

Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels)

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Vasosan® P

4 g pro Dosis, Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Wirkstoff: Colestyramin

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

100 g enthalten 73,82 g Colestyramin, wasserfrei

1 Dosisbeutel mit 5,4 g Granulat enthält 4,0 g Colestyramin

2 Messlöffelfüllungen entsprechen 4,0 g Colestyramin

Sonstige Bestandteile siehe Abschnitt 6.1. Enthält Saccharose siehe unter 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

Gelb- bräunliches Granulat

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

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

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 cholesterolsenkende Diät verordnet und ein Lipidprofil erstellt werden, um die Gesamt-Cholesterol- (Gesamt-C), HDL-Cholesterol- (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 Langzeitergebnis zu bestätigen.

Wenn eine Wechselwirkung mit einem gleichzeitig angewendeten Arzneimittel nicht ausgeschlossen werden kann, sollte dieses Arzneimittel mindestens eine Stunde vor oder vier

Stunden nach Vasosan® P verabreicht werden, um das Risiko einer verringerten Absorption des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu minimieren (siehe 4.5).

Vasosan® P muss oral mit einer Mahlzeit und mit Flüssigkeit eingenommen werden.

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 oder 2 – 8 Messlöffelfüllungen (entsprechend 4 – 16 g Colestyramin). Die Tagesdosis kann auf mehrere Einzeldosen verteilt werden. Erforderlichenfalls kann die Tagesdosis auf maximal 6 Dosisbeutel bzw. 12 Messlöffelfüllungen (entsprechend 24 g Colestyramin) erhöht werden.

Monotherapie

Für Erwachsene beträgt die Einzeldosis 1 – 4 Dosisbeutel bzw. 2 – 8 Messlöffelfüllungen (entsprechend 4 – 16 g Colestyramin). Die Tagesdosis kann auf mehrere Einzeldosen verteilt werden. Erforderlichenfalls kann die Tagesdosis auf maximal 6 Dosisbeutel bzw. 12 Messlöffelfüllungen (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 Lipidwerte. Dosen von mehr als 24 g Colestyramin pro Tag können möglicherweise die normale Fettaufnahme stören.

Für die Therapie bei chologischen Diarrhoen wird eine Anfangsdosis von 3 x 1 Dosisbeutel/Tag bzw. 3 x 2 Messlöffelfüllungen (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 bzw. 2 – 4 Messlöffelfüllungen (entsprechend 4 – 8 g Colestyramin Tagesdosis) ausreichend.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder wird die Dosierung nach dem Körpergewicht berechnet:

$$\text{KG (kg)} \times \text{Erw.-dos. (g)}$$

$$\text{Colestyramin (g)} = \frac{\text{-----}}{70 \text{ kg}}$$

Um mögliche gastrointestinale Nebenwirkungen gering zu halten, ist es sinnvoll, die Behandlung bei Kindern immer mit einer Dosis pro 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 ist eingerührt in reichlich (beliebiger) Flüssigkeit zu nehmen.

Eine Einnahme vor den Hauptmahlzeiten ist empfehlenswert. Den Inhalt des Dosisbeutels oder des Messlöffels 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 Diarrhöe 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 gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem 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 Vasosan® P sollten sekundäre Ursachen einer Hypercholesterolämie (d.h. schlecht eingestellter Diabetes mellitus, Hypothyreose, nephrotisches Syndrom, Dysproteinämien, obstruktive Lebererkrankung, andere pharmakologische Therapie, Alkoholismus) ausgeschlossen werden.

Bei gleichzeitiger Anwendung von Vasosan® P 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, Schluckbeschwerden, 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 Digitalisspiegels kommen.

Zusätzlich für Vasosan® P Granulat

Patienten sollten darauf hingewiesen werden, dass sie Colestyramin nie in trockener Form einnehmen dürfen. Die Verträglichkeit wird durch längeres Quellenlassen in Flüssigkeit verbessert. Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Vasosan® P nicht einnehmen.

1 Dosisbeutel bzw. 2 Messlöffelfüllungen enthalten insgesamt 0,8 g Saccharose (Zucker) bzw. verdauliche Zucker im Apfel-Pektin-Extrakt.

Vasosan® P kann schädlich für die Zähne sein (Karies).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

- Die Eigenschaften von Colestyramin als Anionenaustauscher 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 eine Stunde vor oder vier Stunden nach Vasosan® P 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 Schilddrüsenhormon-Ersatztherapie 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 Vasosan® P mit einem Statin sollte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das jeweilige Statin bezüglich der Gegenanzeigen konsultiert werden.

Schwangerschaft:

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.

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 vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig ($\geq 1/10$)

Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)

Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)

Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)

Sehr selten ($< 1/10.000$)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation

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

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.

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

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

Erkrankungen des Immunsystems

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

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 über das

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz

Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3

D-53175 Bonn

Website: <http://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 basischer Anionenaustauscher, der 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.

Cholesterol 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 Cholesterol-7- α -Hydroxylase, wodurch die Umwandlung von Cholesterol zu Gallensäuren gesteigert wird. Dies führt zu einem verstärkten Bedarf an Cholesterol in den Leberzellen, was eine zweifache Wirkung auslöst: einmal die Steigerung der Transkription und Aktivität des Cholesterolbiosynthese-Enzyms Hydroxymethyl-glutarylcoenzym 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 unbekannte 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 Potential.

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

100 g Granulat enthalten: 5,58 g Saccharose; 20,0 g Apfelpektin-Extrakt; Orangenaroma

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit von Vasosan® P beträgt 3 Jahre.
Inhalt der Dose nach Anbruch 8 Wochen verwendbar.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Dose fest verschlossen halten, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Stets im Originalbehältnis aufbewahren. Hinweise zur Aufbewahrungsdauer siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Granulat zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen

50 Dosisbeutel mit 5,4 g Granulat

100 Dosisbeutel mit 5,4 g Granulat

1 Dose 400 g Granulat mit innenliegendem Meßlöffel

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Agraria Pharma GmbH

Kesselsdorfer Str. 116

01159 Dresden

Tel.: +49 (0)351 43157 0

Fax: +49 (0)351 43157 26

8. ZULASSUNGSNUMMER

Zul.-Nr. 3000152.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum Erteilung der Zulassung: 05.01.1998

Datum Erteilung der Verlängerung der Zulassung: 17.06.2004

10. STAND DER INFORMATION

01/2023

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Beratungsinformation für Apotheken

Neben Vasosan® P steht Vasosan S zur Verfügung.

Bei gleichem Gehalt an Colestyramin weist Vasosan S einen höheren Anteil an Saccharose und einen geringeren Anteil an Apfelpektin-Extrakt auf.

Die Anwendung von Vasosan S wird gegenüber Vasosan® P empfohlen bei schlechter Verträglichkeit des Apfelpektin-Extrakts, bei vermehrter Fettausscheidung mit dem Stuhl (Fett-Durchfall, Steatorrhö) und nach intestinaler Bypassoperation.

Außerdem können geschmackliche Gründe die Auswahl beeinflussen.

Vasosan® P enthält einen höheren Anteil an dem Apfelpektin-Extrakt. Durch den Apfelpektin-Extrakt wird die gastro-intestinale Verträglichkeit verbessert und damit die Compliance des Patienten gefördert. Außerdem ist Vasosan® P durch den geringeren Anteil an Saccharose für die Anwendung beim Diabetiker vorzuziehen.