

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ZENUM 625 mg film tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde: Her bir film tablet 625,0 mg kolesevelam hidroklorür içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Film tablet

Açık sarı-krem renkli, oblong, bikonveks, çentiksiz film tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

ZENUM,

- 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 diabetes mellituslu erişkinlerde glisemik kontrolün iyileştirilmesi için diyet ve egzersizle yardımcı olarak kullanılabilir.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Monoterapi

ZENUM'un 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 ZENUM eşzamanlı uygulanacak ilaçtan en az dört saat önce veya dört saat sonra

uygulanmalıdır.

Kombinasyon tedavisi

Bir statinle veya statin ile birlikte ezetimible kombinasyonunda ZENUM'un 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:

ZENUM oral yolla alınmalı ve sıvı yardımıyla bütün olarak yutulmalıdır. ZENUM'un yemeklerle birlikte alınması önerilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği

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

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda ZENUM 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

ZENUM,

- ZENUM, Fredrickson Tip I, III, IV ve V dislipidemilerde çalışılmamıştır.
- ZENUM, 10 yaşından küçük çocuklarda veya henüz regl olmamış kız çocuklarında çalışılmamıştır.
- Kolesevelam'a veya ZENUM'un içeriğindeki herhangi bir bileşene karşı aşırı duyarlılığı olanlarda,
- Bağırsak veya biliyer obstrüksiyon durumlarında kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

ZENUM 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. ZENUM, 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 ZENUM tedavisine başlayacak veya son verecek olan hastalar veya kolesevelam tedavisi alan ve siklosporin tedavisine başlaması gereken hastalar:

Kolesevelam siklosporinin biyoyararlanımını düşürmektedir (Bakınız 4.5). ZENUM 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 ZENUM 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 güvenirliliği ve etkinliği kanıtlanmamıştır. Bu nedenle bahsedilen rahatsızlıklara sahip hastalarda ZENUM kullanılırken dikkatli olunmalıdır.

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

ZENUM 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).

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

4.5. Diğer tıbbi ürünlerle 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, ZENUM eş zamanlı ilaç uygulamasından en az 4 saat önce veya en az 4 saat sonra uygulanmalıdır. ZENUM 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 güvenilirlikleri üzerine klinik açıdan önemli etkilerinin olabileceği tıbbi ürünler uygulanırken serum seviyelerinin veya etkilerinin izlenmesi hekimler tarafından düşünölmelidir.

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

Antikoagölan tedavisi

Kolesevelam gibi safra asit bağlayıcıları K vitamini emilimini azalttığından varfarinin antikoagölan etkisini değiştirmektedir. Bu nedenle varfarin veya benzeri ilaçlar alan hastalarda antikoagölan 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 EAA'sını, etinilestradiölün ise EAA ve C_{maks} 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 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 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 C_{maks} 'ında sırasıyla %32 ve %47'lik düşüş meydana getirmiştir. Kolesevelam gliburidden 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 repaglinidden 1 saat sonra uygulandığında etkileşim göstermemiştir.

Sağlıklı gönüllülerle kolesevelam ve pioglitazon eş zamanlı olarak uygulandığında hiçbir etkileşim gözlenmemiştir. *In vivo* ilaç etkileşimleri çalışmaları, kolesevelam ile birlikte kullanıldığında metformin genişletilmiş salımında bir artış olduğunu göstermiştir. Hasta glisemik kontrol açısından izlenmelidir.

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 koagülasyon parametrelerinin ölçülmesi aracılığıyla K vitamini durumunun değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir. Gerekğinde 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)

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

Gebelik dönemi

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

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/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 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 olacaktır.

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.

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

Farmakoterapötik grup: Safra asit bağlayıcıları

ATC kodu: C10AC04

Hiperlipidemide 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 prekürsürüdür. 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 hepatic enzim, kolesterol 7-a-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 güvenirliliği 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.

Tip 2 Diabetes Mellitus Etki Mekanizması: kolesevelamın glisemik kontrolü iyileştirdiği mekanizma bilinmemektedir. Diyabet klinik çalışmalarında, hemogloblin 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 antihiperглиsemik 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 (AKŞ), 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, sülfonilüre 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 AKŞ'de istatistiksel olarak anlamlı plasebo-düzeltilmiş düşümlere 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 AKŞ'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 AKŞ'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 düşürmüştür, 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

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 güvenlik 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 didesilaminin 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 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

Magnezyum stearat

Mikrokristalin selüloz

Hidroksipropilmetil selüloz

Diasetillenmiş monogliserid

Kolloidal silikon dioksit

İzopropil alkol

6.2. Geçimsizlikler

Bilinen herhangi bir geçimsizliği yoktur.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

Oda sıcaklığında 25°C'nin altında kendi ambalajında nemden koruyarak saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

180 film kaplı tablet PVC-PE-PVDC/ALU blister ve karton kutuda kullanma talimatı ile beraber kullanıma sunulur.

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 Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

İlko İlaç San. ve Tic. A.Ş.

Veysel Karani Mah. Çolakoğlu Sok.

No: 10 / 34885 Sancaktepe / İstanbul

Tel: 0 (216) 564 80 00

Fax: 0 (216) 564 80 99

8. RUHSAT NUMARASI

2017/42

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.02.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ