

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Questran 4 g pulver till oral suspension, dospåse.

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En dospåse innehåller kolestyramin 4g.

Hjälpämnen: en dospåse innehåller 3,79 g sackaros och 97,5 mg propylenglykol.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6,1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Pulver till oral suspension, dospåse.

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Hyperlipoproteinemi. Gallsyraindicerad diarré vid partiell ileumresektion (<100 cm och fekalfett <20 g/dag) och vagotomi samt andra diarrétillstånd orsakade av ökat inflöde av gallsyror i colon. Lindring av klåda vid partiell gallvägsobstruktion, t ex vid biliär cirrhos med ofullständig biliär obstruktion och andra former av partiell obstruktiv ikterus.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Individuell behandling. Före användning ska preparatet alltid blandas med vatten eller annan vätska. Dospåsen kan administreras utan hänsyn till måltider.

Hyperlipoproteinemi:

För att undvika tendensen till förstoppning inleds behandlingen med endast 2 g ($\frac{1}{2}$ dospåse) per dygn under första veckan. Därefter ökas dosen gradvis tills den föreskrivna dygnsdosen är uppnådd.

Vuxna: Normaldos 8-16 g (24 g) kolestyramin per dygn fördelat på 2-3 doseringstillfällen.

Om dosökningar är nödvändiga ska dessa ske gradvis, och med periodisk bedömning av lipid/lipoprotein nivåer.

Barn: Initial dos = (vikt i kg x vuxendos)/70 därefter kan dosen ökas gradvis tills önskad effekt erhålls.

Gallsyrainducerad diarré:

4 g kolestyramin 2-4 gånger per dygn med individuell dosering baserad på terapisvar. Om inget terapisvar ses inom 3 dagar bör alternativ terapi sättas in.

Partiell gallvägsobstruktion:

Vuxna: 4 g 2-3 gånger dagligen. Dygnsdosen kan justeras för att möta den enskilda patientens behov. Högre dos än 24 g per dag bör inte ges. När effekt på klådan erhållits kan en dosreduktion provas.

Barn: För barn över 6 år kan behandlingen inledas med normaldos som reduceras så snart effekt på klådan erhållits. För barn under 6 år finns ingen fastställd dos.

Administreringssätt

Questran tas med ett glas saft, juice, vatten eller annan dryck. Det kan vara lämpligt att variera dryckerna som används. Pulvret kan även blandas i lättflytande soppor eller finfördelad frukt som t ex äppelmos eller krossad ananas samt i vissa maträtter.

4.3 Kontraindikationer

Total gallvägsobstruktion då galla inte utsöndras i tarmen.

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Questran skall användas med försiktighet vid inflammatoriska tarmsjukdomar.

Innan behandling med Questran påbörjas bör sjukdomar som bidrar till förhöjt kolesterol i blodet såsom hypotyreos, diabetes mellitus, nefrotiskt syndrom, dysproteinemi och obstruktiv leversjukdom utredas och behandlas specifikt. Innan behandling med Questran påbörjas, bör man dessutom försöka kontrollera serumkolesterol genom lämplig diet, viktninskning och behandling av underliggande problem som kan vara orsaken till hyperkolesterolemin. Under de första månaderna av behandlingen bör serumkolesterolnivåerna bestämmas ofta och periodiskt därefter. Ett terapeutiskt svar ses vanligtvis inom 4 veckor. Behandlingen bör fortsätta för att upprätthålla kolesterolsänkning. Serumtriglyceridnivåer bör mätas regelbundet för att upptäcka betydande förändringar.

Om tillfredsställande terapisvar ej uppnåts inom 4 veckor bör terapiändring övervägas.

Kolestyramin kan ge upphov till eller försvåra befintlig förstoppning eller relaterade tillstånd, såsom hemorroider. Hos patienter med förstoppning bör dosen av kolestyramin minskas, eftersom det kan orsaka impaktion. Hos patienter med klinisk symptomatisk kranskärslsjukdom, där krystning vid tarmtömning ska undvikas, bör dosen av Questran titreras för att undvika förstoppning.

Obstipation kan också kontrolleras med lämplig kost eller sedvanliga laxermedel och försvinner ofta vid kontinuerlig behandling. Hos patienter med koronarkärslsjukdom och angina pectoris bör obstipationsrisken särskilt beaktas och laxermedel sättas in.

Dosen Questran bör titreras för att undvika förstoppning.

Förutom serumkolesterolbestämningar bör även triglycerider kontrolleras då lätt förhöjda triglyceridnivåer konstaterats under behandling.

Ökad blödningstendens kan uppträda hos patienter efter lång tids behandling. Denna beror på hypoprotrombinemi genom ett minskat upptagande av vitamin K. Detta tillstånd kan vanligtvis behandlas med parenteral tillförsel av vitamin K och återfall kan förhindras genom peroral tillförsel av samma vitamin.

Minskning av serum RBC folat har rapporterats. I dessa fall skall behandling med folsyra övervägas

Det finns en risk att långvarig användning av kolestyramin i höga doser kan ge

hyperkloremisk acidosis, eftersom det är kloridformen av ett anjonbytarharts. Detta gäller särskilt hos yngre och lättare patienter där den relativa dosen kan vara högre samt hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Doser över 24 g kolestyramin per dag kan påverka den normala fettabsorptionen. Då resorptionen av fettlösliga vitaminer kan minska vid biliär cirrhos bör A, D och K-vitaminer ges profylaktiskt när Questran ges i höga doser under en lång period. Patienter med normal tarmfunktion som behandlas för hyperlipoproteinemi behöver inte rutinmässigt tillägg av fettlösliga vitaminer.

Andra läkemedel bör ges 1 timma före eller 4-6 timmar efter för att minimera möjlig inverkan på dess absorption.

Questran ska användas med försiktighet hos patienter med exsudativ eller blodig diarré, eftersom det under kronisk användning kan öka blödnings tendensen på grund av hypoprotrombinemi (vitamin K brist).

Sackaros

Detta läkemedel innehåller 3,79 gram sackaros per dospåse. Detta bör beaktas hos patienter med diabetes mellitus.

På grund av sackarosinnehållet föreligger en ökad risk för kariesutveckling om god munhygien ej iakttas.

Patienter med något av följande sällsynta, ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: fruktosintolerans, glukos-galaktosmalabsorption eller sukras-isomaltas-brist.

Propylenglykol

Detta läkemedel innehåller 97,5 mg propylenglykol per dospåse. Propylenglykol i doser som överstiger 1 mg/kg/dag hos nyfödda och 50 mg/kg/dag hos barn yngre än 5 år bör undvikas. Samtidig användning av andra substrat för enzymet alkoholdehydrogenas såsom etanol kan inducera allvarliga biverkningar. För propylenglykol i doser som överstiger 50 mg/kg/dag krävs monitorering hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Kolestyramin binder vissa läkemedel (t ex. östrogen), vars absorption från tarmen och eventuell enterohepatisk recirkulation minskar. Detta medför att plasmakoncentrationen av läkemedlet och dess effekt minskar. Kolestyramin och andra läkemedel bör därför inte administreras samtidigt, utan tas med flera timmars mellanrum. Kombination med ursodeoxycholsyra bör undvikas.

Tabell 1 - lista i tabellform med exempel på kolestyramins läkemedelsinteraktioner

Tabellen nedan kanske inte är komplett.

Läkemedelsklass	Läkemedel
Antiarytmika	Amiodaron
Antikonvulsiva läkemedel	Valproat
Antiepileptika	Fenobarbital
Infektionsläkemedel	Benzylpenicillin, tetracyklin

Antimetaboliter	Metotrexat
Gallsyror	Ursodeoxycholsyra
Kolesterolsänkande läkemedel	Bezafibrat, ezetimib
Kombinerade hormonella preventivmedel	Etinylestradiol
Kumariner	Fenprokumon, warfarin
Digitalisglykosider	Digitoxin, digoxin
Immunosuppressiva läkemedel	Leflunomid, mykofenolat
Loopdiuretika	Furosemid
Nikotinsyrederivat	Nikotinsyra
Icke-steroida antiinflammatoriska läkemedel (NSAID)	Diklofenak, meloxicam, piroxicam, sulindak, tenoxicam
Östrogenmodulatorer	Raloxifen
Statiner	Fluvastatin, pravastatin
Tiaziddiuretika	Hydroklorothiazid
Tyreoideahormoner	Levotyroxin, liotyronin, tyreoideaextrakt

Utsättande av kolestyraminbehandling kan vara förenat med risker om patienten titrerats till underhållsdosering med ett potentiellt toxiskt läkemedel, t ex digitalis, samtidigt som kolestyraminbehandlingen pågått.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Djurexperimentella data är ofullständiga.

Amning

Kolestyramin utsöndras inte i bröstmjölks. Det minskade upptaget av fettlösliga vitaminer bör beaktas.

Fertilitet

Det finns inga mänskliga data om effekten av kolestyramin på fertiliteten.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga effekter har observerats.

4.8 Biverkningar

Hos ca 20-50 % av patienterna kan obstipation förekomma inom de första dagarna efter terapibegynnelse. Denna biverkan är dosberoende och vanligaste förekommande hos äldre. De flesta fallen av förstoppning är milda, övergående och behandlingsbara med konventionell terapi. Vissa patienter kräver en tillfälligt minskad dos eller att terapin avbryts (se avsnitt 4.4).

Biverkningarna presenteras efter organsystem och frekvens i tabellen nedan i följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$); mindre vanliga ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$). Mycket sällsynta ($< 1/10,000$), ingen känd frekvens.

<i>Undersökningar</i>	Ingen känd frekvens: förkortad protrombin tid, förlängd protrombin tid, viktökning, viktninskning.
<i>Blodet och lymfsystemet</i>	Ingen känd frekvens: Blödningsbenägenhet, hypoprotrombinemi, anemi, lymffadenopati, ekkymos.
<i>Centrala och perifera nervsystemet</i>	Ingen känd frekvens: huvudvärk, yrsel synkopé, sömnighet, neuralgi, parestesier, dysgeusi.
<i>Ögon</i>	Ingen känd frekvens: nattblindhet (med vitamin A brist), uveit.
<i>Öron och balansorgan</i>	Ingen känd frekvens: tinnitus, yrsel,
<i>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</i>	Ingen känd frekvens: astma, väsning, dyspné, hicka.
<i>Magtarmkanalen</i>	Ingen känd frekvens: förstoppning, pankreatit, abdomina obehagskänsla, flatulens, illamående, kräkningar, diarré, dyspepsi, steatorré, glossit, anorektalt besvär, gastrointestinal blödning, rektal blödning, missfärgning av faeces, hemorroidal blödning, duodenal ulcer blödning, dysfagi, ulcus, proktalgi, rapning, akut buk, karies, blödningar i munnen och intestinal obstruktion (inklusive 2 dödsfall i pediatrika patienter), divertikuli.
<i>Njurar och urinvägar</i>	Ingen känd frekvens: hematuri, dysuri, onormal urinodör, polyuri.
<i>Hud och subkutan vävnad</i>	Ingen känd frekvens: rodnad, hudirritation, nässelutslag.
<i>Muskuloskeletala systemet och bindväv</i>	Ingen känd frekvens: osteoporos, ryggont, myalgi, artralgi, artrit.
<i>Metabolism och nutrition</i>	Ingen känd frekvens: vitamin A brist, vitamin K brist, vitamin D brist, hyperkloremisk acidosis hos barn och patienter med njursvikt, anorexi.
<i>Allmänna symtom/eller symtom vid administreringsstället</i>	Ingen känd frekvens: trötthet, ödem.
<i>Lever och gallvägar</i>	Ingen känd frekvens: kolelitiasis, kalcifiering av gallblåsan, gallkolik, onormala leverfunktionsvärden
<i>Psykiska störningar</i>	Ingen känd frekvens: ökat libido, ångest.

Hypoprotrombinemi genom minskat upptag av vitamin K kan förekomma vid långtidsbehandling. Vitamin A brist kan i sällsynta fall orsaka nattblindhet. Vitamin D brist. Hyperkloremisk acidosis (hos barn) och osteoporos kan förekomma. Sänkt folinsyra i serum har konstaterats hos barn.

I de flesta fall föranleder ovan redovisade biverkningar inte till utsättande av preparatet.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
Webbplats: www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Kolestyramin absorberas inte. Doser på 1 ½ gång maximalt rekommenderad dos har tagits under flera veckor utan att några biverkningar rapporterats. Vid överdosering kan gastrointestinala symtom och förstoppning förekomma. Eventuellt skulle gastrointestinal obstruktion kunna uppkomma. Lokalisering, omfattning och huruvida tarmmotiliteten påverkats avgör behandlingen.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Medel som påverkar serumlipidnivåerna, resiner
ATC kod: C10AC01

Kolestyramin utgörs av ett starkt basiskt anjonbytarharts i kloridform. Det uppvisar svagt sur reaktion (pH 5-6). Kolestyramin uppvisar hög affinitet till gallsyror. Kloridjonen i hartsstrukturen ersätts med gallsyror, som därvid bildar ett olösligt komplex och utsöndras i faeces. Resorptionen av gallsyrorna förhindras och medför i sin tur en sänkt serumnivå för dessa. Tillförsel av kolestyramin medför en minskad plasmanivå av total kolesterol på grund av en sänkning av LDL-fraktionen (low density lipoprotein).

Med ett medelintag av 16 g kolestyramin/dygn kombinerat med en mild diet har man sett en sänkning av total kolesterol och LDL-fraktionen på 13% resp. 20%, ledande till en 24%-ig minskning av död i ischemisk hjärtsjukdom och en 19%-ig reduktion av icke letal hjärtinfarkt. Plasmanivåerna av HDL ökar, ca 5%. Plasmanivåerna av triglycerider ökar i början för att sedan återgå till ursprungsnivåerna. Utveckling av patologiskt arbetsprov och angina pectoris reducerades med 25% resp. 20%. Mortalitetsstudier saknas.

Det har antagits att klåda i förening med partiell gallstas beror på överskottsdepåer av gallsyror i hudvävnader. De i normala fall mycket små mängder gallsyror i serum kan genom partiell gallstas 10-till 20-dubblas och förorsaka svår klåda. Genom sin effekt att binda gallsyror förmår kolestyramin att lindra klådan. Ett terapeutiskt svar på behandlingen ses inom 1 månad och kvarstår vid långtidsbehandling.

Synergistisk effekt erhålls vid kombinationsbehandling med statiner. Kolestyramin kan också kombineras med nikotinsyra och fibrater.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Kolestyramin absorberas inte från magtarmkanalen.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

-

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Vattenfri citronsyra, polysorbat 80, propylenglykolalginat, akaciagummi, sackaros, smakämne (apelsin).

6.2 Inkompatibiliteter

Inte relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

50 st dospåsar

4 x 50 st dospåsar

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH

Ziegelhof 24

17489 Greifswald

Tyskland

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

8685

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 17 november 1972

Datum för den senaste förnyelsen: 1 januari 2010

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2023-04-28