

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

COSELAM 1875 mg saşe

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Kolesevelam hidroklorür 1875 mg

Yardımcı maddeler:

Aspartam (E 951) 91,5 mg

Diğer yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Toz içeren saşe.

Beyazdan açık sarıya dönük toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

COSELAM,

- Statin tedavisini tolere edemeyen veya statin tedavisinin uygun olmadığı düşünülen primer hiperkolesterolemili yetişkin hastalarda yükselmiş LDL-K (düşük yoğunluklu lipoprotein) ve total kolesterolün düşürülmesinde diyetle ek tedavi olarak endikedir.
- 3-hidroksi-3-metil-glutaril-koenzim A (HMG-CoA) redüktaz inhibitörü (statin) ile birlikte tek başına statinle yeterli olarak kontrol edilemeyen primer hiperkolesterolemili yetişkin hastalarda diyetle ek tedavi olarak LDL-K seviyelerinde ek düşüş sağlanmasında endikedir.
- Ailesel hiperkolesterolemi dahil primer hiperkolesterolemili yetişkin hastalarda statinlerle birlikte veya statin olmadan, ezetimib ile birlikte kombinasyon halinde kullanılabilir.
- Tip 2 diyabeti olan yetişkinlerde glisemik kontrolü geliştirmede endikedir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Primer hiperkolesterolemi

Monoterapi

COSELAM'ın önerilen başlangıç dozu öğünlerle birlikte alınan günde iki kez 1 saşe veya günde bir kez 2 saşedir. Maksimum olarak önerilen doz günde 4375 mg kolesevelamdır.

Tedavi sırasında kolesterol düşürücü diyetle devam edilmelidir ve uygun başlangıcı ve yeterli uzun süreli tedavi cevaplarını doğrulamak için serum total-K, LDL-K ve trigliserid seviyeleri periyodik olarak belirlenmelidir.

Eşzamanlı uygulamaya ilişkin veri mevcut olmadığında veya terapötik düzeyde minör varyasyonlar klinik açıdan önemli olup eşzamanlı uygulamada ilaç etkileşimi göz ardı edilemediğinde, eşzamanlı olarak uygulanan ilacın emiliminin azalma riskini minimize etmek

için COSELAM eşzamanlı uygulanacak ilaçtan en az dört saat önce veya dört saat sonra uygulanmalıdır.

Kombinasyon tedavisi

Bir statinle veya statin ile birlikte ezetimible kombinasyonunda COSELAM'ın önerilen dozu günde 2 saşedir. Önerilen maksimum doz öğünlerle birlikte alınan 3750 mg kolesevelamdır. Klinik çalışmalar kolesevelamın statinlerle veya ezetimible eş zamanlı olarak ya da ayrı ayrı uygulanabileceğini göstermiştir.

Tip 2 diabetes mellitus

COSELAM'ın önerilen dozu öğünlerle birlikte alınan günde iki kez 1 saşe veya günde bir kez 2 saşedir.

Uygulama şekli:

Ağızdan uygulanır.

COSELAM saşe yemeklerle birlikte alınmalıdır.

Saşe hazırlanırken saşenin tüm içeriği bir bardağa veya kaba boşaltılır. Üzerine yarım veya 1 bardak su, meyve suyu veya diyet meşrubat eklenerek iyice karıştırılıp içilir. COSELAM saşe kuru olarak alınmamalıdır. COSELAM'ın tablet formunu yutma güçlüğü olan hastalarda saşenin kullanılması önerilmektedir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Böbrek yetmezliği olan hastalarda COSELAM kullanımına yönelik özel bir önlem veya doz ayarlaması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda COSELAM kullanımına yönelik özel bir önlem veya doz ayarlaması önerilmemektedir.

Pediyatrik popülasyon:

Kolesevelamın 17 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği henüz belirlenmemiştir. Mevcut veriler Bölüm 5.1'de yer almaktadır ancak pediyatrik popülasyona ilişkin doz önerisi yapılamamaktadır.

Geriatrik popülasyon:

Yaşlılarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar

COSELAM,

- Kolesevelam'a veya COSELAM'ın içeriğindeki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Bağırsak veya biliyer obstrüksiyon durumlarında
- Serum trigliserid konsantrasyonu >500 mg/dL olanlarda

- Hipertrigliserideminin tetiklediği pankreatit öyküsü olanlarda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hiperkolesteroleminin sekonder nedenleri

COSELAM ile tedaviye başlamadan önce hiperkolesteroleminin sekonder nedenleri (örneğin yeterli kontrol edilemeyen diabetes mellitus, hipotiroidizm, nefrotik sendrom, disproteinemi, obstrüktif karaciğer hastalığı) tanımlanmalı ve uygun bir şekilde tedavi edilmelidir.

Siklosporin ile etkileşim

Siklosporin tedavisi alan ve COSELAM tedavisine başlayacak veya son verecek olan hastalar veya kolesevelam tedavisi alan ve siklosporin tedavisine başlaması gereken hastalar:

Kolesevelam siklosporinin biyoyararlanımını düşürmektedir (Bkz. Bölüm 4.5). COSELAM tedavisi almakta olan ve siklosporine başlayan hastalar normal olarak izlenen siklosporin kan konsantrasyon değerlerine ve normal doz ayarına sahip olmalıdırlar. Siklosporin tedavisi almakta olan ve COSELAM tedavisine başlayan hastalarda siklosporin kan konsantrasyonları kombinasyon tedavisinden önce ve kombine tedavi başlangıcından itibaren sık aralıklarla takip edilmeli ve doz uygun şekilde ayarlanmalıdır. Kolesevelam tedavisi bırakıldığında siklosporin kan konsantrasyonlarının yükseleceği dikkate alınmalıdır. Bu nedenle siklosporin ile birlikte kolesevelam alan hastalarda kolesevelam tedavisi bırakılmadan önce ve bırakıldıktan sonra sık aralıklarla siklosporin kan konsantrasyonları ölçülmeli ve dozu bu doğrultuda ayarlanmalıdır.

Trigliserid seviyeleri üzerindeki etkiler

Trigliserid seviyeleri 3,4 mmol/L'den fazla olan hastaları tedavi ederken kolesevelamın trigliserit arttırıcı etkisinden dolayı dikkatli olunmalıdır. Trigliserid seviyeleri 3,4 mmol/L'den fazla olan hastalar klinik çalışmaların dışında tutulduğu için güvenilirlik ve etkililik bu hastalar için belirlenmemiştir.

Kolesevelamın disfaji, yutma bozukluğu, şiddetli gastrointestinal motilite bozuklukları, inflamatuvar bağırsak hastalığı, karaciğer yetmezliği ve majör gastrointestinal kanal ameliyatı olan hastalardaki güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle bahsedilen rahatsızlıklara sahip hastalarda COSELAM kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

Konstipasyon

Kolesevelam konstipasyonu tetikleyebilir veya mevcut olan konstipasyonu kötüleştirir. Konstipasyon riski özellikle koroner kalp rahatsızlığı ve angina pectorisi olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

Antikoagülanlar

COSELAM gibi safra asidi bağlayıcı ilaçların K vitamini emilimini azalttığı ve dolayısıyla varfarinin antikoagülan etkisini etkilediği gösterilmiştir. Varfarin veya benzeri ilaçlar alan hastalarda antikoagülan tedavisi yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Oral kontraseptifler

COSELAM oral kontraseptiflerle eş zamanlı olarak uygulandığında oral kontraseptiflerin biyoyararlanımını etkileyebilir. Herhangi bir etkileşim riskini en aza indirmek için COSELAM'ın oral kontraseptif ilaçlardan en az 4 saat sonra alınması önemlidir (Bkz. Bölüm 4.5).

Diyabette kullanım

Tip 1 diyabette glisemik kontrol için veya diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır. Kolesevelam, Tip 2 diyabette, dipeptidil peptidaz 4 inhibitörleriyle kombine olarak çalışılmamıştır.

COSELAM, aspartamdan dolayı fenilalanin için bir kaynak içermektedir. Fenilketonürisi olan insanlar için zararlı olabilir.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Genel

Kolesevelam diğer ilaçların biyoyararlanımını etkileyebilir. Terapötik seviyede minör varyasyonlar klinik açıdan önemli olacağından eş zamanlı ilaç kullanımı ile ilaç etkileşimleri göz ardı edilemediği durumlarda, eş zamanlı olarak kullanılan ilacın emiliminin azalma riskini minimize etmek için, COSELAM eş zamanlı ilaç uygulamasından en az 4 saat önce veya en az 4 saat sonra uygulanmalıdır. COSELAM ile eş zamanlı alınacak ilaçların bölünmüş dozlar halinde uygulanması gerekiyorsa ihtiyaç duyulan kolesevelam dozunun günde bir kere alınabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kan seviyelerindeki değişiklikleri etkililik ve güvenilirlik üzerine klinik açıdan önemli etkiler oluşturabilecek tıbbi ürünler hekimler tarafından uygulanırken, serum seviyelerinin veya etkilerinin izlenmesi düşünülmelidir.

Kolesevelamın etkileşim çalışmaları sadece yetişkinlerde yapılmıştır.

Sağlıklı gönüllülerle yapılan etkileşim çalışmalarında kolesevelamın digoksin, metoprolol, kinidin, valproik asit ve varfarinin biyoyararlanımı üzerine etkisi olmamıştır. Kolesevelam sürekli salınımlı verapamilin C_{maks} ve EAA'sını sırasıyla yaklaşık olarak %31 ve %11 oranında düşürmüştür. Verapamilin biyoyararlanımında yüksek derecede değişkenlik olduğu için bu bulgunun klinik anlamlılığı belirsizdir.

Kolesevelam ve olmesartanın eşzamanlı uygulanması olmesartan maruziyetini düşürmektedir. Olmesartan kolesevelamdan en az 4 saat önce uygulanmalıdır.

Fenitoin ile birlikte kolesevelam alan hastalarda çok seyrek olarak fenitoin seviyelerinde azalma bildirilmiştir.

Antikoagülan tedavisi

Kolesevelam gibi safra asit bağlayıcıları K vitamini emilimini azalttığından varfarinin antikoagülan etkisini değiştirmektedir. Bu nedenle varfarin veya benzeri ilaçlar alan hastalarda

antikoagulan tedavi, yakından takip edilmelidir. Kolesevelam ve K vitamin ile spesifik klinik etkileşim çalışması gerçekleştirilmemiştir.

Levotiroksin

Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir etkileşim çalışmasında kolesevelam ile birlikte veya 1 saat sonra levotiroksin uygulandığında kolesevelam levotiroksinin EAA ve C_{maks} değerlerini düşürmüştür. Kolesevelam levotiroksinden en az dört saat sonra uygulandığında etkileşim gözlenmemiştir.

Oral kontraseptifler

Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir etkileşim çalışmasında kolesevelam oral kontraseptiflerle eş zamanlı olarak alındığında noretindronun C_{maks} 'ını etinilestradiolün ise EAA ve C_{maks} değerlerini düşürmüştür. Bu etkileşim kolesevelam oral kontraseptiften 1 saat sonra uygulandığında da gözlenmiştir. Bununla birlikte kolesevelam oral kontraseptiften 4 saat sonra uygulandığında herhangi bir etkileşim gözlenmemiştir.

Siklosporin

Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir etkileşim çalışmasında siklosporin ve kolesevelamın birlikte uygulanması siklosporinin EAA $0-\infty$ ve C_{maks} 'ını sırasıyla %34 ve % 44 oranında anlamlı ölçüde düşürmüştür. Bu açıdan siklosporin kan konsantrasyonlarının yakından izlenmesi tavsiye edilmektedir (bkz. bölüm 4.4). Buna ek olarak siklosporin ve kolesevelamın birlikte uygulanmasına bağlı riskleri en aza indirmek için, kolesevelam siklosporinden en az 4 saat sonra alınmalıdır. Ayrıca siklosporin ve kolesevelamın alım zamanı teorik olarak siklosporinin biyoyararlanımının azalma derecesini etkileyebileceğinden kolesevelam her zaman aynı zamanda alınmalıdır.

Statinler

Klinik çalışmalarda kolesevelam statinlerle birlikte uygulandığında beklendiği gibi ek bir LDL-K düşürücü etki gözlenmiştir ve beklenmeyen hiçbir etki görülmemiştir. Bir etkileşim çalışmasında kolesevelamın lovastatinin biyoyararlanımı üzerine etkisi olmamıştır.

Antidiyabetik ilaçlar

Kolesevelam ve uzatılmış salımlı metformin tabletlerinin birlikte uygulanması metformin maruziyetini artırır. Uzatılmış salımlı metformin ile kolesevelamı eşzamanlı kullanan hastalarda, anti-diyabetik ilaç kullanımında olduğu gibi, klinik cevap izlenmelidir.

Kolesevelam glimepiride bağlanır ve glimepridin gastrointestinal kanaldan emilimini azaltır; ancak, glimepirid kolesevelamdan 4 saat önce alındığında etkileşim gözlenmemiştir. Bu yüzden glimepirid kolesevelamdan en az 4 saat önce uygulanmalıdır.

Kolesevelam ve glipizidin birlikte uygulanması glipizid maruziyetini azaltır. Glipizid kolesevelamdan en az 4 saat önce uygulanmalıdır.

Kolesevelam ve gliburidinin (glibenklamid olarak bilinen) birlikte uygulanması gliburidin EAA $0-\infty$ ve C_{maks} 'ında sırasıyla %32 ve %47'lik düşüş meydana getirmiştir. Kolesevelam gliburidinden 4 saat sonra uygulandığında etkileşim meydana gelmemiştir.

Kolesevelam ve repaglinidin birlikte uygulanması EAA üzerinde bir etki yapmamıştır ve repaglinidin C_{maks} 'ını %19 oranında düşürmüştür (klinik anlamlılık bilinmemektedir). Kolesevelam repaglinidenden 1 saat sonra uygulandığında etkileşim göstermemiştir.

Sağlıklı gönüllülerle kolesevelam ve pioglitazon eş zamanlı olarak uygulandığında hiçbir etkileşim gözlenmemiştir.

Ursodeoksikolik asit

Kolesevelam ağırlıklı olarak hidrofobik safra asitlerine bağlanır. Yapılan bir klinik çalışmada kolesevelam endojen (hidrofilik) ursodeoksikolik asidin fekal atılımını etkilememiştir. Buna rağmen ursodeoksikolik asit ile uygun etkileşim çalışmaları yapılmamıştır. Birlikte alınan ilacın emiliminin azalma riskini en aza indirmek için kolesevelam birlikte alınan ilaçtan en az dört saat önce veya en az dört saat sonra uygulanmalıdır. Ursodeoksikolik asit ile tedavinin klinik etkilerinin izlenmesi düşünülmelidir.

Diğer etkileşimler

Kolesevelam 1 yıla kadar süren klinik çalışmalar sırasında A, D, E veya K vitamini absorpsiyonunda klinik olarak anlamlı herhangi bir düşüşü indüklememiştir. Buna rağmen malabsorpsiyonu olan hastalar gibi K vitamini hassasiyeti olan veya yağda çözünen vitamin yetmezliği olan hastalarda tedavi yapılırken dikkat edilmelidir. Bu hastalarda A, D ve E vitamin seviyelerinin izlenmesi ve koagülasyon parametrelerinin ölçülmesi aracılığıyla K vitamini durumunun değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. Gerektiğinde vitamin takviyesi yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

COSELAM'ın eş zamanlı kullanımı, oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime neden olmaktadır. Bu nedenle birlikte kullanımının gerekli olduğu durumlarda COSELAM, oral kontraseptiflerden en az dört saat sonra alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.5.).

Gebelik dönemi

COSELAM için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/ embriyonel/fetal gelişim/ doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir. (bkz. Bölüm 5.3). Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

Kolesevelamın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirme dönemindeki kadınlardaki güvenliliği kanıtlanmamıştır. Emziren kadınlara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Kolesevelamın insan fertilitesi üzerindeki etkisine ilişkin herhangi bir veri mevcut değildir. Sıçanlarla gerçekleştirilen bir çalışmada, gruplar arasında reproduktif parametreler açısından kolesevelama atfedilebilecek bir farklılık gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kolesevelamın araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde etkisi yoktur veya ihmal edilebilir düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti

En sık meydana gelen advers reaksiyonlar gastrointestinal hastalıklar sistem organ sınıfında yer alan flatulans ve konstipasyondur.

Yaklaşık 1400 kişiyi kapsayan kontrollü klinik çalışmalarda ve ruhsatlandırma sonrası dönemde kolesevelam verilen hastalarda aşağıda verilen advers etkiler bildirilmiştir.

Sıklık kategorileri: Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$); bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Yaygın: Hipoglisemi

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Vasküler hastalıklar

Yaygın: Hipertansiyon

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın: Flatulans*, konstipasyon*

Yaygın: Kusma, diyare*, dispepsi*, karın ağrısı, anormal dışkı, mide bulantısı, abdominal distansiyon

Yaygın olmayan: Disfaji

Çok seyrek: Pankreatit

Bilinmiyor: İntestinal obstrüksiyon***

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Miyalji

Araştırmalar

Yaygın: Artmış serum trigliserid seviyeleri

Yaygın olmayan: Artmış serum transaminaz seviyeleri

*Daha fazla bilgi için lütfen aşağıdaki bölüme bakınız.

**Pazarlama sonrası deneyimden edinilen advers reaksiyonlar

Seçili advers reaksiyonların tanımı

Aynı kontrollü klinik çalışmalarda plasebo alan hastalarda flatulans ve diyare insidansı daha yüksek olmuştur. Kolesevelam alan hastalar arasında sadece konstipasyon ve dispepsi bildirim oranı plaseboyla karşılaştırıldığında daha yüksek olmuştur.

İntestinal obstrüksiyon insidansı bağırsak tıkanıklığı veya çıkarılma öyküsü olan hastalarda artmış olabilir.

Advers etkiler genellikle hafif veya orta şiddette olmuştur.

Kolesevelamın statinlerle veya ezetimib ile kombinasyonu genel olarak iyi tolere edilmiştir ve advers etkiler, statinlerin veya ezetimibin tek başlarına kullanımında bilinen güvenlilik profili ile tutarlı olmuştur.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Kolesevelam absorbe olmadığından sistemik toksisite riski düşüktür. Gastrointestinal semptomlar meydana gelebilir. Önerilen maksimum dozun (günde 4,5 g (4375 mg)) aşıldığı dozlar test edilmemiştir

Doz aşımı meydana gelmesi durumunda, başlıca potansiyel zarar gastrointestinal yolun tıkanmasıdır. Bu potansiyel tıkanıklığın lokasyonu, tıkanıklığın derecesi ve normal bağırsak motilitesinin varlığı ya da yokluğu tedaviyi belirler.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapotik grup: Safra asit bağlayıcıları

Etki Mekanizması:

Kolesevelamın etki mekanizması birçok *in vitro* ve *in vivo* çalışmada araştırılmıştır. Çalışmalar kolesevelamın insanlarda majör safra asidi olan glikokolik asit dahil safra asitlerini bağladığını göstermiştir. Kolesterol safra asitlerinin tek prekürsörüdür. Normal sindirim süresince safra asitleri bağırsağa salgılanır. Safra asitlerinin çok büyük bir kısmı daha sonra bağırsak kanalından emilir ve enterohepatik dolaşım yoluyla karaciğere geri döner.

Kolesevelam, geri emilimlerini engelleyerek bağırsakta safra asitlerine bağlanan absorbe olmayan, lipit düşürücü bir polimerdir. Safra asit bağlayıcılarının LDL-K düşürücü mekanizması daha önceden şu şekilde kanıtlanmıştır: safra asidi havuzu boşaltıldığında, kolesterolün safra asidine dönüşümünü arttıran hepatik enzim kolesterol 7- α -hidroksilaz up-regüle olur. Bu durum karaciğer hücrelerinde kolesterol gereksiniminin artmasına neden olur ve kolesterol biyosentezinden sorumlu enzim HMG-CoA redüktazın etkisinin ve transkripsiyonun artmasıyla ve de karaciğerde düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörlerinin artmasıyla sonuçlanır. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein sentezinde eş zamanlı bir artış meydana gelebilir. Bu kompensatuar etkiler, kanda LDL-K klerensinin artmasına neden olur ve serumda LDL-K seviyelerinde düşüş ile sonuçlanır.

Günde 3,8 veya 4,5 g kolesevelam alan primer hiperkolesterolemili hastalarla gerçekleştirilen 6 aylık doz yanıt çalışmasında LDL-K seviyelerinde uygulama başlangıcından sonra 2 hafta içerisinde %15-%18 oranında düşüş gözlenmiştir. Ayrıca total-K seviyelerinde %7-10 oranında düşüş gözlenirken HDL-K seviyelerinde %3 ve trigliserid seviyelerinde % 9-10 oranında artış görülmüştür. Apo B seviyeleri %12 oranında azalmıştır. Plasebo alan hastalarda LDL-K, total-K, HDL-K ve Apo B seviyelerinde değişim meydana gelmemekle birlikte trigliserit seviyeleri %5 oranında artmıştır. Kahvaltıyla birlikte tek doz, akşam yemeğiyle birlikte tek doz veya kahvaltı ve akşam yemeği ile birlikte bölünmüş 2 doz halinde kolesevelam uygulamasının değerlendirildiği bir çalışmada farklı doz uygulamalarının LDL-K seviyesini azaltmada anlamlı farklılıklar göstermediği belirtilmiştir. Bununla birlikte, gerçekleştirilen bir çalışmada kahvaltıyla birlikte tek doz olarak uygulanan kolesevelamın trigliseridleri daha fazla arttırma eğilimi gösterdiği belirtilmiştir.

Karma hiperlipidemili 129 hastanın yer aldığı 6 haftalık çalışmada, hastalar tek başına fenofibrat veya 160 mg fenofibrat+3,8 g kolesevelam almak üzere randomize edilmişlerdir. Fenofibrat+kolesevelam tedavisi alan grupta (64 hasta) LDL-K seviyelerinde %10 düşüş meydana gelirken sadece fenofibrat alan hastalarda (65 hasta) %2 oranında artış olmuştur. Ayrıca non-HDL-K, total K ve Apo B seviyelerinde de düşüş gözlenmiştir. Trigliseritlerde anlamlı olmamakla birlikte %5 oranında bir artış meydana gelmiştir. Fenofibrat ve kolesevelam kombinasyonunun miyopati ve hepatotoksisite riski üzerindeki etkileri bilinmemektedir.

487 hastayla gerçekleştirilen çok merkezli, randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü çalışmalar 2,3-3,8 g kolesevelam ve statinin (atorvastatin, lovastatin veya simvastatin) eş zamanlı uygulanmasıyla LDL-K seviyelerinde %8-16 oranında ek düşüş meydana geldiğini göstermiştir.

Tek başına 10 mg ezetimib tedavisine karşı 3,8 g kolesevelam + 10 mg ezetimib kombinasyon tedavisinin LDL-K seviyeleri üzerine etkisi çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü, paralel grup çalışmasında primer hiperkolesterolemisi olan 86 hastayla 6 haftalık tedavi periyodu boyunca değerlendirilmiştir. Ezetimib (10 mg/gün) ve kolesevelam (3,8 g/gün) kombinasyonu statin yokluğunda belirgin bir kombine bir etki ile LDL-K seviyelerini %32 oranında düşürmüştür ve ezetimib monoterapisine kıyasla kolesevelam ile kombine tedavisi %11'lik ek LDL-K düşürücü etki sağlamıştır.

Tolere edilebilen maksimum statin ve ezetimib tedavisine 3,8 g kolesevelam eklenmesinin etkililiği çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada ailesel hiperkolesterolemisi olan 86 hastada değerlendirilmiştir. Toplamda hastaların %85'inin atorvastatin (%50'si 80 mg dozunu almış olan) veya rosuvastatin (%72'si 40 mg dozunu almış olan) tedavisi görmekte olduğu belirtilmiştir. Kolesevelam LDL-K seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde %11'lik düşüş sağlamıştır ve 6 ve 12. haftalardaki %11'lik düşüşe karşı plasebo grubunda %7'lik ve %1'lik artış görülmüştür (ortalama başlangıç seviyeleri 3,75 mmol/L ve 3,86 mmol/L). Kolesevelam grubundaki trigliserit seviyeleri 6 ve 12. haftalarda görülen %19'luk ve %13'lük artışa karşı plasebo grubunda %6 ve %13'lük bir artış gözlenmiştir fakat bu artışların anlamlı ölçüde farklı olmadığı açıklanmıştır. HDL-kolesterol ve hsCRP seviyeleri de 12. haftada plasebo ile kıyaslandığında anlamlı ölçüde farklı olmamıştır.

Pediyatrik bir popülasyonda 1,9 veya 3,8 g/gün kolesevelamın güvenliliği ve etkililiği 8 haftalık çok merkezli, randomize, çift kör, plasebo kontrollü çalışmada heterozigot ailesel hiperkolesterolemisi olan ve sabit dozlarda statin tedavisinde olan (47 hasta, %24) veya lipid düşürücü tedavi tecrübesi olmayan (147 hasta, %76) 10-17 yaşlarında 194 erkek ve menarş sonrası kızlarda değerlendirilmiştir. Plasebo grubundaki %3'lük artışa karşı 3,8 g/gün kolesevelam ile %11'lik ve 1,9 g/gün kolesevelam ile %4 oranında istatistiksel olarak anlamlı bir artış ile sonuçlanmıştır. Statin tedavisi görmemiş olan monoterapi tedavisindeki hastalarda plasebo grubundaki %1'lik düşüşe karşı 3,8 g/gün kolesevelam istatistiksel olarak anlamlı %12'lik ve 1,9 g/gün kolesevelam %7'lik LDL kolesterol düşüşü ile sonuçlanmıştır. Kolesevelamın, büyüme, cinsel olgunlaşma, yağda çözünen vitamin seviyeleri veya pıhtılaşma faktörü üzerine anlamlı ölçüde bir etkisi olmamıştır ve advers reaksiyon profili plasebo ile karşılaştırılabilir bulunmuştur.

Kolesevelam klinik çalışmalarda diğer safra asit bağlayıcıları ile direkt olarak karşılaştırılmamıştır.

Şimdiye kadar kolesevelamın kombine veya monoterapisinin kardiyovasküler morbidite ve mortaliteye herhangi bir etkisinin olup olmadığını direkt olarak gösteren bir çalışma yapılmamıştır.

Kolesevelam monoterapi olarak ve metformin, pioglitazon, sülfonilüreler ve insülin ile kombinasyon halinde diyabet tedavisinde çalışılmıştır.

Kolesevelam monoterapisinin diyabet tedavisindeki etkililiği; diyabet tedavisi görmeyen veya çalışma başlangıcından 3 ay öncesine kadar antihiperглиsemik ilaç almamış 357 hastanın (176:181, kolesevelam:plasebo) dahil edildiği randomize, çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Günde 3,8 g kolesevelam tedavisi A1C değerlerinde plaseboya kıyasla % 0,27'lik istatistiksel olarak anlamlı bir düşüş sağlamıştır.

3,8 g/gün kolesevelamın tip 2 diyabetes mellitus tedavisindeki etkinliği, başlangıç A1C değerleri % 7,5-9,5 olan, toplam 1691 hastayı içeren 5 çift kör, plasebo kontrollü ek tedavi çalışmasında değerlendirilmiştir. Hastaların önceden var olan, stabil anti-diyabetik rejimleri kaydedilmiş ve muhafaza edilmiştir. Başlangıçta statin kullanımı, kolesevelam ile tedavi edilen hastaların % 41'inde, plasebo ile tedavi edilen hastaların ise % 48'inde bildirilmiştir.

Kombinasyon tedavisi çalışılan (metformin, sülfonilüre ve insülin ile) üç ilave çalışmanın hepsinde, plasebo ile karşılaştırıldığında kolesevelam tedavisi ile A1C değerinde %0,5'lik bir azalma sağlanmıştır. Kolesevelamın metformin, sulfonilüre ile kombinasyonunu veya insülin monoterapisini veya bu ilaçların diğer antidiyabetik ilaçlar ile kombinasyonunu alan hastalarda A1C değerinde benzer plasebo-düzeltilmiş azalma olmuştur. Pioglitazon çalışmasında, kolesevelam tedavisi A1C değerinde plaseboya kıyasla %0,32'lik anlamlı bir azalma sağlamıştır. Metformin, pioglitazon ve sülfonilüre çalışmalarında, plasebo ile karşılaştırıldığında kolesevelam tedavisi ile açlık plazma glukoz değerinde en az 14 mg/dL'lik istatistiksel olarak belirgin azalmalar sağlanmıştır.

Ortalama başlangıç LDL-K değeri metformin çalışmasında (32-214 mg/dl aralığında) 104 mg/dL, pioglitazon çalışmasında 107 mg/dL (48-263 mg/dL aralığında) sülfonilüre çalışmasında (41-264 mg/dl aralığında) 106 mg/dL ve insülin çalışmasında (35-204 mg/dL aralığında) 102 mg/dL'dir. Bu çalışmalarda, kolesevelam tedavisi LDL-K seviyesinde %12 ila %16 arasında bir azalma ile ilişkilendirilmiştir. LDL-K seviyelerindeki düşüş yüzdesi primer hiperlipidemili hastalarda gözlenen ile aynı miktardadır. Kolesevelam tedavisi insülin, sülfonilüre ve pioglitazon kullanan hastalarda yapılan çalışmada TG seviyesinde anlamlı bir artışla ilişkilendirilmiş; ancak, metformin uygulanan hastalarda gözlenmemiştir. Bu artışların klinik olarak anlamı bilinmemektedir.

Bu çalışmaların hiçbirinde plasebo ile karşılaştırıldığında kolesevelam tedavisi ile vücut ağırlığı başlangıçtan belirgin derecede yükselmemiştir.

Metformin ile İlave Kombinasyon Tedavisi: Halihazırda tek başına metformin (N=159) veya diğer oral ilaçlar ile kombinasyon halinde metformin (N=157) kullanan 316 hastanın dahil olduğu 26 haftalık çalışmada, mevcut antidiyabetik tedaviye 3,8 g/gün kolesevelam veya plasebo eklenmiştir. Bu hastaların toplam %60'ı ≥ 1.500 mg/gün metformin almaktadır. Kolesevelam metformin ile kombinasyon halinde, A1C ve APG (açlık plazma glukozu) değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı plasebo-düzeltilmiş azalmalar sağlamıştır. Kolesevelam ayrıca TK, LDL-K, Apo B ve non-HDL-K'yi azaltmıştır. Plasebo ile karşılaştırıldığında, kolesevelam kullanımı ile serum LDL-K seviyelerindeki ortalama yüzde değişim statin kullananlar ve statin kullanmayanlar arasında -%16'dır. Kolesevelam kullanımı ile serum trigliserid düzeylerindeki

medyan yüzdelik değişim, plasebo ile karşılaştırıldığında, statin kullananlar arasında % -2 ve statin kullanmayanlar arasında % 10'dur. Vücut ağırlığındaki ortalama değişim kolesevelam ile -0,5 kg, plasebo ile -0,3 kg'dır.

Pioglitazon ile İlave Kombinasyon Tedavisi: Halihazırda tek başına pioglitazon (N=51) veya diğer oral ilaçlar ile kombinasyon halinde pioglitazon (N=511) kullanan 562 hastanın dahil olduğu 24 haftalık çalışmada mevcut antidiyabetik tedaviye 3,8 g/gün kolesevelam veya plasebo eklenmiştir. Bu hastaların çoğunluğu metformin ile ikili tedavi (N=298) veya metformin ve bir sülfonilüre ile birlikte l tedavi (N=139) almaktadır. Pioglitazon temelli tedaviyle kombine Şekilde verilen kolesevelam A1C ve APG değerlerinde plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşüşler sağlamıştır. Kolesevelam ayrıca TK, LDL-K, Apo B ve non-HDL-K değerlerini azaltmış ancak serum TG değerlerini artırmıştır. Vücut ağırlığındaki ortalama değişim kolesevelam ile 0,8 kg; plasebo ile 0,4 kg olmuştur.

Sülfonilüre ile İlave Kombinasyon Tedavisi: Halihazırda tek başına sülfonilüre (N=156) veya diğer oral ilaçlar ile kombinasyon halinde sülfonilüre (N=304) kullanan 460 hastanın dahil olduğu 26 haftalık çalışmada mevcut antidiyabetik tedaviye 3,8 g/gün kolesevelam veya plasebo eklenmiştir. Bu hastaların %72'si sülfonilüre tedavisinin maksimum dozlarının en az yarısını almaktadır. Sülfonilüre ile kombine Şekilde verilen kolesevelam, A1C ve FPG değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı plasebo-düzeltilmiş azalmalar ile sonuçlanmıştır. Kolesevelam ayrıca TK, LDL-K, Apo B ve non-HDL-K değerlerini azaltmış, fakat serum TG değerlerini yükseltmiştir. Kolesevelamın sülfonilüre ile ilave kombinasyon tedavisi plasebo ile karşılaştırıldığında, kolesevelam kullanımı ile serum LDL-K seviyelerindeki ortalama yüzde değişim statin kullananlar arasında -%18 ve statin kullanmayanlar arasında -%15 olmuştur. Kolesevelam tedavisi ile serum trigliserid düzeylerinde gözlenen medyan değişim yüzdesi, plasebo ile karşılaştırıldığında, statin kullananlarda % 29 ve statin kullanmayanlarda % 9 olmuştur. Vücut ağırlığındaki ortalama değişim ise kolesevelam ile 0 kg, plasebo ile -0,4 kg olmuştur.

İnsülin ile İlave Kombinasyon Tedavisi: Halihazırda tek başına insülin (N=116) veya diğer oral ilaçlar ile kombinasyon halinde insülin (N=171) kullanan 287 hastanın dahil olduğu 16 haftalık çalışmada mevcut antidiyabetik tedaviye 3,8 g/gün kolesevelam veya plasebo eklenmiştir. Hastaların başlangıçtaki insülin dozları kolesevelam grubunda 70, plasebo grubunda ise 65 ünite olmuştur. İnsülin ile birlikte uygulanan kolesevelam A1C seviyelerinde istatistiksel olarak anlamlı lde plasebo-düzeltilmiş azalma sağlamıştır. Kolesevelam ayrıca LDL-K ve Apo B seviyelerini düşürmüş ancak serum TG seviyelerini yükseltmiştir. Plaseboya karşı kolesevelam kullanan hastalardaki serum LDL-K seviyelerindeki ortalama değişim yüzdesi statin kullananlar ve kullanmayanlarda -%13 olmuştur. Plaseboya karşı kolesevelam kullanan hastalardaki serum TG seviyelerindeki ortalama artış yüzdesi statin kullananlarda %24 ve kullanmayanlarda ise %17 olmuştur. Vücut ağırlığındaki ortalama değişim kolesevelam ile 0,6 kg; plasebo ile 0,2 kg olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Kolesevelam hidroklorür hidrofilik, suda çözünmeyen ve sindirim enzimleri ile hidrolize olmayan bir polimerdir . Kolesevelam gastrointestinal yoldan absorbe olmaz.

Dağılım:

Kolesevelam absorbe olmadığından dağılımı gastrointestinal kanal ile sınırlıdır.

Biyotransformasyon:

Kolesevelam hidroklorür sistemik olarak metabolize olmaz ve sitokrom P450 gibi sistemik ilaç metabolize edici enzimler ile etkileşime girmez.

Eliminasyon:

16 sağlıklı gönüllüye uygulanan tek bir ¹⁴C radyoaktif işaretli kolesevelam hidroklorürün ortalama olarak % 0,05'i idrarda atılmaktadır.

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

Veri mevcut değildir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Klinik olmayan çalışmalardaki etkiler klinik kullanım ile az ilişkili olan, insanlar için önerilen maksimum maruziyetin aşıldığı dozlarda gözlenmiştir.

Karsinogenez

CD-1 farelerine besinlerle oral yoldan 3 g/kg/gün (Bu doz mg/kg vücut ağırlığına dayanarak insanlar için önerilen maksimum günlük dozun [4,5 g/gün] yaklaşık 50 katıdır) kolesevelam hidroklorür uygulanan 104 haftalık karsinojenite çalışması yapılmıştır. Erkek veya dişi farelerde ilaç tarafından indüklenen anlamlı tümör bulgularına rastlanmamıştır. Harlan Sprague-Dawley sıçanlarında kolesevelam hidroklorür ile gerçekleştirilen 104-haftalık karsinojenite çalışmasında >1,2 g/kg/gün dozlarda erkek sıçanlarda pankreatik asinar hücre adenomları insidansında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlenmiştir (Bu doz mg/kg vücut ağırlığına dayanarak insanlar için önerilen maksimum günlük dozun [4,5 g/gün] yaklaşık 20 katıdır). Dişi sıçanlarda 2,4 g/kg/gün kolesevelam dozlarında tiroit C-hücre adenomlarında istatistiksel olarak artış meydana gelmiştir (Bu doz mg/kg vücut ağırlığına dayanarak insanlar için önerilen maksimum günlük dozun [4,5 g/gün] yaklaşık 40 katıdır).

Mutagenез

Kolesevelam hidroklorür ve ilaçta mevcut olan 4 degradant Ames testinde ve memeli kromozomal aberasyon testinde mutajenite açısından değerlendirilmiştir. 4 degradant ve ana bileşiğin ekstraktı sıçan karaciğer ile metabolik aktivasyonlu veya aktivasyonsuz *S. typhimurium* ve *E.coli* ile gerçekleştirilen *in vitro* bakteriyel mutagenез testinde genetik toksisite göstermemiştir. Ana bileşiğin ekstraktı, Çin hamster ovaryum hücrelerinde kromozom aberasyon deneyi için metabolik aktivasyon varlığında pozitif, yokluğunda ise negatif sonuçlanmıştır. 4

degradantın ikisi için desilamin HCl ve aminoheksiltrimetil amonyum klorür HCl Çin hamster ovaryum hücreleri kromozomal aberasyon testi sonuçları metabolik aktivasyon yokluğunda belirsiz, varlığında ise negatif olmuştur. Diğer iki degradant didesilamimin HCl ve 6-desilaminoheksiltrimetil amonyum klorür HCl metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda negatif olmuştur.

Fertilitenin bozulması

Sıçanlarda 3 g/kg/gün'e kadar olan dozlarda kolesevelam fertilitiyi bozmamıştır (Bu doz mg/kg vücut ağırlığına dayanarak insanlar için önerilen maksimum günlük dozun [4,5 g/gün] yaklaşık 50 katıdır).

Reprodüktif toksikoloji çalışmaları

3 g/kg/gün kolesevelam dozlarına kadar sıçanlarda ve 1 g/kg/gün kolesevelam dozlarına kadar dozlarda tavşanlarda hayvan çalışmaları gerçekleştirilmiştir (Bu doz mg/kg vücut ağırlığına dayanarak insanlar için önerilen maksimum günlük dozun [4,5 g/gün] sırasıyla yaklaşık 50 ve 17 katıdır). Kolesevelam hidroklorür dozlarından dolayı fetüse herhangi bir zarar olduğuna dair bir kanıt rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik Asit
HPMC E15
Simetikon Emülsiyon
Ksantan Zamk
Limon Aroması
Portakal Aroması
Aspartam (E 951)

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değil.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında ve kuru yerde saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30, 60 ve 90 şaşe strip (PE/ALU/PET Kuşe Folyo) ambalaj içinde ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber ambalajlanır.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller "Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği" ve "Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Neutec İlaç San. Tic. A.Ş

Esenler / İSTANBUL

Tel : 0850 201 23 23

Faks : 0212 481 61 11

e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI

251/29

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 24.05.2013

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ