

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

KOVEL 625 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film kaplı tablet 625,00 mg kolesevelam hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet

Beyaz-beyazımsı renkli, oblong film kaplı tablet

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

KOVEL,

- 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.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Monoterapi

KOVEL'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 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 KOVEL eşzamanlı uygulanacak ilaçtan en az dört saat önce veya dört saat sonra uygulanmalıdır.

Kombinasyon tedavisi

Bir statinle veya statin ile birlikte ezetimible kombinasyonunda KOVEL'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:

KOVEL oral yolla alınmalı ve sıvı yardımıyla bütün olarak yutulmalıdır. KOVEL'in yemeklerle birlikte alınması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

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

Karaciğer yetmezliği:

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

Pediyatrik popülasyon:

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

KOVEL,

- Kolesevelam'a veya KOVEL'in içeriğindeki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Bağırsak veya biliyer obstrüksiyon durumlarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

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

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

Kolesevelam siklosporinin biyoyararlanımını düşürmektedir (bakınız 4.5). Kolesevelam 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 kolesevelam 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 güvenilirlik 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 güvenilirliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle bahsedilen rahatsızlıklara sahip hastalarda KOVEL kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

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

Kolesevelam gibi safra asidi bağlayıcı ilaçlar K vitamini emilimini azalttığından varfarinin antikoagülan etkisini etkiler. Varfarin veya benzeri ilaçlar alan hastalarda antikoagülan tedavisi yakından izlenmelidir (4.5'e bakınız).

Kolesevelam oral kontraseptiflerle eş zamanlı olarak uygulandığında oral kontraseptiflerin biyoyararlanımını etkileyebilir. Herhangi bir etkileşim riskini en aza indirmek için kolesevelamın oral kontraseptif ilaçlardan en az 4 saat sonra alınması önemlidir (4.5'e bakınız).

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, kolesevelam eş zamanlı ilaç uygulamasından en az 4 saat önce veya en az 4 saat sonra uygulanmalıdır. Kolesevelam ile eş zamanlı alınacak ilaçların bölünmüş dozlar halinde uygulanması gerekiyorsa ihtiyaç duyulan kolesevelam dozunun günde bir kere alınabileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Kan seviyelerindeki değişikliklerin etkinlik ve güvenlilikleri üzerine klinik açıdan önemli etkilerinin olabileceği tıbbi 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 verpamilin Cmaks ve EAA'sını sırasıyla yaklaşık olarak %31 ve %11 oranında düşürmüştür. Verpamilin biyoyararlanımında yüksek derecede değişkenlik olduğu için klinik anlamlılığı belirsizdir.

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 levotiroksinin EAA ve Cmaks 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 Cmaks değerleri düşmüştür. Bu etkileşim kolesevelam oral kontraseptiften 1 saat sonra uygulandığında da gözlemlenmiştir. Bununla birlikte kolesevelam oral kontraseptiften 4 saat sonra uygulandığında etkileşim gözlemlenmemiştir.

Siklosporin

Sağlıklı gönüllülerle yapılan bir etkileşim çalışmasında siklosporin ve kolesevelamın birlikte uygulanması siklosporinin EAA $0-\infty$ ve Cmaks'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 kolesterol düşürücü etki gözlemlenmiştir ve beklenmeyen hiçbir etki görülmemiştir. Bir etkileşim çalışmasında kolesevelamın lovastatinin biyoyararlanımı üzerine etkisi olmamıştır.

Antidiyabetik ilaçlar

Kolesevelam ve gliburidinin (glibenkamid olarak bilinen) birlikte uygulanması gliburidin EAA $0-\infty$ ve Cmaks'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 Cmaks'ını %19 oranında düşürmüştür (klinik anlamlılık bilinmemektedir). Kolesevelam repaglinidinden 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 asitin 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 yılı aşkın 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 koagülsayon 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)

Kolesevelamın eş zamanlı kullanımı, oral yolla alınan doğum kontrol ilaçları ile etkileşime neden olmaktadır. Bu nedenle birlikte kullanımının gerekli olduğu durumlarda KOVEL, oral kontraseptiflerden en az dört saat önce alınmalıdır (bkz., bölüm 4.5.)

Gebelik dönemi

KOVEL 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

Kolesevelam'ın anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Emzirme dönemindeki kadınlardaki güvenilirliği kanıtlanmamıştır. Emziren kadınlara reçete edilirken dikkatli olunmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

Sıçanlarda ve tavşanlarda yapılan hayvan üreme çalışmaları fetal zararlı etkiler olduğunu göstermemiştir. Vitaminler ve diğer besin maddelerine ihtiyaç gebelik döneminde artmıştır. Buna rağmen kolesevelamın yağda çözünen vitaminlerin üzerine etkisi gebe kadınlarda çalışılmamıştır. Hayvan üreme çalışmalarında insanlara uygulanan maksimum dozun sırasıyla 50 ve 17 katı dozlarda sıçan ve tavşanlara uygulandığında fetal zararlı etki göstermemiştir. Hayvanlardaki üreme çalışmaları insanlardaki etkinin tahmin edilmesinde her zaman yeterli bir belirteç olamayacağından bu ilaç ancak açıkça gerekli olduğu takdirde gebelik döneminde kullanılmalıdır.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Kolesevelam, araç ve makine kullanma yeteneğini etkilemez ya da etkisi önemsiz düzeydedir.

4.8. İstenmeyen etkiler

Yaklaşık 1400 kişiyi kapsayan kontrollü klinik çalışmalarda 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).

Sinir sistemi hastalıkları

Yaygın: Baş ağrısı

Gastrointestinal hastalıkları

Çok yaygın: Flatulans, konstipasyon

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

Yaygın olmayan: Disfaji

Çok seyrek: Pankreatit

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın olmayan: Miyalji

Ölçülen parametrelere etkisi

Yaygın: Artmış serum trigliserid seviyeleri

Yaygın olmayan: Artmış serum transaminaz seviyeleri

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.

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 güvenilirlik profili ile tutarlı olmuştur.

Süpheli 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

Farmakoterapötik grubu: 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 glikolik asit dahil safra asitlerini bağladığını göstermiştir. Kolesterol safra asitlerinin tek prekürsürüdür. Normal sindirim süresince safra asitleri barsağa 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'nın etkisinin ve transkripsiyonun artmasıyla ve de karaciğerde düşük yoğunluklu lipoprotein reseptörlerinin artmasıyla sonuçlanır. Çok düşük yoğunluklu lipoprotein sentezinde eşzamanlı 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'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 ezetimibin monoterapisine kıyasla kolesevelam ile kombine tedavisi %11'lik ek LDL kolesterol 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 bir popülasyonda 1.9 veya 3.8 g/gün kolesevelamın güvenilirliği 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 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. Büyüme, cinsel olgunlaşma, yağda çözünen vitamin seviyelerine 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 direk olarak karşılaştırılmamıştır.

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

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 olmadığından 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 ¹⁴C 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).

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 aminohekziltrimetil amonyum klorür HCl Çin hamster ovaryum hücreleri kromozomal aberasyon testi sonuçları metabolik aktivasyon yokluğunda belirsiz, varlığında ise negatif olmuştur. Diğer iki degradant didesilamin 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 fertiliyeti 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 kanıt rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Kolloidal silikon dioksit
Mikrokristalin selüloz
Magnezyum stearat
Hidroksipropil metilselüloz
Diasetile monogliserit

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25 °C'nin altındaki oda sıcaklığında saklarız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

30, 60, 90 ve 180 film kaplı tablet ve polyester yumak içeren çocuk korumalı ve indüksiyon folyolu, polipropilen kapaklı HDPE şişe ve karton kutu ambalaj

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"lerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Adı : SANOVEL İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.
Adresi : İstinye Mahallesi, Balabandere Caddesi, No:14
34460 Sarıyer/İstanbul
Tel No : 0 212 362 18 00
Faks No : 0 212 362 17 38

8. RUHSAT NUMARASI

2018/325

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 28.06.2018

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ