation par monoquat) c = 0,34

d = groupes d'amines (alkylation par décylbromure) d = 0,40

m > 100 pour indiquer un réseau de polymère étendu

Le chlorhydrate de colésévélam est achiral.

### **Propriétés physicochimiques**

Description physique :	Le chlorhydrate de colésévélam est une poudre non cristalline dont la couleur varie du blanc au blanc cassé et possédant la légère odeur caractéristique des amines.
Forme physique :	Poudre non cristalline.
Solubilité :	Insoluble dans toutes les solutions aqueuses testées (eau, 0,1N HCl, 0,1N HCl/50 °C, 1N hydroxyde d'ammonium) et par tous les solvants organiques testés (chlorure de méthylène, acétonitrile, octanol et méthanol).
pH et valeur pKa :	Le pH est de 3,6. La valeur pK (pK <sub>3</sub> ) est d'environ 9,3.

## ESSAIS CLINIQUES

Douze études à répartition aléatoire et contrôlées par placebo visant à établir l'efficacité du colésévélam ont été menées chez 1740 patients atteints d'hyperlipidémie. Au total, 1193 patients ont été traités par LODALIS (colésévélam) : 807 patients ont reçu LODALIS en monothérapie, 279 patients ont reçu LODALIS en association avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase et 107 patients ont reçu LODALIS en association avec un autre agent hypolipidémiant.

Les études ont démontré que LODALIS, administré seul ou en association avec une statine, réduisait efficacement les taux de C-LDL et de C-total, tout en augmentant le taux de C-HDL chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primaire.

### **Données démographiques et méthodologie des études**

La population participant aux études était composée d'hommes et de femmes âgées de 18 ans et plus souffrant d'hypercholestérolémie primaire. L'âge moyen des participants était de 56 ans et 51 % des patients étaient des hommes. Les patients présentaient un taux de C-LDL d'au moins 3,36 mMol/L. Tous les patients devaient suivre un régime alimentaire faible en gras et en cholestérol, éviter de jeuner ou de manger de manière excessive et prendre au moins deux repas par jour la plupart du temps.

Il s'agissait toutes d'études à répartition aléatoire, contrôlées par placebo, menées à double insu et avec groupes parallèles; huit de ces études comportaient un groupe témoin recevant un traitement actif (**tableau 4**).

**Tableau 4 – Sommaire de la méthodologie et des données démographiques des études portant sur l'efficacité**

Étude	Méthodologie	Voie d'administration et durée	Posologie	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	% d'hommes
GTC-37-201	RA, DI, CP, GP	Voie orale 6 semaines	Placebo	29	56,0 ans (31 à 80)	44 %
			0,8 g, 2 f.p.j.	30		
			1,2 g, 2 f.p.j.	30		
			1,6 g, 2 f.p.j.	31		
			2,0 g, 2 f.p.j.	29		
GTC-37-202	RA, DI, CP, GP	Voie orale 4 semaines	Placebo	32	55,4 ans (21 à 83)	57 %
			1,6 g, le matin	30		
			1,6 g, le soir	30		
			0,8 g, 2 f.p.j.	30		
GTC-37-203	RA, DI, CP, GP	Voie orale 4 semaines	Placebo	26	57,7 ans (23 à 88)	45 %
			2,4 g, le soir	29		
			Lovastatine, 10 mg, le soir	26		
			2,4 g, le soir + lovastatine, 10 mg, le soir	29		
			2,4 g, le soir + lovastatine, 10 mg, au coucher	25		
GTC-48-204	RA, DI, CP, GP	Voie orale 6 semaines	Placebo	35	54,3 ans (18 à 82)	58 %
			1,2 g, 2 f.p.j.	38		
			2,0 g, 2 f.p.j.	38		
			Simvastatine, 10 mg, 1 f.p.j.	36		
			Simvastatine, 20 mg, 1 f.p.j.	39		
			1,2 g, 2 f.p.j. + simvastatine, 20 mg, 1 f.p.j.	37		
			2,0 g, 2 f.p.j. + simvastatine, 10 mg, 1 f.p.j. j.	35		
GTC-48-205	RA, DI, CP, GP	Voie orale 4 semaines	Placebo	19	57,3 ans (28 à 79)	70 %
			2,0 g, 2 f.p.j.	17		
			Atorvastatine, 10 mg, 1 f.p.j.	19		
			2,0 g, 2 f.p.j. + atorvastatine 10 mg, 1 f.p.j.	19		
			Atorvastatine, 80 mg, 1 f.p.j.	20		
GTC-48-301	RA, DI, CP, GP	Voie orale 6 mois	Placebo	94	55,5 ans (18 à 86)	50 %
			1,2 g, 2 f.p.j.	102		
			1,6 g, 2 f.p.j.	98		
			2,0 g, 2 f.p.j.	101		
			2,4 g, 2 f.p.j.	99		
GTC-48-302	RA, DI, CP, GP	Voie orale 6 semaines	Placebo	23	55,2 ans (24 à 70)	45 %
			4,0 g, le matin	27		
			4,0 g, le soir	24		
			2,0 g, 2 f.p.j.	24		
WEL-403	RA, DI, CP, GP	Voie orale 6 semaines	3,75 g, 1 f.p.j. + fénofibrate, 160 mg, 1 f.p.j.	64	54,8 ans (31 à 70)	56 %
			Placebo + fénofibrate, 160 mg, 1 f.p.j.	65		

Étude	Méthodologie	Voie d'administration et durée	Posologie	Sujets à l'étude (n)	Âge moyen (plage)	% d'hommes
WEL-405	RA, DI, CP, GP	Voie orale 6 semaines	3,75 g, 1 f.p.j. + simvastatine Simvastatine : moyenne de 28 mg/jour	47 25	60 ans (31 à 82)	50 %
WEL-406	RA, DI, CP, GP	Voie orale 6 semaines	3,75 g, 1 f.p.j. + atorvastatine Atorvastatine : moyenne de 16 mg/jour	40 25	57,7 ans (32 à 78)	44 %
WEL-407	RA, DI, CP, GP	Voie orale 6 semaines	3,75 g, 1 f.p.j. + pravastatine Pravastatine : moyenne de 25 mg/ jour	47 20	54,8 ans (29 à 80)	40 %
WEL-408	RA, DI, CP, GP	Voie orale 10 semaines	3,75 g, 1 f.p.j.+ ézétimibe, 10 mg/jour Placebo + ézétimibe, 10 mg/jour	43 43	59,1 ans (24 à 79)	43 %

RA = répartition aléatoire; DI = double insu; CP = contrôlé par placebo; GP = groupes parallèles.

### **Monothérapie**

L'efficacité et l'innocuité de LODALIS administré en monothérapie ont été évaluées dans le cadre de sept études à répartition aléatoire, à double insu et contrôlées par placebo (**tableau 5**). Trois de ces études comportaient un groupe témoin recevant un traitement actif par l'atorvastatine, la pravastatine ou la simvastatine.

### **Résultats des études**

Le principal paramètre d'évaluation de ces études était le pourcentage de variation du taux sérique de cholestérol LDL, de la fin de la période du régime alimentaire à la fin de la période de traitement actif. Parmi les paramètres d'évaluation secondaires, il y avait notamment le pourcentage de variation des taux de cholestérol total, de cholestérol HDL et de triglycérides.

Comparativement aux valeurs initiales, LODALIS a permis d'abaisser le taux de C-LDL à toutes les doses étudiées, tant lors de la prise en une seule dose quotidienne que lors de la prise en plusieurs doses quotidiennes. Les études de détermination de la gamme posologique ont révélé la présence d'une relation dose-réponse évidente pour l'ensemble des posologies à l'étude. Ainsi, toutes les doses de LODALIS ont entraîné une baisse du taux de cholestérol supérieure à celle obtenue avec le placebo. Dans le cadre de la plus vaste étude de phase III, toutes les comparaisons par paires ont donné lieu à des résultats significatifs, à l'exception de la dose de 12 g, 2 f.p.j. comparée à celle de 1,6 g, 2 f.p.j. et de la dose de 1,6 g, 2 f.p.j. comparée à celle de 2,0 g, 2 f.p.j.. Lors des études avec témoin actif, l'inhibiteur d'HMG-CoA réductase a donné lieu à une réduction plus marquée du C-LDL que celle obtenue avec LODALIS.

Le traitement par LODALIS a également réduit le taux de cholestérol total et a eu tendance à augmenter les taux de C-HDL et de triglycérides.

Il a fallu en moyenne deux semaines pour obtenir la réponse thérapeutique maximale à LODALIS et cette réponse s'est maintenue pendant toute la durée du traitement à long terme.

L'efficacité de LODALIS a été la même pour diverses populations de patients atteints d'hypercholestérolémie, soit les hommes et les femmes, les personnes âgées de moins ou de plus de 65 ans, les femmes ménopausées et non ménopausées, les personnes de race blanche et les personnes d'autre origine ethnique.

**Tableau 5 – Sommaire des résultats des études portant sur la monothérapie (% moyen de variation par rapport aux valeurs initiales)**

Étude Traitement	C-LDL		C-TOT		C-HDL		TG	
	% Δ	p	% Δ	p	% Δ	p	% Δ	p
<b>GTC-37-201</b>								
Placebo	1,36	0,3910	0,52	0,6158	-1,11	0,5088	-0,20	0,9673
0,8 g, 2 f.p.j.	-4,24	0,0328	-2,16	0,0829	3,27	0,2304	3,34	0,3819
1,2 g, 2 f.p.j.	-7,63	0,0002	-5,1	0,0008	0,82	0,6324	1,85	0,7151
1,6 g, 2 f.p.j.	-11,46	0,0001	-7,55	0,0001	4,1	0,0649	4,84	0,3980
2,0 g, 2 f.p.j.	-15,21	0,0001	-7,53	0,0001	4,71	0,0348	23,14	0,0212
<b>GTC-37-202</b>								
Placebo	1,27	0,5062	1,1	0,4433	-0,76	0,7056	4,91	0,3734
1,6 g, le matin	-7,23	0,0002	-2,84	0,0242	1,97	0,2714	21,20	0,0050
1,6 g, le soir	-7,18	0,0001	-3,78	0,0087	2,1	0,2334	9,06	0,1348
0,8 g, 2 f.p.j.	-6,31	0,0004	-4,48	0,0045	0,49	0,8175	0,79	0,8313
<b>GTC-37-203</b>								
Placebo	0,5	0,8297	0,6	0,7015	1,2	0,5207	2,00	0,5934
2,4 g, le soir	-6,9	0,0064	-2,6	0,1076	4,6	0,0041	14,20	0,0013
Lovastatine, 10 mg, le soir	-22,5	< 0,0001	-14,5	< 0,0001	3,2	0,0917	5,40	0,3819
<b>GTC-48-204</b>								
Placebo	-3,7	0,0044	-2,2	0,0906	-2,2	0,2219	5,50	0,2553
1,2 g, 2 f.p.j.	-8,5	< 0,0001	-3,9	0,0047	4,3	0,0043	12,60	0,0963
2,0 g, 2 f.p.j.	-16	< 0,0001	-9	< 0,0001	1,9	0,3000	15,00	0,0070
Simvastatine, 10 mg, 1 f.p.j.	-25,5	< 0,0001	-18,7	< 0,0001	4,9	0,0177	-11,60	0,0112
Simvastatine, 20 mg, 1 f.p.j.	-33,8	< 0,0001	-23,4	< 0,0001	6,5	0,0010	-9,70	0,0028
<b>GTC-48-205</b>								
Placebo	-0,6	0,2753	1,1	0,0434	4,4	0,0494	9,50	0,1956
2,0 g, 2 f.p.j.	-12,5	0,0021	-5,9	0,0182	2,7	0,0067	9,90	0,1754
Atorvastatine, 10 mg, 1 f.p.j.	-38,5	< 0,0001	-28,9	< 0,0001	8,3	0,0093	-24,40	0,0268
<b>GTC-48-301</b>								
Placebo	0,8	0,7905	0,6	0,3091	-1,1	0,2681	4,60	0,0701
1,2 g, 2 f.p.j.	-9,3	< 0,0001	-4,9	< 0,0001	2,6	0,0003	8,60	0,0022
1,6 g, 2 f.p.j.	-12,4	< 0,0001	-6,2	< 0,0001	3,9	< 0,0001	4,80	0,0148
2,0 g, 2 f.p.j.	-16,3	< 0,0001	-8,1	< 0,0001	2,9	0,0001	9,90	< 0,0001
2,4 g, 2 f.p.j.	-19,6	< 0,0001	-10,3	< 0,0001	2,6	0,0003	9,40	0,0017
<b>GTC-48-302</b>								
Placebo	0,8	0,7729	2	0,6261	1,9	0,4477	9,0	0,5604
4,0 g, le matin	-18,4	< 0,0001	-9,3	0,0002	3	0,4091	25,40	0,0031
4,0 g, le soir	-13,9	< 0,0001	-7	0,0002	7,5	0,0022	12,20	0,1014
2,0 g, 2 f.p.j.	-18,4	< 0,0001	-9,3	< 0,0001	9,5	0,0010	9,40	0,0717

## Traitement d'association

LODALIS a été administré conjointement avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (atorvastatine, lovastatine, pravastatine ou simvastatine) dans le cadre de six études cliniques. Ce traitement d'association a donné lieu à un effet additif sur le taux de C-LDL.

Au cours de l'étude 37-203, chacun des traitements associant la lovastatine et LODALIS s'est soldé par une réduction plus marquée du taux de C-LDL que les traitements par la lovastatine ou par LODALIS administré seuls ( $p < 0,005$ ); aucune différence n'a été observée entre les groupes recevant le traitement d'association ( $p = 0,480$ ). Dans le cadre de l'étude 37-204, le taux de C-LDL a affiché une baisse supérieure chez les groupes recevant les traitements associant la simvastatine et LODALIS par rapport à ceux ne recevant que de la simvastatine ( $p < 0,006$ ); aucune différence n'a été observée entre les deux groupes traités par la simvastatine ( $p = 0,0546$ ) ni entre les deux groupes recevant le traitement d'association ( $p = 0,674$ ). De même, lors de l'étude 34-205, une réduction supérieure du taux de C-LDL a été constatée au sein des groupes ayant reçu l'association atorvastatine-LODALIS comparativement à ceux qui avaient reçu l'atorvastatine seule à la dose de 10 mg ( $p = 0,007$ ); la réduction n'a toutefois pas différé dans le groupe recevant la dose 80 mg ( $p = 0,070$ ).

Dans le cadre des études WEL-405, WEL-406 et WEL-407, on a d'abord stabilisé l'état des patients à l'aide de doses individualisées de statines avant de procéder à la répartition aléatoire. Lors de l'étude WEL-405, le taux de C-LDL n'a pas changé chez les patients du groupe recevant le témoin actif ( $p = 0,763$ ); le traitement d'association par la simvastatine et LODALIS a cependant donné lieu à une baisse plus marquée du taux de C-LDL que le traitement par la simvastatine seule ( $p = 0,0003$ ). Au cours des deux autres études, la baisse du taux de C-LDL observée dans les groupes recevant le traitement d'association a été similaire à celle obtenue dans le groupe recevant le traitement d'association lors de l'étude WEL-403, mais des baisses légères et inattendues du taux de C-LDL ont également été notées chez les groupes témoins.

**Tableau 6 – Sommaire des résultats des études portant sur le traitement d'association (% moyen de variation par rapport aux valeurs initiales)**

Étude Traitement	C-LDL		C-TOT		C-HDL		TG	
	% Δ	<i>p</i>						
<i>GTC-37-203</i>								
Lovastatine, 10 mg, le soir	-22,5	< 0,0001	-14,5	< 0,0001	3,2	0,0917	5,4	0,3819
2,4 g, le soir + lovastatine, 10 mg, le soir	-34,0	< 0,0001	-20,8	< 0,0001	3,4	0,1	8,6	0,2173
2,4 g, le soir + lovastatine, 10 mg, au coucher	-31,8	< 0,0001	-21	< 0,0001	3,1	0,0788	-2,9	0,4879
<i>GTC-48-204</i>								
Simvastatine, 10 mg, 1 f.p.j.	-25,5	< 0,0001	-18,7	< 0,0001	4,9	0,0177	-11,6	0,0112
Simvastatine, 20 mg, 1 f.p.j.	-33,8	< 0,0001	-23,4	< 0,0001	6,5	0,001	-9,7	0,0028
1,2 g, 2 f.p.j. + simvastatine, 20 mg, 1 f.p.j.	-42,3	< 0,0001	-29,1	< 0,0001	6,1	0,0017	-4,8	0,0493
2,0 g, 2 f.p.j. + simvastatine, 10 mg, 1 f.p.j.	-41,5	< 0,0001	-28,3	< 0,0001	10,2	< 0,0001	-3,2	0,2013
<i>GTC-48-205</i>								
Atorvastatine, 10 mg, 1 f.p.j.	-38,5	< 0,0001	-28,9	< 0,0001	8,3	0,0093	-24,4	0,0268
2,0 g, 2 f.p.j. + atorvastatine, 10 mg, 1 f.p.j.	-49,1	< 0,0001	-28	< 0,0001	10,8	0,001	-1,3	0,865
Atorvastatine, 80 mg, 1 f.p.j.	-56,3	< 0,0001	-42,4	< 0,0001	5,5	0,0336	-32,8	< 0,0001
<i>WEL-405</i>								
Simvastatine : moyenne de 28 mg, 1 f.p.j.	-1,1	0,7626	-0,7	0,7819	1	0,6676	2,1	0,9223

3,75 g, 1 f.p.j. + simvastatine	-18,6	< 0,0001	-8,2	< 0,0001	2	0,2459	17,8	0,5774
<i>WEL-406</i>								
Atorvastatine : moyenne de 16 mg, 1 f.p.j.	-13,5	0,0004	-6,6	0,0089	-1	0,6539	9,4	0,7751
3,75 g, 1 f.p.j. + atorvastatine	-17,2	< 0,0001	-8,4	< 0,0001	1	0,5599	15,5	0,6256
<i>WEL-407</i>								
Pravastatine : moyenne de 25 mg, 1 f.p.j.	-4,7	0,2320	-3	0,1895	-1,1	0,6382	4,7	0,8074
3,75 g, 1 f.p.j. + pravastatine	-11,9	0,0001	-5,3	0,0010	-2,5	0,1485	16,4	0,6589

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le chlorhydrate de colésévélam est une substance polymère novatrice conçue pour une administration par voie orale afin de fixer les acides biliaries et d'ainsi réduire leur réabsorption par l'organisme.

Le chlorhydrate de colésévélam a été conçu afin d'incorporer à la fois les caractéristiques ioniques et hydrophobes dans le polymère de façon à ce qu'elles soient complémentaires à celles des acides biliaries. Le polymère qui en résulte doit présenter des propriétés de liaison accrues pour pouvoir fixer les acides biliaries de type trihydroxy, comme l'acide cholique, et assurer leur rétention tout au long de leur transit dans le côlon. Des études ont été menées afin de confirmer les propriétés de liaison *in vitro* et *in vivo* du polymère aux acides biliaries.

Les propriétés physicochimiques du chlorhydrate de colésévélam sont telles qu'il est peu probable qu'il soit absorbé par l'organisme après son administration orale, comme l'ont confirmé des études au carbone 14 (<sup>14</sup>C) menées chez le rat et le chien ainsi que chez l'humain. Lors de l'étude chez le rat et d'une des études chez le chien, le marqueur a été entièrement recouvré, mais seulement 75 à 80 % de ce dernier a été retracé lors de la deuxième étude menée chez le chien et lors de celles menées chez l'humain. Aucune trace de <sup>14</sup>C n'a cependant été décelée dans les tissus et le plasma des sujets en cours d'étude. Le chlorhydrate de colésévélam n'étant pas absorbé par l'organisme, aucune étude de métabolisme ni de distribution n'a été réalisée.

On a constaté une bonne corrélation entre les résultats obtenus lors des études chez le rat, le chien et l'humain. Les fortes doses administrées aux animaux de laboratoire ont entraîné une réduction de la concentration plasmatique des vitamines liposolubles. Cependant, aucun résultat de cette nature n'a été trouvé lors des études menées chez l'humain.

Des études pharmacologiques ont permis de confirmer que le chlorhydrate de colésévélam fixe les acides biliaries chez l'humain, le hamster et le rat, et qu'il réduit le taux de cholestérol plasmatique chez l'humain et le chien (mais pas chez le rat).

## TOXICOLOGIE

### Études de toxicité générale

Le chlorhydrate de colésévélam a été bien toléré après l'administration de doses orales allant jusqu'à 2 g/kg/jour (32 fois la dose maximale chez l'humain selon une administration en mg/kg) pendant 52 semaines chez le chien, et après l'administration d'une dose de 1,2 g/kg/jour (19 fois

la dose chez l'humain) pendant 6 mois chez le rat. Chez le chien, le traitement à raison de doses de 0,67 et de 2 g/kg a donné lieu à des selles décolorées et à des mucosités. Certains chiens ont présenté des effets gastro-intestinaux locaux, qui pourraient être liés à l'importante quantité d'agent administrée. Après l'administration d'une dose de 2,4 g/kg/jour pendant 5 semaines, les rats mâles sont morts des suites d'une hémorragie, vraisemblablement attribuable à une diminution de l'absorption de la vitamine K. Chez les rongeurs (rats et souris), des doses de 2,4 g/kg/jour et de 3 g/kg/jour ont été tolérées dans le cadre d'une administration à vie (deux ans) avec supplément de vitamines. Les concentrations sériques de vitamine K n'ont pas été déterminées lors des études à doses répétées menées chez le rat, mais on a constaté une diminution des concentrations sériques des vitamines D et E lors de l'administration d'une dose de 1,2 mg/kg chez le rat et de 0,6 mg/kg chez le chien. Par conséquent, lors d'un traitement prolongé, il est conseillé de porter une attention particulière aux effets liés à une diminution de l'absorption des vitamines liposolubles.

### **Études de toxicité sur la reproduction**

Le chlorhydrate de colésévélam n'a eu aucun effet sur la fertilité des rats mâles et femelles ni sur le développement embryonnaire des ratons des deux sexes lors de son administration par voie orale à la dose de 2 g/kg/jour (environ 32 fois la dose maximale chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel, en mg/kg) avant et pendant l'accouplement ainsi qu'en début de gestation.

L'administration orale de chlorhydrate de colésévélam pendant l'organogenèse à des doses allant jusqu'à 3 g/kg/jour et 1 g/kg/jour chez le rat et le lapin, respectivement (environ 48 et 16 fois la dose maximale chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel, en mg/kg) n'a pas semblé entraîner de problème chez les petits. On n'a observé aucun effet sur le développement prénatal et postnatal des ratons ayant reçu des doses de chlorhydrate de colésévélam allant jusqu'à 1 g/kg de la sixième journée de gestation à la vingtième journée d'allaitement.

### **Carcinogénèse**

Une étude de carcinogénèse de 104 semaines sur le chlorhydrate de colésévélam a été menée sur des souris CD-1 (n = 50 par sexe par groupe de dose). Les doses orales administrées avec de la nourriture allaient jusqu'à 3 g/kg/jour. Des cas de cholangiome (adénome biliaire) ont été observés seulement avec l'administration de la dose moyenne (1 mâle recevant 1g/kg/jour, soit 16 fois la dose maximale de 4,5 g/jour recommandée chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel, en mg/kg) et de la dose élevée (1 mâle et 1 femelle recevant 3 g/kg/jour, soit 48 fois la dose maximale de 4,5 g/jour recommandée chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel). Il s'agit d'un cancer d'apparition spontanée, mais qu'on rencontre peu fréquemment chez la souris. La portée d'une telle observation chez l'humain n'a été établie. Lors d'une étude de carcinogénèse de 104 semaines effectuée chez des rats Harlan Sprague-Dawley, on a constaté une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'adénocarcinome acinaire pancréatique chez les rats mâles lorsque le colésévélam était administré à des doses supérieures à 1,2 g/kg/jour (environ 19 fois la dose maximale chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel, en mg/kg) (étude des tendances uniquement). Chez les rats femelles, on a observé une augmentation statistiquement significative de cancer médullaire à stroma amyloïde (cancer à cellules C) de la thyroïde à la suite de

l'administration d'une dose de 2,4 g/kg/jour de colésévélam (environ 40 fois la dose maximale chez l'humain selon une administration basée sur le poids corporel, en mg/kg).

### **Mutagenèse**

La mutagenicité du chlorhydrate de colésévélam et de quatre produits de dégradation présents dans le médicament a été évaluée à l'aide du test d'Ames et du test d'aberration chromosomique sur des cellules de mammifères. Les quatre produits de dégradation et un extrait du composé mère 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 foie de rat. Un extrait du composé mère 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 réalisé sur deux des quatre produits de dégradation, soit le chlorhydrate de décylamine et le chlorhydrate d'ammonium amino-hexyltriméthyl, 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 didécylamine et le chlorhydrate d'ammonium 6-décylamino-hexyltriméthyl, ont donné lieu à des résultats négatifs tant en présence qu'en l'absence d'activation métabolique.

## RÉFÉRENCES

1. Avorn J, Monette J, Lacour A, *et al.* Persistence of use of lipid-lowering medications: a cross-national study. *JAMA*. 1998;279:1458-62.
2. Expert Panel. Report of the National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. *Arch Intern Med*. 1988;148:36-69.
3. Brown MS, Goldstein, J.L. Drugs used in the treatment of hyperlipoproteinemias. In: Goodman LS, Gilman, A., ed. *The Pharmacologic Basis of Therapeutics*. 8 ed. New York: McGraw-Hill Book Co.; 1990:874-96.
4. Levine GN, *et al.* Cholesterol reduction in cardiovascular disease. *New Engl. J. Med*. 1995;332:512-21.
5. Eisenberg DA. Cholesterol lowering in the management of coronary artery disease: the clinical implications of recent trials. *Am J Med*. 1998;104:2S-5S.
6. Gotto AM, Jr. Lipid lowering and coronary risk. *Isr J Med Sci*. 1996;32:355-9.
7. Lipid Research Clinic Program. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. II. The relationship of reduction in incidence of coronary heart disease to cholesterol lowering. *JAMA*. 1984;251:365-74.
8. Rossouw JE. The effects of lowering serum cholesterol on coronary heart disease risk. *Med Clin North Am*. 1994;78:181-95.
9. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *Br. Med. J*. 1994;308:367-72.
10. McPherson R, *et al.* Canadian Cardiovascular Society position statement - Recommendations for the diagnosis and treatment of dyslipidemia and prevention of cardiovascular disease. *Can J Cardiol* 2006; 22 (11); 913-927.
11. Graham I, *et al.* European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: Executive summary. *Atherosclerosis* 2007; 197; 1-45
12. Jelinek DF, Andersson S, Slaughter CA, Russell DW. Cloning and regulation of cholesterol 7 alpha-hydroxylase, the rate- limiting enzyme in bile acid biosynthesis. *J Biol Chem*. 1990;265:8190-7.
13. Illingworth DR. New horizons in combination drug therapy for hypercholesterolemia. *Cardiology*. 1989;76:83-94; discussion -100.

14. Setchell KDR, Street JM, Sjövall J. Fecal bile acids. In: Setchell KDR, Kritchevsky D, Nair PP, eds. *The Bile Acids. Chemistry, Physiology, and Metabolism*. New York: Plenum Press; 1988:441-570.
15. Czubayko F, Beumers B, Lammsfuss S, Lutjohann D, von Bergmann K. A simplified micro-method for quantification of fecal excretion of neutral and acidic sterols for outpatient studies in humans. *J Lipid Res*. 1991;32:1861-7.
16. Lindenthal B, Simatupang A, Dotti MT, Federico A, Lutjohann D, von Bergmann K. Urinary excretion of mevalonic acid as an indicator of cholesterol synthesis. *J Lipid Res*. 1996;37:2193-201.
17. Wasserhess P, Becker M, Staab D. Effect of taurine on synthesis of neutral and acidic sterols and fat absorption in preterm and full-term infants. *Am J Clin Nutr*. 1993;58:349-53.
18. Rossi SS, Wayne ML, Smith RB, Wright CE, Andreadis NA, Hofmann AF. Effect of the bile-acid sequestrant colestipol on postprandial serum bile-acid concentration: evaluation by bioluminescent enzymic analysis. *Aliment Pharmacol Ther*. 1989;3:41-6.
19. Knapp HH, Schrott H, Ma P, Knopp R, Chin B, Gaziano JM, Donovan JM, Burke S, Davidson M. Efficacy and safety of combination simvastatin and colesvelam in patients with Primary hypercholesterolemia. *Am J Med*. 2001;110: 352-360.
20. Hunninghake D, Insull W, Toth P, Davidson D, Donovan JM, Burke SK. Coadministration of colesvelam hydrochloride with atorvastatin lowers LDL cholesterol additively. *Atherosclerosis*. 2001; 158:407-416.
21. Bays H, Rhyne J, Abby S, Lai Y, Jones M. Lipid-lowering effects of colesvelam HCl in combination with ezetimibe. *Current Medical Research Opinion*. 2006; 11:2191-2200.
22. Insull W. Clinical utility of bile acid sequestrants in the treatment of dyslipidemia: a scientific review. *Southern Med J*. 2006; 99(3): 257-273.
23. Corsini, A. Colesevelam hydrochloride: usefulness of a specifically engineered bile acid sequesterant for lowering LDL-cholesterol. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. Feb 2009.
24. McKenney J, Jones M, Abby S. Safety and efficacy of colesvelam hydrochloride in combination with fenofibrate for the treatment of mixed hyperlipodemia. *Current Medical Research Opinion*. 2005;21:9:1403-1412.
25. Corsini A, Eberhard W, Farnier, Colesevelam hydrochloride: usefulness of a specifically engineered bile acid sequestrant for lowering LDL-cholesterol. *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation*. 2009;16:1-9.
26. Studer M, Briel M, Leimenstoll B, Glass TR, Bucher HC. Effect of different antilipidemic agents and diets on mortality. *Arch Intern Med*. 2005;165:725-730.

27. Grundy SM, Cleeman JI, Merz CNB, Brewer HB, Clark LT, Hunninghake DB, Pasternak RC, Smith SC, Stone NJ. Implications of recent clinical trials for the national cholesterol education program adult treatment panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2004;24:e149-e161.
28. Braunlin W, Zhorov E, Smisek D, Guo A, Appruzese W, Xu Q, Hook P, Holmes-Farley R, Mandeville. In vitro comparison of bile acid binding to colesevelam HCl and other bile acid sequestrants. *Polymer preprints.* 2000;41(1):708-709.
29. Bays H, Dujovne C. Colesevelam HCl: a non-systemic lipid-altering drug. *Expert Opin. Pharmacother.* 2003;4(5):779-790.
30. Holmes-Farley SR, Mandeville WH, Miller KL, Petersen J, Ward J, Sacchiero B, Maloney C, Brochi S, Rosenbaum D, Goldberg D, Norton KA, Chen X, Mazzeo JR. Colesevelam hydrochloride: synthesis and testing of a novel polymer gel pharmaceutical. *Polymer preprints.* 2000;41(1):735-736.
31. Davidson MH, Dicklin MR, Maki KC, Kleinpell RM. Colesevelam hydrochloride: a non-absorbed, polymeric cholesterol-lowering agent. *Exp. Opin. Invest. Drugs.* 2000;9(11):2663-2671.
32. Heller DP, Burke SK, Davidson DM, Donovan JM. Absorption of colesevelam hydrochloride in healthy volunteers. *Ann Pharmacother.* 2002;36:398-403.
33. Insull W, Toth P, Mullican W, Hunninghake D, Burke S, Donovan JM, Davidson MH. Effectiveness of colesevelam hydrochloride in decreasing LDL cholesterol in patients with primary hypercholesterolemia: a 24-week randomized controlled trial. *Mayo Clin Proc.* 2001;76:971-982.
34. Steinmetz KL, Schonder KS. Colesevelam: Potential uses for the newest bile resin. *Cardiovascular Drug Reviews.* 2005;23(1):15-30.
35. Bays HE., Goldberg RB. The Forgotten Bile Acid Sequestrants: Is Now a Good Time to Remember? *American Journal of Therapeutics.* 2007; 14: 567-580.

### PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

#### PrLODALIS<sup>MC</sup>

Comprimés de chlorhydrate de colésévélam  
Poudre de chlorhydrate de colésévélam pour suspension orale

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de LODALIS et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce dépliant est un résumé et ne contient donc pas tous les renseignements pertinents sur LODALIS. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

#### AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

##### Raisons d'utiliser ce médicament :

- LODALIS peut être utilisé seul (monothérapie) en complément d'un régime faible en gras et en cholestérol lorsque le traitement par une statine (une classe de médicaments qui abaissent le cholestérol et qui agissent au niveau du foie) ne convient pas.
- LODALIS peut être utilisé avec une statine (traitement d'association) et un régime faible en gras et en cholestérol chez les patients dont l'état n'est pas adéquatement maîtrisé par la statine seule.

##### Effets de ce médicament :

La prise de LODALIS aide à abaisser le taux de cholestérol dans votre sang. Votre médecin ne vous prescrira LODALIS que si un régime pauvre en gras et en cholestérol n'est pas suffisamment efficace à lui seul.

LODALIS agit dans votre système intestinal en se liant aux acides biliaires produits par le foie et en les évacuant de votre organisme par l'intermédiaire des matières fécales. Cela empêche votre organisme de recycler les acides biliaires présents dans l'intestin comme il le fait habituellement. Sans ce processus de recyclage, le foie doit produire davantage d'acides biliaires. Pour ce faire, votre foie utilise le cholestérol présent dans le sang, réduisant ainsi votre taux de cholestérol sanguin.

##### Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas LODALIS si :

- vous êtes allergique (hypersensible) au colésévélam ou à l'un des autres ingrédients de LODALIS;
- si vous souffrez d'une obstruction au niveau de l'intestin ou des voies biliaires (les canaux transportant la bile).

##### Ingrédient médicamenteux :

Chlorhydrate de colésévélam

##### Ingrédients non médicinaux :

Comprimés LODALIS : Monoglycérides diacétylés, hypromellose, oxyde de fer noir, stéarate de magnésium,

cellulose microcristalline, propylèneglycol, eau purifiée et silice colloïdale anhydre.

Poudre LODALIS pour suspension orale : Alginate de polypropylène glycol, acide citrique, aspartame, saveur de citron, saveur d'orange, siméthicone, triglycérides à chaîne moyenne et trisilicate de magnésium. LODALIS contient de la phénylalanine

##### Forme posologique :

Comprimé dosé à 625 mg

Poudre pour suspension orale : 3,75 g/sachet

#### MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre LODALIS, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien dans les cas suivants :

- si votre taux de triglycérides (graisses sanguines) est supérieur à 3,4 mMol/L;
- si vous avez des difficultés à avaler ou présentez d'importants troubles gastriques ou intestinaux;
- si vous prenez un autre médicament appelé cyclosporine (un médicament utilisé pour supprimer les réactions immunitaires);
- si vous prenez des médicaments antidiabétiques;
- si vous prenez un contraceptif oral (la pilule);
- si vous prenez un anticoagulant;
- si vous souffrez de constipation, car LODALIS peut provoquer ou aggraver ce trouble. Ceci est particulièrement important chez les patients souffrant de maladie coronarienne ou d'angine de poitrine;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez le devenir, ou si vous allaitez;
- si vous êtes allergique (hypersensible) au colésévélam, à l'un des autres ingrédients de LODALIS ou à l'un des composants du récipient.

#### INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Afin de s'assurer que l'efficacité des médicaments suivants ne sera pas modifiée, il est important de prendre ces médicaments au moins 4 heures avant LODALIS.

Il peut y avoir interaction médicamenteuse entre LODALIS et les médicaments suivants :

- Anticoagulants (médicaments, tels que la warfarine, utilisés pour diminuer la coagulation du sang);
- Hormonothérapie thyroïdienne de remplacement (médicaments, tels que la thyroxine ou la lévothyroxine, utilisés pour traiter les faibles taux d'hormones thyroïdiennes);
- Contraceptifs oraux (médicaments visant à prévenir la grossesse);
- Vérapamil (médicament employé dans le traitement de l'hypertension artérielle);
- Antidiabétiques (médicaments, tels que la pioglitazone, la répaglinide, le glyburide, la

metformine et l'insuline utilisés pour traiter le diabète);

- Antiépileptiques (médicaments, tels que la phénytoïne, utilisés pour traiter l'épilepsie);
- Cyclosporine (un médicament utilisé pour supprimer les réactions immunitaires).

Si l'on vous a prescrit LODALIS et l'un de ces médicaments, il est possible que votre médecin souhaite effectuer des tests afin de s'assurer que LODALIS n'interfère pas avec ces médicaments.

De plus, si vous souffrez d'une maladie susceptible d'entraîner une carence en vitamines A, D, E ou K, votre médecin pourrait vouloir surveiller régulièrement les taux de vitamines présents dans votre organisme pendant le traitement par LODALIS. Au besoin, il pourrait vous conseiller de prendre des suppléments vitaminiques.

### UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Avant de commencer votre traitement par LODALIS, votre médecin vous recommandera de suivre un régime pauvre en cholestérol, que vous devrez poursuivre pendant le traitement.

Prenez LODALIS avec un repas.

Les comprimés LODALIS : avaler les comprimés avec du liquide.

La poudre LODALIS pour suspension orale : Vider le contenu entier du sachet dans un verre ou une tasse. Ajouter ½ à 1 tasse (4 à 8 onces) d'eau, de jus de fruit, ou de boisson gazeuse diète. Bien mélanger et boire. Pour éviter toute détresse œsophagique, la poudre LODALIS pour suspension orale ne doit pas être prise sous sa forme sèche.

Prenez toujours LODALIS exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. En cas de doute, consultez votre médecin ou votre pharmacien. Si vous devez prendre LODALIS en même temps qu'un autre médicament, il est possible que votre médecin vous conseille de prendre cet autre médicament au moins 4 heures avant de prendre LODALIS.

Si vous prenez un médicament appelé cyclosporine, assurez-vous de le prendre en association avec LODALIS de façon constante, soit toujours ensemble ou toujours séparé par le même nombre d'heures.

### Dose habituelle :

#### Monothérapie

La dose initiale habituelle de LODALIS est de 3 comprimés à prendre deux fois par jour avec les repas ou de 6 comprimés à prendre une fois par jour avec un repas. Le médecin pourra augmenter votre dose jusqu'à un maximum de 7 comprimés par jour. La posologie habituelle de la poudre LODALIS pour suspension orale est d'un sachet de 3,75g de résine de chlorhydrate de colésévélam par jour, à prendre avec un repas.

### Traitement d'association

La dose habituelle de LODALIS, lorsqu'il est utilisé en association avec une statine, est de 4 à 6 comprimés par jour. La dose maximale recommandée est de 6 comprimés par jour. Le médecin pourra vous demander de prendre votre dose de LODALIS en une seule fois ou en deux prises quotidiennes.

La posologie habituelle de la poudre LODALIS pour suspension orale lorsqu'utilisée en association avec une statine est d'un sachet de 3,75 g de résine de chlorhydrate de colésévélam une fois par jour, à prendre avec un repas. LODALIS doit être pris avec un repas. La prise de la statine doit se faire conformément aux instructions propres à ce médicament. Les médicaments peuvent être pris en même temps ou séparément, selon la prescription de votre médecin.

### Surdose :

Veillez communiquer avec votre médecin. De la constipation ou des ballonnements peuvent survenir.

Si vous croyez avoir pris trop de LODALIS, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

### Oubli d'une dose :

Vous pouvez prendre la dose oubliée au repas suivant, mais ne doublez jamais la dose pour compenser des doses oubliées.

### EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Comme tous les médicaments, LODALIS peut causer des effets indésirables, bien que ce ne soit pas tous les patients qui en aient.

Les effets indésirables suivants ont été signalés chez les patients prenant LODALIS : Constipation, flatulences (gaz), diarrhée, indigestion, douleurs musculaires, douleurs abdominales, selles anormales, sensation de mal-être (nausées), maux de tête, niveaux élevés de triglycérides (graisses) dans le sang, niveaux élevés d'enzymes hépatiques dans le sang. Vous pourriez aussi constater une aggravation de vos hémorroïdes.

Les effets indésirables sont généralement d'intensité légère ou modérée.

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme/effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Obstruction intestinale (douleurs abdominales, crampes ou distension, vomissements, vomissements de selles, constipation)		√
	Difficulté à avaler		√
	Fécalome (constipation chronique, parfois avec diarrhée lorsque des selles liquides réussissent à contourner l'obstruction), douleurs abdominales, ballonnements, perte d'appétit		√
	Pancréatite (importante douleur abdominale haute avec irradiation au dos, nausées, vomissements)		√

*Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de LODALIS, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.*

**COMMENT CONSERVER CE MÉDICAMENT**

- Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.
- Conserver à la température ambiante : 15 à 30 °C.
- Protéger de l'humidité.
- Ne pas utiliser après la date de péremption.

**Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé en:

- Visitant le site Web (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) des déclarations des effets indésirables pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

**RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES**

La monographie complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, peut être obtenue en communiquant avec le promoteur :

**Bausch Health, Canada Inc.**  
 2150 Boul. St-Elzéar Ouest  
 Laval, Québec)  
 H7L 4A8  
 1 800 361-4261

Ce dépliant a été préparé par Bausch Health, Canada Inc.

Dernière révision : 4 décembre 2020