

PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Questran Loc 4 g, pulver til mikstur, suspensjon, dosepose

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Kolestyramin, 4g

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt.6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til mikstur, suspensjon, dosepose

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Primær hyperkolesterolemi. Pruritus i forbindelse med partiell galleveisobstruksjon. Gallesyreindusert diaré ved partiell ileumreseksjon, vagotomi og ved andre diarétilstander som er forårsaket av økt mengde gallesyre i colon.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Ved hyperlipoproteinemi: 12–24 g. pr. døgn. Kan doseres 2–4 ganger daglig avhengig av hva som tolereres best av pasienten. For å unngå obstipasjon bør en starte behandlingen med kun 2–4 g/daglig i en uke. Deretter økes dosen gradvis til ønsket daglig dosering oppnås. Hvis doseøkning er nødvendig skal det gjøres gradvis, og med regelmessig vurdering av lipid/lipoproteinnivåer.

Ved pruritus i forbindelse med partiell galleveisobstruksjon: 4 g 2 ganger daglig.

Ved gallesyreindusert diaré: 4 g 3–4 ganger daglig. Hvis det ikke oppnås effekt etter 3 dagers behandling, har det ingen hensikt å fortsette og alternativ behandling bør initieres.

Barn: Initial dose (vekt i kg x voksendose): 70. Deretter kan dosen økes gradvis inntil ønsket effekt oppnås.

Administrasjonsmåte

Før bruk skal preparatet alltid blandes i væske, f.eks. saft, juice, melk eller vann. Kan blandes i mat. Kan administreres uten hensyn til måltider.

4.3 Kontraindikasjoner

Fullstendig galleveisobstruksjon der galle ikke utskilles i tarmen. Overfølsomhet ovenfor virkestoffet eller ovenfor et eller flere av hjelpestoffene.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Før behandling med Questran Loc innledes, skal sykdommer som bidrar til økt kolesterolnivå i blodet, slik som hypotyreoidisme, diabetes mellitus, nefrotisk syndrom, dysproteinemi og obstruktiv leversykdom undersøkes og behandles

spesifikt. I tillegg, før behandling med Questran Loc innledes, skal det gjøres et forsøk på å kontrollere serumkolesterol med egnet diettbehandling, vektreduksjon og behandling av eventuelle underliggende lidelser som kan være årsaken til hyperkolesterolemi. Serumnivåer av kolesterol skal fastsettes hyppig under de første månedene med behandling og deretter periodisk. En terapeutisk respons ses normalt innen 4 uker. Behandlingen skal fortsettes for å opprettholde redusert kolesterol. Serumtriglyseridnivået skal måles regelmessig for å påvise om det har oppstått signifikante endringer.

Dersom en tilfredsstillende terapierespons ikke er oppnådd innen 4 uker, bør en vurdere en alternativ terapi.

Forsiktighet ved behandling av pasienter med ulcerøs kolitt eller divertikulitt. Kolestyramin kan produsere eller forverre allerede eksisterende forstoppelse eller relaterte tilstander, f.eks. hemoroider. Dette bør behandles med adekvat diett eller konvensjonelle laxantia.

Hos pasienter med forstoppelse skal dosen med kolestyramin reduseres, ettersom det kan føre til inneklemt. Hos pasienter med klinisk symptomatisk koronararteriesykdom, der belastning på avføringen skal unngås, skal dosen med Questran Loc titreres for å unngå forstoppelse.

Da forhøyet triglyseridnivå er konstatert under kolestyraminbehandling, bør triglyserider i serum kontrolleres, i tillegg til monitorering av serum kolesterol. Økt blødningstendens kan opptre hos pasienter som blir behandlet over meget lang tid pga. hypoprotrombinemi som følge av redusert opptak av vitamin K. Vanligvis kan denne tilstanden behandles med parenteral tilførsel av vitamin K, og tilbakefall kan forebygges ved administrering av det samme vitaminet oralt.

Det er rapportert om reduksjon av folat i serum eller i røde blodceller, og behandling med folsyre bør i disse tilfellene vurderes.

Doser større enn 24 g kolestyramin pr. dag kan interferere med normal fettabsorpsjon. Absorpsjonen av fettløselige vitaminer kan bli nedsatt, således at ved langvarig behandling med kolestyramin bør fettløselige vitaminer (A, D og K) tilføres profylaktisk.

Det er en mulighet for at langvarig bruk av kolestyramin i høye doser kan gi hyperkloremisk acidose, ettersom det er i kloridform av et anionbyttende resin. Dette gjelder spesielt hos yngre og mindre pasienter, der den relative doseringen kan være høyere, samt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Questran Loc bør brukes med forsiktighet hos pasienter med eksudativ eller blodig diaré, da det kan øke blødningstendensen på grunn av hypoprotrombinemi (vitamin K-mangel) ved kronisk bruk.

Aspartam

Dette legemidlet inneholder 30 mg aspartam i hver dosepose. Aspartam hydrolyseres i mage/tarm-kanalen når det tas oralt. Et av de primære hydrolyseproduktene er fenylalanin. Aspartam er en kilde til fenylalanin. Fenylalanin kan være skadelig hvis du har PKU (fenylketonuri / Føllings sykdom), en sjelden, arvelig sykdom hvor kroppen ikke klarer å bryte ned aminosyren fenylalanin, som derfor hopper seg opp.

Det foreligger verken prekliniske eller kliniske data for å gjøre en vurdering på bruk av aspartam til spedbarn under 12 uker.

Propylenglykol

Dette legemidlet inneholder 32,5 mg propylenglykol per dosepose.

Propylenglykol ved doser som overstiger 1 mg/kg/dag hos neonatale og 50 mg/kg/dag hos barn under 5 år skal unngås. Samtidig bruk av andre substrater for enzymet alkoholdehydrogenase, slik som etanol kan forårsake alvorlige bivirkninger. For propylenglykol ved doser som overstiger 50 mg/kg/dag kreves medisinsk overvåking hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Kolestyramin kan binde en rekke andre legemidler dersom de gis samtidig, se tabell 1. Disse bør derfor inntas minst en time før eller 4–6 timer etter kolestyramin. Kolestyramin kan også interferere med legemidler som gjennomgår hepatisk resirkulasjon (for eksempel østrogener).

Seponering av kolestyramin kan medføre en helserisiko dersom et potensielt toksisk medikament f.eks. digitalis er blitt titrert til en vedlikeholdsdose mens pasienten samtidig er blitt behandlet med kolestyramin.

Tabell 1 – Tabelliste med eksempler på interaksjoner med kolestyramin og andre legemidler

Tabellen nedenfor er kanskje ikke uttømmende.

Legemiddelklasse	Legemiddel/legemidler
Antiarytmika	Amiodaron
Antikonvulsiva	Valproat
Antiepileptika	Fenobarbital
Antibiotika	Benzylpenicillin, Tetracyclin
Antimetabolitter	Metotreksat
Gallesyrer	Ursodeoksykolsyre
Kolesterolsenkende legemidler	Bezafibrat, Ezetimib
Kombinert hormonelt prevensjonsmiddel	Etinyløstradiol
Kumariner	Fenprokumon, warfarin
Digitalisglykosider	Digitoksin, digoksin
Immunosuppressiva	Leflunomid, mykofenolat
Loopdiuretika	Furosemid
Nikotinsyrederivater	Nikotinsyre
Ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler	Diclofenac, Meloxicam, Piroxicam, Sulindac, Tenoxicam
Østrogenreseptormodulatorer	Raloksifen
Statiner	Fluvastatin, Pravastatin
Tiaziddiuretika	Hydroklortiazid
Thyreoidahormoner	Levotyroksin, Liotyronin, Thyroidekstrakt

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Sikkerheten ved bruk under graviditet er ikke klarlagt da erfaring fra mennesker er

utilstrekkelig. Dyrestudier er heller ikke tilstrekkelige til å utrede eventuelle reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata). Preparatet skal ikke brukes ved graviditet.

Amming

Kolestyramin går ikke over i morsmelken. En bør være oppmerksom på det reduserte opptaket av fettløselige vitaminer.

Fertilitet

Det er ingen data fra mennesker vedrørende effekten av kolestyramin på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke sett noen form for påvirkning av evnen til å kjøre bil eller bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Hos ca. 20–50 % av pasientene kan obstipasjon forekomme de første dagene etter terapistart. Denne bivirkningen er doseavhengig og eldre er predisponert. De fleste tilfeller av obstipasjon er milde og forbigående. Ev. obstipasjon kan også kontrolleres med passende kost eller ved bruk av naturlige, ikke gassdannende avføringsmidler. Enkelte pasienter kan ha behov for en midlertidig dosereduksjon eller seponering av behandlingen.

Tabellen nedenfor lister opp bivirkninger etter organklasser og frekvens, ved å benytte følgende frekvensgrupper: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$), og ikke kjent (kan ikke beregnes ut fra eksisterende data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Ikke kjent: Blødningstendens, hypoprotrombinemi, anaemi, lymfadenopati, blodutredelse.

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Ikke kjent: vitamin A-mangel, vitamin K-mangel, vitamin D-mangel, hyperkloremisk acidose hos barn og pasienter med nedsatt nyrefunksjon, anoreksi.

Psykiatriske lidelser

Ikke kjent: økt libido, angst.

Nevrologiske sykdommer

Ikke kjent: hodepine, ørhet, synkope, søvnighet, neuralgi, parestesi, dysgeusi.

Øyesykdommer

Ikke kjent: nattblindhet (ved vitamin A-mangel), uveitt.

Sykdommer i øre og labyrint

Ikke kjent: øresus, vertigo.

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediasinum

Ikke kjent: astma, hvesing, dyspné, hikke.

Gastrointestinale sykdommer

Ikke kjent: forstoppelse, pankreatitt, ubehag i magen, flatulens, kvalme, oppkast, diaré, dyspepsi, steatoré, tungebetennelse, anorektalt ubehag, gastrointestinal blødning, rektal blødning, misfarget avføring, blødning i hemorroider, blødende

	magesår, dysfagi, sår, proktalgi, raping, akutt abdomen inkl. tarmmassen, hull i tennene, blødninger i munnen og intestinal forstoppelse (inkludert 2 dødsfall hos barn), divertikulitt.
<i>Sykdommer i lever og galleveier</i>	Ikke kjent: gallestenslidelse, forkalket galleblære, gallekolikk, unormale leverfunksjonstester
<i>Hud- og underhudssykdommer</i>	Ikke kjent: utslett, hudirritasjon, urtikaria.
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett</i>	Ikke kjent: osteoporose, rygg smerter, myalgi, artralgi, artritt.
<i>Sykdommer i nyre og urinveier</i>	Ikke kjent: hematuri, dysuri, unormal urinlukt, polyuri.
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet</i>	Ikke kjent: tretthet, ødem.
<i>Undersøkelser</i>	Ikke kjent: forkortet protrombintid, forlenget protrombintid, vektøkning, vekttap.

Vitamin A-mangel (i sjeldne tilfeller nattblindhet) og vitamin D-mangel, kan opptre ved høye doser over lang tid. Blødningstendens på grunn av hypoprotrombinemi forårsaket av minsket opptak av vitamin K kan fremkomme ved langtidsbehandling. Da preparatet er et kloridsalt av en basisk anion-bytter, kan hyperkloremisk acidose (hos barn) og osteoporose forekomme. Nedsatt kalsiumabsorpsjon er konstatert under kolestyramin-behandling, samt senket folsyre i serum hos barn.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via

Statens legemiddelverk

Nettside: www.legemiddelverket.no/meldeskjema

4.9 Overdosering

Ved overdosering kan gastrointestinale symptom med forstoppelse forekomme. Mulig gastrointestinal obstruksjon kan opptre. Lokalisasjon, alvorlighetsgrad og tarmmotilitet vil være bestemmende for behandlingen. Doser på 1 1/2 ganger maksimal dose er tatt over flere uker uten bivirkninger.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Midler som øker utskillelsen av gallesyre:

ATC-kode: C10A C01.

Kolestyramin utgjøres av en sterk basisk anionbytter i kloridform og har en svak sur reaksjon (pH 5-6). Kolestyramin viser høy affinitet til gallesyrer. Kloridionet i hartsstrukturen erstattes med gallesyrer, som dermed danner et uløselig kompleks og utskilles med fæces. Reabsorpsjon av gallesyrene forhindres og medfører i sin tur et senket serumnivå av disse. Tilførsel av kolestyramin medfører et minsket plasmanivå av totalkolesterol på grunn av senkning av LDL fraksjonen (low density lipoprotein).

Med et gjennomsnittsinntak på 16 g kolestyramin/døgn, kombinert med lett diett, har man sett en senking av totalkolesterol og LDL-fraksjonen på 13 % resp. 20 %, som har resultert i en 24 % reduksjon i dødsrisiko av ischemisk hjertesykdom og en 19 % risiko reduksjon av ikke fatalt hjerteinfarkt. Plasmanivåene av HDL øker ca. 5 %. Plasmanivåene av triglyserider øker i starten for siden å returnere til utgangsnivåene. Utvikling av patologisk arbeidstest og angina pectoris ble redusert med 25 % resp. 20 %.

Det er antatt at kløe i forbindelse med partiell gallestase har sammenheng med overskuddsdepoter av gallesyrer i hudvev. De i normale tilfeller meget små mengder av gallesyrer i serum kan gjennom partiell gallestase 10- til 20-dobles og medføre alvorlig kløe. Ved å binde gallesyrer kan kolestyramin lindre kløen. Et terapeutisk svar på behandlingen sees innen 1 måned og vedvarer ved langtidsbehandling.

Synergistisk effekt oppnås ved kombinasjonsbehandling med statiner. Kolestyramin kan også kombineres med nikotinsyre og fibrater.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorberes ikke. Utskilles i fæces.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

I dyreeksperimentelle studier (rotte) hvor kolestyramin er benyttet for å se hvordan fett, gallesalter og mikrobiell flora påvirker dannelse av intestinale tumorer via påvirkning av potente karsinogener, ble det registrert en større frekvens av tumorer hos de kolestyraminbehandlede rottene. Det er ikke kjent om disse laboratoriefunn har noen klinisk relevans. I en reproduksjonstoksisk undersøkelse på rotter ble det observert en økning av dødeligheten hos ungene fra fødsel til avvenning.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Sitronsyre, vannfri kolloidal silika, propylenglykolalginat, xantangummi, appelsinaroma, aspartam.

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

50 x 4 g

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

7528

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

1990-06-08/1995-06-08

10. OPPDATERINGSDATO

17.04.2023