

 7. oktober 2020

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Colestyramin "Orifarm", pulver til oral suspension, enkeltdosisbeholder**

**0. D.SP.NR.**

30719

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Colestyramin "Orifarm"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

 1 brev indeholder 4 g colestyramin (som colestyraminchlorid).

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

 1 brev indeholder 30 mg aspartam (E951) og 32,49 mg propylenglycol (E1520), se pkt. 4.4.

 Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

 Pulver til oral suspension, enkeltdosisbeholder

 Hvidt til næsten hvidt pulver, med duft og smag af appelsin.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

 Hyperkolesterolæmi, hvor diætbehandling har utilstrækkelig effekt.

 Hudkløe ved partiel galdeobstruktion og galdesyre induceret diarré.

**4.2 Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Voksne

1-2 breve (4-8 g) 3 gange daglig.

Colestyramin "Orifarm" må ikke tages tørt. Pulveret skal udrøres i vand eller anden væske inden indtag. Pulveret kan desuden blandes i mad (eksempler på egnet mad og væske: Mælk, frugtjuice, æblemos eller nudelsuppe).

Da colestyramin kan binde anden medicin der administreres samtidig, skal patienten tage anden medicin mindst 1 time før eller 4-6 timer efter Colestyramin "Orifarm" eller med så stort interval som muligt, med henblik på at undgå at hæmme absorptionen (se pkt. 4.4).

Det foreslås at tage Colestyramin "Orifarm" i forbindelse med et måltid, men dette kan fraviges med henblik på at undgå at hæmme absorption af anden medicin. Hvis det er nødvendigt at øge dosis, skal dette foregå gradvist og med periodisk vurdering af lipid-/lipoprotein-niveauer.

Doser på mere end 24 g colestyramin daglig kan påvirke normal fedtabsorption (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population:

½ brev (2 g) 2 gange daglig, om nødvendigt stigende til voksendosis. For at minimere eventuelle gastrointestinale bivirkninger anbefales det at påbegynde al behandling til børn med en enkelt dosis Colestyramin "Orifarm" pr. dag. Dosis øges herefter gradvist hver 5.-7. dag indtil effektiv kontrol er opnået.

Ældre

Der er ikke foretaget undersøgelser med ældre. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Der er ikke foretaget undersøgelser med personer med nedsat nyre- eller leverfunktion. Der kan ikke gives nogen anbefalinger vedrørende dosering.

**4.3 Kontraindikationer**

* Total galdevejsobstruktion, hvor der ikke udskilles galde til tarmen.
* Sivende eller blodig diaré.
* Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Inden behandling med Colestyramin "Orifarm" påbegyndes, skal patienten undersøges og behandles specifikt for sygdomme der kan medvirke til forhøjet blod-kolesterol, såsom hypotyroidisme, diabetes mellitus, nefrotisk syndrom, dysproteinæmi og obstruktiv leversygdom.

Inden behandling med Colestyramin "Orifarm" påbegyndes, skal serum-kolesterol også forsøges kontrolleret ved passende diæt, vægtreduktion og behandling af eventuel underliggende tilstand, som kan være årsag til hyperkolesterolæmien.

Tilfredsstillende kolesterolreduktion skal opnås i løbet af den første måned under behandling med Colestyramin "Orifarm", ellers bør ændring i behandlingen overvejes.

Colestyramin kan, da det udskiller galdesyre, påvirke normal fedtabsorption, når det gives i høje doser (24 mg daglig). Når colestyramin gives i disse høje doser, kan det hæmme absorption af de fedtopløselige vitaminer vitamin A, D, E og K. Når Colestyramin "Orifarm" administreres i høje doser gennem længere tid, bør det derfor overvejes om patienten skal tage tilskud af vitamin A, D, E og K.

Da absorption af fedtopløselige vitaminer kan mindskes ved biliær cirrhose, bør profylaktisk behandling med supplement af A, D, E og K vitaminer overvejes til patienter med biliær cirrhose.

Kronisk behandling med colestyramin kan være forbundet med øget blødningstendens på grund af hypoprotrombinæmi forbundet med vitamin K-mangel. Dette vil sædvanligvis straks respondere på parenteral administration af vitamin K. Recidiv kan forebygges ved oral administration af vitamin K.

Der er set fald af folat i serum og i erytrocytter. I sådanne tilfælde bør behandling med folinsyre overvejes.

Da præparatet er et kloridsalt af en basisk anionbytter, kan længerevarende brug af høje doser medføre hyperchloræmisk acidose. Dette er særlig relevant hos yngre og mindre patienter, hvor den relative dosis kan være højere.

Colestyramin kan medføre eller forværre allerede eksisterende obstipation eller forbundne tilstande som f.eks. hæmorroider. Dosis af colestyramin bør nedsættes hos patienter med obstipation, da der kan forekomme retention. Hos patienter med iskæmisk hjertesygdom, hvor afføringsbelastning bør undgås, skal dosis af Colestyramin "Orifarm" titreres med henblik på at undgå obstipation.

Hos patienter med diaré induceret af galdesyremalabsorption skal der ses respons inden for 3 dage. Hvis dette ikke er tilfældet, skal Colestyramin "Orifarm" seponeres, og anden behandling bør overvejes.

Dette lægemiddel indeholder 30 mg aspartam pr. brev, svarende til 0,4 mg/kg (voksen). Aspartam er en phenylalaninkilde. Det kan være skadeligt for patienter der har phenylketonuri (PKU, Føllings sygdom).

Hverken non-kliniske eller kliniske data er tilgængelige til vurdering af anvendelse af aspartam hos spædbørn under 12 uger.

Dette lægemiddel indeholder 32,49 mg propylenglycol pr. brev, svarende til 0,5 mg/kg (voksen). Samtidig administration med substrater til alkoholdehydrogenase, såsom ethanol, kan fremkalde alvorlige bivirkninger hos nyfødte.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Colestyramin kan forsinke eller reducere absorption af samtidig anden oral medicinsk behandling, inklusiv orale antikoagulantia, doxepin, chlorthiazid, nikotinsyre, tetracyklin, benzylpenicillin, phenobarbital, thyroideahormoner og digoxin.

Seponering af colestyramin kan udgøre en helbredsrisiko, hvis lægemidler med et snævert terapeutisk vindue som f.eks. digoxin er blevet titreret til vedligeholdelsesniveau, mens patienten tager colestyramin. Samtlige ovennævnte medicinske produkter skal tages mindst 1 time før eller 4-6 timer efter colestyramin. Colestyramin kan også påvirke lægemidler, som gennemgår hepatisk recirkulation (f.eks. østrogener).

**4.6 Graviditet og amning**

Graviditet

Da colestyramin ikke absorberes systemisk, forventes det ikke at forårsage føtal skade ved administration under graviditet, ved brug af anbefalede doser. Erfaringsgrundlaget for anvendelse af colestyramin til gravide er dog ringe. Den kendte påvirkning af absorptionen af fedtopløselige vitaminer, kan være uhensigtsmæssig selv ved tilskud af vitaminer.

Amning

Der bør udvises forsigtighed når colestyramin administreres til ammende kvinder. Den potentielt påvirkede vitaminabsorption hos mødre beskrevet under "Graviditet" kan påvirke ammede børn.

**4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

 Ikke mærkning.

**4.8 Bivirkninger**

Den mest almindelige bivirkning er obstipation. Hos ca. 20-50 % af patienterne kan obstipation forekomme inden for de første dage efter behandlingsstart. Denne bivirkning er dosisafhængig. Når Colestyramin "Orifarm" anvendes som kolesterolsænkende middel, er følgende prædisponerende faktorer for de fleste af disse bivirkninger: Høj dosis og patientens alder (patienter over 60 år). De fleste tilfælde af obstipation er milde, forbigående og kan kontrolleres med konventionel behandling. Nogle patienter kan have behov for en midlertidig reduktion i dosis eller seponering. Efter markedsføring er der rapporteret om intestinal obstruktion med akkumulering af fæces, herunder 2 tilfælde af relaterede dødsfald hos børn.

Bivirkninger er opstillet nedenfor efter organklassesystem og hyppighed med følgende frekvenskategorier: Meget almindelig (≥1/10), almindelig (≥1/100 til <1/10), ikke almindelig (≥1/1.000 til <1/100), sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000), meget sjælden (<1/10.000), og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

| **Frekvens****Organklasse** | **Meget almindelig (>1/10)** | **Almindelig****(>1/100 til <1/10)** | **Ikke almindelig****(>1/1.000 til <1/100)** | **Sjælden****(>1/10.000 til <1/1.000)** | **Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhånden­værende data)** |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Metabolisme og ernæring** |  |  | Hypoprotrombinæmi på grund af nedsat optag af vitamin K (ved længerevarende behandling), A‑vitaminmangel, natteblindhed grundet A-vitaminmangel, D-vitaminmangel, hyperchloræmisk acidose, osteoporose, anoreksi |  | Fald i serum-folinsyre hos børn |
| **Nervesystemet** |  | Hovedpine | Svimmelhed, paræstesi |  |  |
| **Luftveje, thorax og mediastinum**  |  |  | Dyspnø |  |  |
| **Mave-tarm-kanalen** | Obstipation | Halsbrand, dyspepsi, flatulens, kvalme, diarre, abdominal-smerter | Opkastning, steatorré (ved høje doser), dental caries, dysfagi, eructation, gastro-intestinal blødning, hæmorideblødning, proctalgi, dysgeusi |  |  |
| **Lever og galdeveje** |  |  | Abnorme levertal | Pankreatitis |  |
| **Hud og subkutane væv** |  |  | Udslæt, irritation af hud og slimhinde-overflader f.eks. tunge og perianal-området |  |  |
| **Knogler, led, muskler og bindevæv** |  |  | Artralgi, myalgi |  |  |
| **Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet** |  |  | Overfølsomhedsre-aktion, f.eks. urticaria og ødem |  |  |
| **Undersøgelser** |  |  | Vægtstigning |  |  |

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Der er rapporteret om ét tilfælde med overdosering af colestyramin hos en patient, der tog 150 % af maksimal anbefalet daglig dosis igennem flere uger. Der sås ingen bivirkninger. Ved overdosering vil risiko for skadelig effekt primært være risiko for obstruktion af gastrointestinalkanalen.

Behandling vil afhænge af placeringen af en eventuel obstruktion, graden af obstruktion og om tarmmotilitet er normal eller ej.

**4.10 Udlevering**

B

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.0 Terapeutisk klassifikation**

 ATC-kode: C 10 AC 01. Galdesyrebindende midler, lipid-modificerende, usammesatte.

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

 Colestyramin består af en stærk basisk anionbytter i kloridform og har en svag sur reaktion (pH 5-6).

 Colestyramin viser høj affinitet til galdesyre. Kloridionet i colestyraminstruk­turen erstattes med galdesyre, som dermed danner et uopløseligt kompleks og udskilles med fæces. Reabsorption af galdesyrerne forhindres, og dette medfører et nedsat serum­niveau af disse.

 Tilførsel af colestyramin medfører et nedsat plasmaniveau af total kolesterol pga. sænkning af LDL (low density lipo-protein) fraktionen. Med et gennemsnitsindtag på 16 g colestyramin per døgn, kom­bi­neret med let diæt har man set en sænkning af totalkolesterol og LDL-frak­ti­o­nen på 13 % respektive 20 %, som har resulteret i en 24 % reduktion i døds­ri­si­ko pga. iskæmisk hjertesygdom og en 19 % risikoreduktion af ikke-fatalt hjerte infarkt. Plasmaniveauerne af HDL (high density lipo-protein) øges med cirka 5 %.

 Plasmaniveauerne af triglycerider øges i starten for sidenhen at returnere til udgangsværdierne. Udarbejdelse af patologisk arbejdstest og angina pectoris nedsættes med 25 % respektive 20 %.

 Det antages, at kløe i forbindelse med par­tiel galdestase har sammenhæng med overskudsdepoter af galdesyre i hud­væv. De normalt meget små mængder galdesyre i serum kan gennem partiel gal­de­stase 10-20 dobles og medføre alvorlig kløe. Ved at binde galdesyre kan colestyramin lindre kløen. Et terapeutisk respons på behandlingen ses indenfor 1 måned og vedvarer ved langtidsbehandling. Synergistik effekt opnås ved kom­bi­nationsbehandling med statiner. Colestyramin kan også kombineres med ni­ko­tinsyre og fibrater.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

 Absorption

 Absorberes ikke. Udskilles i fæces.

**5.3 Prækliniske sikkerhedsdata**

 I dyreeksperimentelle studier (rotte) hvor colestyramin er brugt for at se hvordan fedt, galdesalte og mikrobiel flora påvirker dannelse af intestinale tumorer via påvirkning af potente karsinogener er der registreret en større incidens af tumorer hos de colestyraminbehandlede rotter. Det er ikke kendt om disse laboratoriefund har nogen klinisk relevans. I Lipid Research Clinics-Coronary Primary Prevention Trial var den totale mængde af tumorer den samme i gruppen, som blev behandlet med diæt alene, som i den gruppe der fik diæt plus colestyramin, medens for­skellige former for kræft i mave- tarmkana­len var noget hyppigere i colestyramin­gruppen. Materialet i de for­skel­lige grupper er for småt til at drage konkrete konklusioner.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

 Appelsinaroma: Maltodextrin, akaciegummi (E414), naturlige aromastoffer og butylhydroxyanisol (E320)

 Propylenglycolalginat (E1520)

 Xanthangummi (E415)

 Citronsyre (E330)

 Silica, kolloid vandfri

 Aspartam (E951)

**6.2 Uforligeligheder**

 Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

 5 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

 Ingen særlige opbevaringsbetingelser.

**6.5 Emballagetyper og pakningsstørrelser**

 Brev af papir/polyethylen/aluminium/polyethylen. Hvert brev indeholder 4 g pulver, i karton.

 Pakningsstørrelser: 50 breve.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

 Ingen særlige forholdsregler.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orifarm Generics A/S

Postboks 69

Energivej 15

5260 Odense S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

59339

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

28. juni 2018

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

7. oktober 2020