

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Colestyramin-ratiopharm®

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder Dosisbeutel enthält 4,545 g Colestyramin 20 mit 12 % H₂O, entspr. 4,0 g Colestyramin 20.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Natrium, Lactose und Sucrose

1 Dosisbeutel enthält 4,09 g Sucrose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Hellgelbes, fein kristallines Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Die gleichzeitige Anwendung von *Colestyramin-ratiopharm®* mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) ist als adjuvante Therapie zur Diät angezeigt, um eine additive Reduktion der LDL-Cholesterin-(LDL-C)-Spiegel bei Patienten mit primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen mit einem Statin allein keine ausreichende Kontrolle möglich ist.
- *Colestyramin-ratiopharm®* als Monotherapie ist als adjuvante Therapie zur Diät zur Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie angezeigt, bei denen ein Statin als unangemessen betrachtet wird oder nicht gut vertragen wird.
- Chologene Diarrhoen
- Pruritus oder Ikterus bei partiellem Gallengangverschluss

Die vor der medikamentösen Behandlung eingeleiteten diätetischen Maßnahmen sollen während der Therapie beibehalten werden.

Bisher gibt es keine kontrollierten Langzeitversuche, welche die Wirkung von Colestyramin bei der primären oder sekundären Prävention von Komplikationen der Arteriosklerose belegen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Zur Festlegung von Behandlungsstrategien und Zielen für einzelne Patienten sind die aktuellen europäischen Richtlinien heranzuziehen. Vor dem Einleiten einer Therapie mit Colestyramin als Kombinationstherapie oder Monotherapie muss den Patienten eine cholesterinsenkende Diät verordnet und ein Lipidprofil erstellt werden, um die Gesamt-Cholesterin-(Gesamt-C-), HDL-Cholesterin-(HDL-C-) und Triglyceridspiegel zu ermitteln.

Während der Therapie sollte die Diät fortgesetzt werden, und die Serumspiegel an Gesamt-C, LDL-C und Triglyceriden sollten während der Behandlung in regelmäßigen Abständen ermittelt werden, um ein günstiges Erst- und Langzeitansprechen zu bestätigen.

Wenn eine Wechselwirkung mit einem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden kann, sollte dieses Arzneimittel mindestens 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach *Colestyramin-ratiopharm®* verabreicht werden, um das Risiko einer verringerten Absorption des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu minimieren (siehe 4.5 „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“).

Erwachsene

Kombinationstherapie

Eine Therapie mit Colestyramin kann eingeleitet werden, wenn Standard Dosen des HMG-CoA-Reduktaseinhibitors unangemessen sind oder nicht gut vertragen werden; die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für den jeweiligen HMG-CoA-Reduktaseinhibitor sollte zu Rate gezogen werden.

Für Erwachsene beträgt die Einzeldosis 1-4 Dosisbeutel (entsprechend 4-16 g Colestyramin). Die Tagesdosis kann auf mehrere Einzeldosen verteilt werden. Erforderlichenfalls kann die Tagesdosis auf maximal 6 Dosisbeutel (entsprechend 24 g Colestyramin) erhöht werden.

Monotherapie

Für Erwachsene beträgt die Einzeldosis 1-4 Dosisbeutel (entsprechend 4-16 g Colestyramin). Die Tagesdosis kann auf mehrere Einzeldosen verteilt werden. Erforderlichenfalls kann die Tagesdosis auf maximal 6 Dosisbeutel (entsprechend 24 g Colestyramin) erhöht werden.

Immer sollte mit einschleichender Dosierung begonnen werden, um gastrointestinale Nebenwirkungen zu vermeiden bzw. gering zu halten. Erforderliche Dosiserhöhungen sollten schrittweise erfolgen, mit regelmäßiger Überprüfung der Lipid-Werte.

Dosen von mehr als 24 g Colestyramin/Tag können möglicherweise die normale Fettaufnahme stören.

Für die Therapie bei chologischen Diarrhoen wird eine Anfangsdosis von 3 x 1 Dosisbeutel/Tag (entsprechend 12 g Colestyramin) empfohlen, mit nachfolgender Dosisanpassung, falls erforderlich.

Zur Behandlung von Pruritus und Ikterus aufgrund von partiellem Gallengangsverschluss sind 1-2 Dosisbeutel/Tag (entsprechend 4-8 g Colestyramin als Tagesdosis) ausreichend.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder wird die Dosierung nach dem Körpergewicht berechnet:

$$\frac{\text{Körpergewicht (kg)} \times \text{Erwachsenendosis (g)}}{70 \text{ kg}}$$

= Colestyramin (g)

Um mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen gering zu halten, ist es sinnvoll, die Behandlung bei Kindern immer mit einer Dosis/Tag zu beginnen. Anschließend sollte die Dosis schrittweise alle 5-7 Tage bis zum erwünschten therapeutischen Effekt gesteigert werden.

Ältere Patienten

Es liegen keine Hinweise dafür vor, dass bei der Anwendung von Colestyramin an älteren Patienten besondere Bedingungen erforderlich sind.

Art und Dauer der Anwendung

Colestyramin-ratiopharm[®] muss oral mit einer Mahlzeit eingenommen werden.

Das Arzneimittel ist eingerührt in reichlich (beliebiger) Flüssigkeit einzunehmen.

Eine Einnahme vor den Hauptmahlzeiten ist empfehlenswert. Den Inhalt des Dosisbeutels vor der Einnahme in reichlich Flüssigkeit (ca. 200 ml) einrühren. Anstelle von Wasser können andere beliebige Getränke, klare Suppen oder auch saftreiche Kompotte verwendet werden.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Grunderkrankung. In den meisten Fällen ist eine Dauertherapie erforderlich.

Alle Patienten mit Diarrhoe aufgrund einer Störung der Gallensäurenresorption sollten innerhalb von 3 Tagen auf die Therapie ansprechen. Bei Nichtansprechen sollte mit einer anderen Therapie begonnen werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Darmverschluss oder Gallengangverlegung
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Colestyramin mit einem Statin sollte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das jeweilige Statin bezüglich der Gegenanzeigen konsultiert werden.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Einleitung der Therapie mit Colestyramin-ratiopharm[®] sollten sekundäre Ursachen einer Hypercholesterinämie (d. h. schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Dysproteinämien, obstruktive Lebererkrankung, andere pharmakologische Therapie, Alkoholismus) ausgeschlossen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Colestyramin-ratiopharm[®] mit einem Statin sollte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das jeweilige Statin bezüglich der Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung konsultiert werden.

Bei Behandlung von Patienten mit Triglyceridspiegeln über 3,4 mmol/l ist aufgrund der triglyceridsteigernden Wirkung von Colestyramin Vorsicht geboten.

Colestyramin kann Verstopfung auslösen oder eine bestehende Verstopfung verschlimmern. Das Risiko einer Verstopfung muss besonders bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und Angina pectoris berücksichtigt werden.

Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Colestyramin bei Patienten mit Dysphagie, schweren gastrointestinalen Motilitätsstörungen, entzündlichen Darmerkrankungen, Leberinsuffizienz oder größeren Magen-Darm-Traktoperationen wurden nicht ermittelt. Daher darf Colestyramin bei Patienten mit diesen Erkrankungen nur mit Vorsicht angewendet werden.

Bei Patienten unter Antikoagulanzen muss die gerinnungshemmende Therapie eng überwacht werden, da Gallensäuren-Komplexbildner nachweislich sowohl die Resorption von Vitamin K senken als auch die gerinnungshemmende Wirkung von Antikoagulanzen beeinträchtigen.

Nach Absetzen dieses Präparates kann es zu einer Erhöhung des Digitalispegels kommen.

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie Colestyramin nie in trockener Form einnehmen dürfen. Die Verträglichkeit wird durch längeres Quellenlassen in Flüssigkeit verbessert.

Dieses Arzneimittel enthält bis zu 37,8 mg Natrium pro Dosisbeutel, entsprechend 1,9 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten *Colestyramin-ratiopharm[®]* nicht einnehmen.

1 Dosisbeutel enthält 4,09 g Sucrose (Zucker). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Colestyramin-ratiopharm[®] kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Die Eigenschaften von Colestyramin als Anionenaustauscherharz bringen es mit sich, dass grundsätzlich eine Verzögerung oder Verminderung der Resorption anderer oral verabreichter Medikamente, wie z. B. Phenylbutazon, Hydrochlorothiazid, Tetracyclin, Penicillin G, Phenobarbital und Schilddrüsenpräparate erfolgen kann. Wenn eine Wechselwirkung mit einem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden kann, sollte dieses Arzneimittel mindestens 1 Stunde vor oder 4 Stunden nach *Colestyramin-ratiopharm[®]* verabreicht werden, um das Risiko einer verringerten Absorption des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu minimieren.
- Colestyramin kann außerdem die Pharmakokinetik von Arzneimitteln, die einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen (z. B. Digitoxin, orale Antikoagulanzen, Östrogene), auch bei Einnahme in zeitlichem Abstand, stark beeinflussen. Daher kann ein rasches Absetzen zu einer lebensbedrohlichen Situation führen, wenn unter einer Colestyramin-Behandlung ein potenziell toxisches Arzneimittel (wie z. B. Digitoxin) auf die entsprechende Erhaltungsdosis titriert wurde. Ebenso kann es durch das Absetzen von Colestyramin zu einer verstärkten Wirkung oraler Antikoagulanzen kommen. Wenn Arzneimittel angewendet werden, bei denen sich eine Blutspiegeländerung in klinisch signifikanter Weise auf die Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit auswirken könnte, muss der Arzt eine Überwachung der Serumspiegel oder Wirkungen in Erwägung ziehen.
- Bei Patienten unter Antikoagulanzen muss die gerinnungshemmende Therapie eng überwacht werden, da Gallensäuren-Komplexbildner nachweislich sowohl die Resorption von Vitamin K senken als auch die gerinnungshemmende Wirkung von Antikoagulanzen beeinträchtigen. Die Wirkung einer Schilddrüsenhormonersatztherapie muss überwacht werden, da Gallensäuren-Komplexbildner nachweislich die Resorption von Thyroxin verringert haben. Eine verringerte empfängnisverhütende Wirkung kann bei Anwendung von Colestyramin an Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, nicht ausgeschlossen werden, da Gallensäuren-Komplexbildner nachweislich den $t_{1/2}$ -Wert von Ethinylestradiol verringern.

Andere Wechselwirkungen

- Bei der Behandlung von Patienten mit Anfälligkeit für einen Mangel an fettlöslichen Vitaminen, wie z. B. Patienten mit Malabsorption, ist Vorsicht geboten. Bei diesen Patienten wird eine Überwachung der Vitamin-A-, D- und E-Spiegel und eine Beurteilung des Vitamin-K-Status mittels Messung von Koagulationsparametern empfohlen, und die Vitamine sollten bei Bedarf ergänzend verabreicht werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Bei gleichzeitiger Anwendung von *Colestyramin-ratiopharm[®]* mit einem Statin sollte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das jeweilige Statin bezüglich der Gegenanzeigen konsultiert werden.

Die Erfahrungen über die Einnahme von Colestyramin in der Schwangerschaft und Stillzeit sind nicht ausreichend. Die Gabe von Colestyramin kann zur verminderten Resorption fettlöslicher Vitamine (A, D, E, K) führen. Dies kann schwerwiegende Folgen für das Kind (Blutungsneigung) haben.

Schwangerschaft

Bei Notwendigkeit einer Blutcholesterinsenkung während der Schwangerschaft sollte Colestyramin nur verwendet werden, falls keine sichere Alternative existiert. Dabei ist auf eine ausreichende Zufuhr fettlöslicher Vitamine zu achten.

Stillzeit

Colestyramin wird nicht in die Muttermilch ausgeschieden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Colestyramin hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

sehr häufig	$\geq 1/10$
häufig	$\geq 1/100, < 1/10$
gelegentlich	$\geq 1/1.000, < 1/100$
selten	$\geq 1/10.000, < 1/1.000$
sehr selten	$< 1/10.000$
nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Immunsystems

Allergische Reaktionen sowie Rötungen und Reizungen der Haut, der Zunge und im Analbereich wurden berichtet.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: Hyperchlorämische Azidose bei Kindern und bei Patienten mit Niereninsuffizienz unter Langzeittherapie

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation

Häufig: Übelkeit, Völlegefühl, Sodbrennen, Appetitlosigkeit, Dyspepsie, Brechreiz, Blähungen, Diarrhoen

Gelegentlich: Erbrechen

Sehr selten: Verstärkung einer vorbestehenden Steatorrhoe, verminderte Resorption fettlöslicher Vitamine, Verminderung der Folsäurekonzentration im Serum

Leber- und Gallenerkrankungen

Zu Beginn der Therapie ist ein Anstieg der alkalischen Phosphatase und der Transaminasen beobachtet worden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Da Colestyramin nicht resorbiert wird, besteht nur ein geringes Risiko einer systemischen Toxizität. Es kann zu gastrointestinalen Symptomen kommen.

Die gastrointestinalen Nebenwirkungen sind dosisabhängig. Eine schwere Obstipation bis zum mechanischen Ileus ist möglich und ist symptomatisch zu behandeln.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallensäuren-Komplexbildner
ATC-Code: C10AC01

Colestyramin ist ein basisches Anionenaustauscharz, das aus Polymeren von Styrol (Vinylbenzol) und etwa 2 % Divinylbenzol mit in die Netzstruktur eingefügten quartären Ammoniumgruppen besteht. Die relative Molekülmasse beträgt etwa 10^6 . Colestyramin ist stark hydrophil, dabei wasserunlöslich, fermentativ nicht aufschließbar und kann somit auch nicht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert werden. In der Handelsform liegt Colestyramin als Chlorid vor. Im Magen-Darm-Trakt besitzt es eine hohe Affinität zu Gallensäuren. Beim Kontakt mit gallensauren Salzen wird das Chlorid gegen den Gallensäurenrest ausgetauscht unter Entstehung von Natriumchlorid.

Cholesterin ist der einzige Vorläufer der Gallensäuren. Während der normalen Verdauung werden Gallensäuren in den Darm sezerniert. Ein großer Teil der Gallensäuren wird dann vom Darmtrakt rückresorbiert und über den enterohepatischen Kreislauf wieder zur Leber zurücktransportiert.

Da Colestyramin Gallensäuren im Darm bindet und ihre Rückresorbierung hemmt, kommt es bei schwindendem Gallensäurenpool zur Heraufregulierung des Leberenzym Cholesterin-7- α -Hydroxylase, wodurch die Umwandlung von Cholesterin zu Gallensäuren gesteigert wird.

Dies führt zu einem verstärkten Bedarf an Cholesterin in den Leberzellen, was eine zweifache Wirkung auslöst: einmal die Steigerung der Transkription und Aktivität des Cholesterinbiosyntheseenzym Hydroxymethylglutarylcoenzym-A-(HMG-CoA)Reduktase und auf der anderen Seite die Steigerung der Anzahl der hepatischen Low-Density-Lipoprotein-Rezeptoren. Es kann auch zum gleichzeitigen Anstieg der Very-Low-Density-Lipoproteinsynthese kommen. Diese ausgleichenden Wirkungen führen zu einer gesteigerten Clearance von LDL-C aus dem Blut, und dies löst wiederum eine Senkung der LDL-C-Serumspiegel aus.

Die Wirkungen von Colestyramin auf die Mortalität oder Morbidität wurden noch nicht ermittelt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Colestyramin wird nicht aus dem Magen-Darm-Trakt resorbiert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Aus den Untersuchungen zur chronischen Toxizität liegen keine Erkenntnisse vor, die zu dem Verdacht führen, dass beim Menschen bisher unbekannt Nebenwirkungen auftreten könnten.

Es wurden keine Studien bezüglich mutagener Wirkungen durchgeführt. Aus Langzeitstudien an der Ratte und an der Maus ergab sich kein Hinweis auf ein karzinogenes Potenzial.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben bis zu oralen Dosen von 2 g/kg/Tag keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen, embryotoxische Wirkungen oder Störungen der Peri-Postnatalentwicklung ergeben.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Carmellose-Natrium (Ph.Eur.), Hypromellose, Hochdisperses Siliciumdioxid, Citronensäure-Monohydrat (Ph.Eur.), Riboflavinphosphat-Natrium, Sucrose, Vanillin, Orangenaroma (enthält Lactose).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

5 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Packung mit 50 Dosisbeuteln mit jeweils 9,5 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Packung mit 100 Dosisbeuteln mit jeweils 9,5 g Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

16834.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 12. August 1996

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 18. Februar 2005

10. STAND DER INFORMATION

August 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig