KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI
SEVEXİR® 625 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM
Etkin madde:
Kolesevelam hidroklorür 625 mg

Yardımcı maddeler:
Laktoz anhidrus DC 214 mg

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM
Film kaplı tablet
Beyaz, oblong, bikonveks film kaplı tabletler.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER
4.1. Terapötik endikasyonlar
SEVEXİR,

- Statin tedavisini tolere edemeyen veya statin tedavisinin uygun olmadığı düşünülen primer hiperkolesterolemili yetişkin hastalarda yükselmiş LDL-K (düşük yoğunluklu lipoprotein) ve total kolesterolün düşürülmesinde diyete 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 diyete 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 diabetes mellituslu erişkinlerde glisemik kontrolün iyileştirilmesi için diyet ve egzersize yardımcı olarak kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli
Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:
Monoterapi
SEVEXİR'in önerilen başlangıç dozu öğünlerle birlikte alınan günde iki kez 3 tablet veya günde bir kez 6 tablettir. Maksimum olarak önerilen doz günde 7 tablettir.

Tedavi sırasında kolesterol düşürücü diyete 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 SEVEXİR eşzamanlı uygulanacak ilaçtan en az dört saat önce veya dört saat sonra uygulanmalıdır.

Kombinasyon tedavisi
Bir statinle veya statin ile birlikte ezetimible kombinasyonunda SEVEXİR'in önerilen dozu günde 4-6 tablettir. Önerilen maksimum doz öğünlerle birlikte alınan günde iki kez 3 tablet veya günde bir kez 6 tablettir.

Klinik çalışmalar kolesevelamın statinlerle veya ezetimible eş zamanlı olarak ya da ayrı ayrı uygulanabileceğini göstermiştir.

Uygulama şekli:
SEVEXİR oral yolla alınmalı ve sıvı yardımıyla bütün olarak yutulmalıdır. SEVEXİR'in yemeklerle ile birlikte alınması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:
Böbrek yetmezliği:
Böbrek yetmezliği olan hastalarda SEVEXİR kullanımına yönelik özel bir önlem veya doz ayarlaması önerilmemektedir.

Karaciğer yetmezliği:
Karaciğer yetmezliği olan hastalarda SEVEXİR 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.

Geriyatrik popülasyon:
Yaşlılarda herhangi bir doz ayarlamasına gerek yoktur.

4.3. Kontrendikasyonlar
SEVEXİR,

- Kolesevelam, Fredrickson Tip I, III, IV ve V dislipidemilerde çalışılmamıştır.
- Kolesevelama veya SEVEXİR'in 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

SEVEXİR 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. Kolesevelam, tip 1 diyabet tedavisinde veya diyabetik ketoasidoz tedavisinde kullanılmamalıdır. Tip 2 diyabet hastalarında kolesevelam tek başına veya piyoglitazon, sülfonilüre ve insülin ile birlikte kullanıldığında trigliserit (TG) miktarında artış gözlemlenmiştir. Dipeptidil peptidaz 4 inhibitörü ile kombinasyon halinde kullanımı tip 2 diyabette çalışılmamıştır.

Siklosporin tedavisi alan ve SEVEXİR 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). SEVEXİR tedavisi almakta olan ve siklosporine başlayan hastalar normal olarak gözlenen siklosporin kan konsantrasyon değerlerine ve normal doz ayarına sahip olmalıdırlar. Siklosporin tedavisi almakta olan ve SEVEXİR 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 uygun olarak ayarlanmalıdır.

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 güvenirlik ve etkinlik bu hastalar için belirlenmemiştir.

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

Kolesevelam mevcut olan konstipasyonu indükleyebilir veya kötüleştirebilir. Konstipasyon riski özellikle koroner kalp rahatsızlığı ve angina pektorisi olan hastalarda göz önünde bulundurulmalıdır.

SEVEXİR gibi safra asidi bağlayıcı ilaçlar K vitami emilimini azalttığından varfarinin antikoagülan etkisini etkiler. Varfarin veya benzeri ilaçlar alan hastalarda antikoagülan tedavisi yakından izlenmelidir (Bkz. Bölüm 4.5).

SEVEXİR oral kontraseptiflerle eş zamanlı olarak uygulandığında oral kontraseptiflerin biyoyararlanımını etkileyebilir. Herhangi bir etkileşim riskini en aza indirmek için SEVEXİR'in 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.

SEVEXİR laktoz içermektedir. Nadir kalıtımsal galaktoz intoleransı, Lapp laktoz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorbsiyon problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

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, SEVEXİR eş zamanlı ilaç uygulamasından en az 4 saat önce veya en az 4 saat sonra uygulanmalıdır. SEVEXİR ile eş zamanlı alınacak ilaçların bölünmüş dozlar halinde uygulanması gerekiyorsa ihtiyaç duyulan kolesevelam dozunun günde bir kere alınabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.
Kan seviyelerindeki değişikliklerin etkililik ve güvenlilikleri üzerine klinik açıdan önemli etkilerinin olabileceği tıbbı ürünler uygulanırken, serum seviyelerinin veya etkilerinin izlenmesi hekimler tarafından 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 azaltmaktadır. 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 antikoagülan 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 levotroksinin 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 EAA'sını, etinilestradiolün ise EAA ve C_{maks} değerleri düşmüştür. Bu etkileşim kolesevelam oral kontraseptiften 1 saat sonra uygulandığında da gözlenmiştir. Bununla birlikte kolesevelam oral kontraseptiften 4 saat sonra uygulandığında 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 indirgemek 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 kolesterol düşürücü etki gözlemlenmiştir 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 arttırır. Uzatılmış salımlı metformin ile kolesevelamı eşzamanlı kullanan hastalarda, anti-diyabetik ilaç kullanımında olduğu gibi, klinik cevap izlenmelidir.

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 gliburidden 4 saat sonra uygulandığında etkileşim meydana gelmemiştir.

Kolesevelam glimepiride bağlanır ve glimepridin gastrointestinal kanaldan emilimini azaltır; ancak, glimepirid kolsevelamdan 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 repaglinidin birlikte uygulanması EAA üzerinde bir etki yapmamıştır ve repaglinidin C_{maks}'ını %19 oranında düşürmüştür (klinik anlamlılık bilinmemektedir). Kolesevelam repaglinidden 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 indirgemek 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 yılı aşkın klinik çalışmalar sırasında A, D, E veya K vitamini absorbsiyonunda klinik olarak anlamlı herhangi bir düşüşü indüklememiştir. Buna rağmen malabsorbsiyonu 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)
SEVEXİR'in eş zamanlı kullanımı, oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime neden olmaktadır. Bu nedenle birlikte kullanımının gerekli olduğu durumlarda SEVEXİR, oral kontraseptiflerden en az dört saat önce alınmalıdır (bkz. Bölüm 4.5.).

Gebelik dönemi
SEVEXİR 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. Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi
Kolesevelamın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirme dönemindeki kadınlardaki güvenirliği 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 reprodüktif parametreler açısından kolesevelama atfedilebilecek bir farklılık gözlenmemiştir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler
Kolesevelam, araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemez ya da etkisi önemsenmeyecek 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 kolesevelam verilen hastalarda aşağıda verilen advers etkiler bildirilmiştir.

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

Sinir sistemi hastalıkları
Yaygın: Baş ağrısı

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 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

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 şiddete olmuştur.
Kolesevelamın statinlerle veya ezetimib ile kombinasyonu genel olarak iyi tolere edilmiştir ve advers etkiler statinlerin veya ezetimibin tek başlarına kullanımındaki bilinen güvenirlik 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 (TÜFAM)'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 (7 tablet)) 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
ATC kodu: C10AC04

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-Co'nın 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 kompansatuar 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'da %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.

Kolesevelam (3,8 g)- ezetimib (10 mg) kombine tedavisine karşı tek başına 10 mg ezetimib tedavisinin LDL kolesterol 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 kolesterolü %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 etkinliği 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 kolesterolde istatistiksel olarak anlamlı ölçüde %11'lik düşüş ile sonuçlanmıştır 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 popülasyon
Pediyatrik bir popülasyonda 1,9 veya 3,8 g/gün kolesevelamın güvenliliği ve etkinliği 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) 194 erkek ve 10-17 yaşlarında 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 istatiksel olarak anlamlı bir artış ile sonuçlanmıştır. Statin tedavisi görmemiş olan monoterapi tedavisindeki hastalarda plasebo grubundaki %1'lik düşüşe karşı 3,8 g/gün kolesevelam istatiksel olarak anlamlı %12'lik ve 1,9 g/gün kolesevelam %7'lik LDL kolesterol düşüşü ile sonuçlanmıştır. Büyüme, cinsel olgunlaşma, yağda çözünen vitamin seviyeleri veya pıhtılaşma faktörü üzerine anlamlı ölçüde bir etkisi olmamıştır ve yan etkilerin plasebo ile kıyaslanabilir olduğu belirtilmiştir.

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.

Tip 2 Diabetes Mellitus Etki Mekanizması: Kolesevelamın glisemik kontrolü iyileştirdiği mekanizma bilinmemektedir. Diyabet klinik çalışmalarında, hemoglobin A1C'deki bir azalmayla yansıtılan kolesevelama verilen terapötik bir yanıt, ilk olarak 4-6 haftalık tedaviden sonra not edilmiştir ve 12-18 haftalık tedaviden sonra maksimum veya maksimuma yakın etkiye ulaşmıştır.

Kolesevelam monoterapi ve metformin, pioglitazon, sülfonilüreler ve insülin ile kombinasyon halinde çalışılmıştır. Bu çalışmalarda kolesevelam ve plasebo, öğle ve akşam yemeklerinde günde iki kez 3 tablet veya sadece akşam yemeği için 6 tablet olarak uygulanmıştır.

Monoterapi: Kolesevelam 3,8 g/gün'ün anti-diyabet monoterapi olarak etkinliği, hiçbir zaman tedavi almamış veya çalışmanın başlamasından önceki 3 ay içinde antihiperglisemik tedavi almamış T2DM'li 357 hastayı (176 kolesevelam ve 181 plasebo) içeren randomize çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Bazal statin kullanımı kolesevelam ile tedavi edilen hastaların %13'ünde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %16'sında rapor edilmiştir.
Kolesevelam, A1C'de plaseboya kıyasla %0,27'lik istatistiksel olarak anlamlı bir azalmayla sonuçlandı.
Monoterapi denemesinde ortalama başlangıç LDL-K 121 mg/dL idi. Kolesevelam tedavisi, LDL-K'de plasebo ile düzeltilmiş %11'lik bir azalmayla sonuçlanmıştır. Kolesevelam tedavisi ayrıca serum TK, ApoB ve HDL-K olmayanları da azaltmıştır. Vücut ağırlığındaki ortalama değişiklik, kolesevelam için -0,6 kg ve plasebo tedavi grupları için -0,7 kg olmuştur.

İlave Kombinasyon Tedavisi: Kolesevelam 3,8 g/gün'ün tip 2 diabetes mellituslu hastalarda etkinliği, bazal A1C 7,5-9,5 olan toplam 1691 hastayı içeren 5 çift kör, plasebo kontrollü ilave tedavi denemesinde değerlendirilmiştir. Hastalar kaydedilmiş ve önceden var olan, stabil, arka plandaki anti-diyabetik rejimleri sürdürülmüştür. Bazal statin kullanımı kolesevelam ile tedavi edilen hastaların %41'inde ve plasebo ile tedavi edilen hastaların %48'inde bildirilmiştir.

3 ilave kombinasyon terapisi denemesinde (metformin, sülfonilüre ve insülin), kolesevelam ile tedavi, A1C'de plaseboya kıyasla %0,5'lik istatistiksel olarak anlamlı bir azalmayla sonuçlanmıştır. Metformin, sülfonilüre veya insülin monoterapisi veya bu tedavilerin diğer anti-diyabetik maddelerle kombinasyonları ile kombinasyon halinde kolesevelam alan hastalarda A1C'deki benzer plasebo ile elde edilmiş düşüşler meydana gelmiştir. Pioglitazon çalışmasında, kolesevelam ile tedavi, A1C'de plaseboya kıyasla %0,32'lik istatistiksel olarak anlamlı bir azalmayla sonuçlanmıştır. Metformin, pioglitazon ve sülfonilüre denemelerinde kolesevelam ile muamele, açlık plazma glukozunda (APG), plaseboya kıyasla en az 14 mg/dL'lik istatistiksel olarak anlamlı düşüşlere neden olmuştur.

Kolesevelam, A1C üzerinde yaş, cinsiyet, ırk, vücut kitle indeksi ve bazal A1C alt grupları arasında tutarlı etkilere sahip olmuştur. Kolesevelamın A1C üzerindeki etkileri iki doz rejiminde de benzer olmuştur (3 öğlen ve akşam yemeğiyle 3 tablet veya sadece akşam yemeğiyle 6 tablet).

Ortalama bazal LDL-K, metformin çalışmasında 104 mg/dL (aralık 32-214 mg/dL), pioglitazon çalışmasında 107 mg/dL (aralık 48-263 mg/dL), sülfonilüre çalışmasında 106 mg/dL (aralık 41-264 mg/dL), insülin çalışmasında 102 mg/dL (aralık 35-204 mg/dL) olmuştur. Bu çalışmalarda, kolesevelam tedavisi, LDL-K seviyelerinde %12 ila %16 azalma ile ilişkilendirilmiştir. LDL-K'deki azalma yüzdesi, primer hiperlipidemili hastalarda gözlenenlere benzer büyüklükte olmuştur.

Kolesevelam tedavisi, insülin hastalarında, sulfonilüre hastalarında ve pioglitazon hastalarında yapılan çalışmalarda TG düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlı artışlarla ilişkili olmuştur, ancak metformin hastalarında olmamıştır. Bu artışların klinik önemi bilinmemektedir. TG ve HDL-K olmayan seviyeleri içeren lipid parametrelerinin periyodik olarak izlenmesi önerilir. İlave kombinasyon diyabet çalışmalarının hiçbirinde, vücut ağırlığı, kolesevelam tedavisi ile başlangıçtan itibaren plaseboya kıyasla anlamlı şekilde artmamıştır.

Metformin ile Ek Kombinasyon Tedavisi: Yalnızca metformin ile (N= 159) veya metforminin diğer oral ajanlarla kombinasyonu ile (N= 157) tedavi görmekte olan 316 hastanın katıldığı 26 haftalık bir çalışmada kolesevelam 3,8 g/gün veya plasebo var olan antidiyabetik tedaviye eklenmiştir. Bu hastaların %60'ı ≥1500 mg/gün metformin almıştır. Metformin ile kombinasyon halinde kolesevelam, A1C ve APG'de istatistiksel olarak anlamlı plasebo-düzeltilmiş düşüşlere neden olmuştur. Kolesevelam ayrıca TK, LDL-C, Apo B ve HDL-K olmayanları da düşürmüştür. Kolesevelam ile serum LDL-K düzeylerinde plaseboya göre ortalama yüzde değişim statin kullanıcıları ve statin kullanmayanlar arasında -%16 olmuştur; kolesevelam ile serum TG düzeylerinde plaseboya göre ortalama yüzde değişim statin kullanıcıları arasında %2 ve statin kullanmayanlar arasında %10 olmuştur. Vücut ağırlığındaki ortalama değişim kolesevelam için -0,5 kg ve plasebo için -0,3 kg olmuştur.

Pioglitazon ile İlave Kombinasyon Tedavisi: Kolesevelam 3,8 g/gün veya plasebo, daha önce sadece pioglitazon (N= 51) veya diğer oral ajanlarla kombinasyon halinde pioglitazon ile tedavi gören (N= 511) 562 hastanın bir çalışmasında var olan anti-diyabetik tedaviye ilave edilmiştir. Bunların çoğu, metformin (N= 298) ile ikili terapi ya da metformin ve bir sülfonilüre (N= 139) ile üçlü terapi almıştır. Pioglitazon bazlı terapi ile kombinasyon halinde kolesevelam, A1C ve APG'de plaseboya kıyasla istatistiksel olarak anlamlı azalmalara neden olmuştur. Kolesevelam ayrıca TK, LDL-K, Apo B ve HDL-C olmayanları da düşürmüştür, ancak serum TG'yi arttırmıştır. Vücut ağırlığındaki ortalama değişim kolesevelam için 0,8 kg, plasebo için 0,4 kg olmuştur.

Sülfonilüre ile İlave Kombinasyon Tedavisi: Kolesevelam 3,8 g/gün veya plasebo, önceden sadece sülfonilüre (N= 156) veya başka oral ajanlarla kombinasyon halinde sülfonilüre ile tedavi edilen (N= 304) 460 hastanın 26 haftalık bir çalışmasında var olan diyabet önleyici tedaviye ilave edilmiştir. Bu hastaların %72'si en az yarım doz maksimum sülfonilüre tedavisi alıyordu. Bir sülfonilüre ile kombinasyon halinde, kolesevelam, A1C ve APG'de istatistiksel olarak anlamlı plasebo düzeltilmiş azalmalar ile sonuçlanmıştır. Kolesevelam ayrıca TK, LDL-K, Apo B ve HDL-K olmayanları da düşürmüştür, fakat serum TG'yi arttırmıştır. Kolesevelam ile serum LDL-K düzeylerinde plaseboya göre ortalama yüzde değişim statin kullanıcıları arasında -%18, statin kullanıcısı olmayanlar arasında -%15; kolesevelam serum TG'de plaseboya göre medyan yüzde artış statin kullananlar arasında %29 ve statin kullanmayanlar arasında %9 olmuştur. Vücut ağırlığındaki ortalama değişim kolesevelam için 0,0 kg ve plasebo için -0,4 kg olmuştur.

İnsülin ile İlave Kombinasyon Tedavisi: Kolesevelam 3,8 g/gün veya plasebo, sadece insülin ile tedavi edilen 287 hastanın 16 haftalık bir çalışmasında var olan anti-diyabetik tedaviye insülin tek başına (N= 116) veya oral ajanlarla kombinasyon halinde insülin (N= 171) ilave edilmiştir. Başlangıçta, medyan günlük insülin dozu, kolesevelam grubunda 70 ünite ve plasebo grubunda 65 ünite olmuştur. İnsülin ile kombinasyon halinde, kolesevelam A1C'de istatistiksel olarak anlamlı plasebo-düzeltilmiş bir azalmayla sonuçlanmıştır. Kolesevelam ayrıca LDL-K ve Apo B'yi düşürmüş, fakat serum TG'yi arttırmıştır. Kolesevelam ile serum LDL-K düzeylerinde plaseboya göre ortalama yüzde değişim statin kullanıcıları ve statin kullanmayanlar arasında -%13 olmuştur; kolesevelam ile serum TG düzeylerinde plaseboya göre medyan yüzde artış statin kullananlar arasında %24 ve statin kullanmayanlar arasında %17 olmuştur. Vücut ağırlığındaki ortalama değişim kolesevelam için 0,6 kg ve plasebo için 0,2 kg olmuştur.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

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

Dağılım:

Kolesevelam absorbe olmadığında gastrointestinal yoldan dağılımı 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 ^{14}C radyoaktif işaretli kolesevelam hidrokloridin 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).

Mutagenez

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 mutagenez 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 aminohekziltrimetil 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-desilaminohekziltrimetil amonyum klorür HCl metabolik aktivasyon varlığında ve yokluğunda negatif olmuştur.

Fertilitenin bozulması

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

Hayvan toksikolojisi

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 kanıta rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz Anhidrus DC (inek sütü kaynaklı)
Magnezyum Stearat
Kolloidal Silikon Dioksit
Opadry Clear 20A19286 [içeriği: hidroksipropil selüloz ve hipromelloz]

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü
24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler
25 ºC altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği
30, 60, 90 ve 180 film kaplı tablet Alu/Alu folyo blister 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 Atıklarının Kontrolü Yönetmeliği"ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ
Neutec İlaç San. Tic. A.Ş
Esenler / İSTANBUL
Telefon : 0850 201 23 23
Faks : 0212 481 61 11
e-mail : bilgi@neutec.com.tr

8. RUHSAT NUMARASI
251/28

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ
İlk ruhsat tarihi: 24.05.2013
Ruhsat yenileme tarihi: 16.03.2021

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ