



6. oktober 2017

PRODUKTRESUMÉ

for

Lestid, oralt pulver, enkeltdosisbeholder

0. D.SP.NR.
3703

1. LÆGEMIDLETS NAVN
Lestid

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING
Colestipolhydrochlorid 5 g og 10 g

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM
Oralt pulver, enkeltdosisbeholder

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer
Svære tilfælde af hyperkolesterolæmi.

4.2 Dosering og indgivelsesmåde

Voksne:

5-30 g dagligt fordelt på 1-3 doser.

Den sædvanlige startdosis er 5 g 1-2 gange daglig. Det anbefales at dosisøgning med 5 g colestipol dagligt ikke sker hyppigere end hver 4. uge, hvis nødvendigt.

Børn:

5-10 g dagligt eventuelt stigende til voksendosis.

Behandling af børn under 15 år er en specialistopgave.

Et brev på 5 g eller 10 g skal enten blandes i eller ledsages af samtidig væskeindtagelse på henholdsvis 100 ml eller 200 ml. Lestid kan blandes direkte i vand, mælk, juice eller lignende. Colestipol kan også blandes med mad, f.eks. suppe, forudsat at der indtages tilstrækkelig væske.

Omrøres grundigt for at sikre suspension. Colestipol bliver ikke opløst i væsken.

Behandling af forhøjede serum kolesterolniveauer bør begynde med kolesterolsænkende diæt. Patienten bør minimum være på diæt og få kostvejledning i 6 måneder før medicinsk behandling påbegyndes. Ved svært forhøjet LDL-kolesterol (≥ 225 mg/dl eller 5,8 mmol/l) eller ved kendt hjertekarsygdom kan en kortere periode overvejes. Patienten bør fortsætte med kolesterolsænkende diæt under medicinsk behandling.

Passende måling af lipider, herunder LDL-kolesterol og triglycerider anbefales for at opnå den ønskede terapeutiske effekt ved at anvende optimale og ikke for høje doser. Hvis den ønskede terapeutiske effekt ikke opnås med 5-30 g colestipol dagligt ved god compliance og acceptable bivirkninger, kan det overvejes at kombinere eller erstatte colestipol med anden behandling

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for colestipol eller hjælpestoffet anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypoprotrombinæmi og øget blødningstendens på grund af mindsket optagelse af vitamin K kan optræde hos patienter, som behandles med colestipol gennem længere tid. Behandles med tilskud af vitamin K.

Inden behandling med colestipol påbegyndes bør det sikres, at patienten ikke lider af sygdomme der øger kolesterol i blodet, f.eks. hypotyreose, dårlig kontrolleret diabetes mellitus, nefrotisk syndrom, dysproteinæmi, alkoholisme og obstruktiv leversygdom. Disse tilstande bør behandles, inden patienten sættes i behandling med colestipol. Desuden bør patientens øvrige medicin gennemgås for om denne evt. kunne øge serum LDL-kolesterol (LDL-C) eller total-kolesterol.

Når colestipol anvendes som monoterapi, vil det ikke afhjælpe hypertriglyceridæmi, men kan tværtimod øge koncentrationen af triglycerider i serum. Denne øgning er forbigående, men kan persistere hos nogle personer. Ses der en større stigning i triglycerider, bør det tages som udtryk for, at dosis skal reduceres eller at behandlingen med colestipol skal seponeres, kombineres med eller erstattes med anden behandling.

Effekt på vitaminabsorptionen

Colestipol binder galdesyren og kan påvirke normal fedtabsorption og dermed reducere absorptionen af folsyre og fedtopløselige vitaminer såsom vitamin A, D og K.

Da absorption af fedtopløselige vitaminer kan mindskes ved biliær cirrose, bør A, D, E og K vitaminer gives profylaktisk.

Pædiatrisk population

Behandling af børn under 15 år er en specialistopgave.

Der er begrænset erfaring med anvendelse af colestipol til børn, og derfor er dosering og langtidssikkerhed ikke klarlagt. I kliniske studier med colestipol granulat til børn er der anvendt doser på 5 g/dag – 20 g/dag. Ekspert i børn og unges kolesterolværdier fra *National Cholesterol Education Program (NCEP)* anbefaler, at man titrerer dosis hos børn fra 10 år og ældre. Titring baseres på kolesterolværdier og terapeutisk respons og skal ses som supplement til en diæt. Da binding af galdesyre kan påvirke absorptionen af de fedtopløselige vitaminer er passende monitorering af barnets vækst og udvikling nødvendig.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Da colestipol er en basisk anionbytter kan det have en kraftig affinitet over for andre anioner end galdehyre. *In vitro* forsøg har vist at colestipol binder visse stoffer. Colestipol kan dermed forsinke eller reducere absorptionen af oralt administreret medicin, der tages samtidig med colestipol. Intervallet mellem administration af colestipol og anden medicin bør være så lang som mulig, og patienterne bør tage anden medicin mindst 1 time før eller mindst 4 timer efter administrationen af colestipol for at undgå nedsat absorption.

Det er rapporteret at gentagne doser af colestipol administreret inden en enkeltdosis af propranolol, nedsætter absorptionen af propranolol. Et opfølgende studie med raske forsøgspersoner viste, at administration af en enkeltdosis af colestipol og propranolol eller gentagne doser af begge lægemidler, ikke påvirkede absorptionsgraden af propranolol. Der er ikke foretaget studier af colestipols virkning på andre β -blokkere. Patienter, der tager propranolol, bør derfor kontrolleres, når colestipol enten tilføjes deres behandling eller seponeres.

Kliniske studier har vist at absorptionen af chlorthiazid er markant nedsat selv ved administration 1 time før administration af colestipol.

Absorptionen af tetracyclin, furosemid, benzylpenicillin, hydrochlorthiazid og gemfibrozil er væsentlig nedsat, når de samtidig administreres med colestipol. Colestipol og gemfibrozil kan dog anvendes til samme patient, når de administreres med mindst 2 timers interval.

Der er ikke set påvirkning af biotilgængeligheden for phenytoin, acetylsalicylsyre, tolbutamid, methyldopa, nikotinsyre (niacin), clindamycin, phenprocoumon eller warfarin ved samtidig indgift af colestipol.

Der bør vises særlig forsigtighed ved samtidig behandling med colestipol og digoxin, da der er en potentiel risiko for binding mellem disse stoffer med deraf følgende nedsat absorption. Derfor bør serumværdier af digoxin måles i perioder, hvor det gives samtidig med colestipol eller hvis colestipol seponeres.

Galdehyrebinderende midler kan desuden påvirke absorptionen af orale phosphattilskud. Cholestyramin binder galdehyrer og reducerer eksponering for mycophenolsyre og mycophenolatmofetil. Da colestipol også binder galdehyrer, kan colestipol reducere eksponeringen for mycophenolsyre og potentielt reducere mycophenolatmofetils virkning.

4.6 Graviditet og amning

Fertilitet

Der er ingen data vedrørende colestipols indvirkning på fertiliteten hos mennesker. I et forsøg, hos rotter observeredes ingen påvirkning af reproduktionen, som kan tilskrives colestipol.

Graviditet

Der er ingen tilgængelige kliniske data vedrørende anvendelse af colestipol hos gravide kvinder. Selv om dyreforsøg ikke viser tegn på direkte eller indirekte skadelige virkninger med hensyn til graviditet, fosterudvikling, fødsel eller postnatal udvikling (se pkt. 5.3), bør der udvises forsigtighed ved ordination til gravide kvinder.

Anvendelse af colestipol til gravide, ammende kvinder eller kvinder i den fødedygtige alder bør kun ske, såfremt der er foretaget en vurdering af mulige fordele og risici for både moder og barn, på grund af den kendte interferens med absorption af fedtopløselige vitaminer.

Amning

Sikkerheden ved brug af colestipol til ammende kvinder er ikke undersøgt. Der bør udvises forsigtighed ved ordination til kvinder, der ammer.

4.7 Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Ikke mærkning.

Lestid påvirker ikke eller kun i ubetydelig grad evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner.

4.8 Bivirkninger

Gastrointestinale bivirkninger er de mest almindelige bivirkninger. Oftest forekommer obstipation hos ca. 10 % af patienterne.

Nedenstående skema viser bivirkningerne anført i organklasser og hyppighed (meget almindelig ($\geq 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjældnen ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); meget sjældne ($< 1/10.000$)), hyppighed ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Blod og lymfesystem Ikke kendt	Hypoprotrombinæmi, hæmoragisk diatese.
Metabolisme og ernæring Ikke almindelig Ikke kendt	Nedsat appetit. Mangel på fedtopløselige vitaminer A, D, E og/eller K, hyperkloræmisk acidose, hyperkalcæmi, hypotyreose.
Psykiske forstyrrelser Ikke almindelig	Søvnløshed.
Nervesystemet Meget almindelig Ikke almindelig	Migræne, sinushovedpine, hovedpine. Svimmelhed.
Hjerte Ikke almindelig	Angina pectoris, takykardi.
Luftveje, thorax og mediastinum Ikke almindelig	Dyspnø.
Mave-tarm-kanalen Meget almindelig Almindelig	Obstipation, abdominalsmerter, abdominalt ubehag. Hæmatokesi, hæmorroideblødning, diarré,

Ikke almindelig	opkastning, abdominal udspilning, dyspepsi, kvalme, flatulens.
Ikke kendt	Mavesår, hæmorrider. Glossitis, irritation af svælg, anorektale gener.
Lever og galdeveje Ikke almindelig	Kolecystitis, kolelithiasis.
Hud og subkutane væv Almindelig	Udslæt.
Ikke almindelig	Urticaria, dermatitis.
Knogler, led, muskler og bindevæv Almindelig	Arthritis, artralgi, rygsmerter, muskuloskeletale smerter, smerter i ekstremiteter.
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet Almindelig	Træthed.
Ikke almindelig	Brystmerter, perifert ødem, asteni.
Undersøgelser Ikke almindelig	Forhøjet alanin-aminotransferase, forhøjet aspartat-aminotransferase, forhøjet alkalisk phosphatase i blodet.

Indberetning af formodede bivirkninger

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

Lægemiddelstyrelsen
Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

4.9 Overdosering

Der er ikke rapporteret om tilfælde af overdosering af Lestid. Skulle overdosering forekomme, vil der sandsynligvis ske obstruktion af mave-tarmkanalen. Behandlingen bør bestemmes ud fra sværhedsgraden og placeringen af obstruktionen.

4.10 Udlevering

5. FARMAKOLOGISKE OPLYSNINGER

5.0 Terapeutisk klassifikation

C 10 AC 02 – Galdesyrebindende midler, lipid-modificerende, usammesatte

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Colestipol indeholder en aktiv anionbyttergruppe bundet til et inaktivt polymerskelet. I tarmen udveksles chlorid med andre anioner, overvejende ioniserede galdesyrer, som fjernes med afføringen. Det resulterende galdesyretab fører til øget omdannelse af kolesterol til galdesyrer. Herefter fjerner leveren kolesterol fra plasma gennem et øget antal LDL-receptorer i hepatocytens cellemembran.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Colestipol er hydrofil, men det er nærmest uopløseligt i vand (99,75 %) og det bliver ikke hydrolyseret af fordøjelsesenzymer. Højmolekylærvægt polymeren i colestipol bliver tilsyneladende ikke absorberet i mave-tarm-kanalen; colestipol aktiviteten er begrænset til mave-tarm-kanalens lumina og udskilles i fæces. Det binder galdesyre i tyndtarmens lumina, som medfører at disse udskilles i fæces sammen med polymeren. Hos mennesker bliver mindre end 0,17 % af en enkelt dosis C14-mærket colestipol udskilt i urinen, når der gives 20 g colestipol pr. dag i 60 dage.

Ved behandling for hyperkolesterolæmi indtræder initial respons efter 24-48 timer og peak respons indtræder 1 måned efter oral administration af colestipol.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Carcinogenicitet, mutagenese og nedsat fertilitet:

I rottestudier, hvor der blev anvendt cholestyramin resin (et galdesyrebindende stof svarende til colestipol) til at undersøge funktionen af forskellige intestinale faktorer, som fedt, galdesalte og mikrobiel flora i forbindelse med udviklingen af intestinale tumorer induceret ved potente carcinogener var den observerede incidens af disse tumorer større hos cholestyramin resin behandlede rotter sammenlignet med kontrolgruppen.

Relevansen af disse laboratorieobservationer fra rottestudier med cholestyramin resin er ukendt i forhold til klinisk brug af colestipol. I LCR-CPPT studiet (se pkt. 5.1) var den totale incidens af fatal og ikke-fatal neoplasma i begge behandlingsgrupper sammenlignelig. Da de forskellige kategorier af tumorer blev undersøgt, var de forskellige cancerformer i fordøjelsessystemet noget mere udbredt i cholestyramin gruppen. Det lille antal og de mange kategorier forhindrer at konklusioner kan drages. En opfølgning af LCR-CPPT deltagerne fra studiet er planlagt af sponsor for at specificere årsagen til mortalitet og cancer morbiditet.

Der var ingen tegn på dannelse af lægemiddelrelateret intestinal tumor, når colestipol blev administreret til rotter via føden over en periode på 18 måneder. Ifølge Ames test er colestipol ikke mutagen.

Reproduktion og teratologiske dyreforsøg gav ingen dokumentation for lægemiddeltoksicitet hos rotten eller dens afkom.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Silica, kolloid vandfri.

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

5 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Ingen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Brev (papir/alu/PE-laminat folie).

6.6 Regler for destruktion og anden håndtering

Ingen særlige forholdsregler.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Pfizer ApS

Lautrupvang 8

2750 Ballerup

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSE NR.

5 g: 09079

10 g: 15062

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE

19. december 1978

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

6. oktober 2017