



1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Lipocol-Merz® Kautablette, 2 g
Wirkstoff: Colestyramin 20

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff:

Eine Kautablette enthält 2 g Colestyramin 20.
Sonstige Bestandteile: Sucrose (Zucker), Glucose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Kautabletten.

Die Kautabletten sind biplane, facettierte, gebrochen weiß bis leicht gelbliche runde Tabletten mit einseitiger Kerbe.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- **Monotherapie:** Lipocol-Merz® Kautablette 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 nicht indiziert ist oder nicht gut vertragen wird.
- **Kombinationstherapie:** Lipocol-Merz® Kautablette zusammen 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.

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.

Lipocol-Merz® Kautablette wird angewendet bei:

- Chologen Diarrhoen
- Pruritus oder Ikterus bei partiellem Gallengangsverschluss.

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 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 Lipocol-Merz® Kautablette verabreicht werden, um das Risiko einer verringerten Absorption des gleichzeitig angewendeten Arzneimittels zu minimieren (siehe Abschnitt 4.5).

Erwachsene

Monotherapie

Für Erwachsene beträgt die Einzeldosis 2–8 Kautabletten (entsprechend 4–16 g Colestyramin 20). Die Tagesdosis kann auf mehrere Einzeldosen verteilt werden. Falls erforderlich kann die Tagesdosis auf maximal 12 Kautabletten (entsprechend 24 g Colestyramin) erhöht werden.

Kombinationstherapie

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

Für Erwachsene beträgt die Einzeldosis 2–8 Kautabletten (entsprechend 4–16 g Colestyramin 20). Die Tagesdosis kann auf mehrere Einzeldosen verteilt werden. Erforderlichenfalls kann die Tagesdosis auf maximal 12 Kautabletten (entsprechend 24 g Colestyramin 20) erhöht werden.

Es sollte stets 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 pro Tag können möglicherweise die normale Fettaufnahme stören.

Für die Therapie bei chologen Diarrhoen wird eine Anfangsdosis von 3 × 2 Kautabletten/Tag (entsprechend 12 g Colestyramin 20) empfohlen, mit nachfolgender Dosisanpassung, falls erforderlich.

Zur Behandlung von Pruritus und Ikterus aufgrund von partiellem Gallengangsverschluss sind 2–4 Kautabletten/Tag (entsprechend 4–8 g Colestyramin 20) ausreichend.

Kinder und Jugendliche

Für Kinder wird die Dosierung nach dem Körpergewicht berechnet:

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

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.

Art der Anwendung

Lipocol-Merz® Kautablette muss oral mit einer Mahlzeit und mit Flüssigkeit eingenommen werden.

Eine Einnahme vor den Hauptmahlzeiten ist empfehlenswert. Die Kautabletten sollten gründlich eingespeichelt werden und anschließend zerkaut oder gelutscht werden. Nach der Einnahme soll reichlich Flüssigkeit nachgetrunken werden.

Bei kariös anfälligem Gebiss sollte wegen des Zuckergehaltes der Kautablette die Mundhöhle gründlich gespült werden.

Die Dauer der Behandlung richtet sich nach der Grunderkrankung. In den meisten Fällen ist eine Dauertherapie erforderlich. Die Anwendungsdauer richtet sich nach dem Bedarf und wird vom behandelnden Arzt bestimmt.

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

Absolut:

- Überempfindlichkeit gegen Colestyramin 20 oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile von Lipocol-Merz® Kautablette
- Darmverschluss oder Gallengangverengung
- Bei gleichzeitiger Anwendung von Colestyramin 20 mit einem Statin sollte die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels für das jeweilige Statin bezüglich der Gegenanzeigen konsultiert werden.

Relativ:

- Obstipation.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vor Einleitung der Therapie mit Lipocol-Merz® Kautablette 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 Lipocol-Merz® Kautablette mit einem Statin sollte die Fachinformation 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 gastroin-

testinalen 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 Digitalispiegels kommen.

Medikamente, vor allem solche mit sauren Eigenschaften (z.B. Phenylbutazon, Cumarinderivate) können von diesem Medikament gebunden werden. Es wird daher empfohlen, andere Arzneimittel mindestens mit einem Abstand von einer Stunde einzunehmen.

Bei Patienten mit Magen-Darm-Geschwüren ist Vorsicht geboten.

Eine Aktivierung oder Verschlimmerung bestehender Geschwüre ist möglich.

Bei Langzeitanwendung sollten bei Risikopatienten regelmäßig die Blutelektrolyte überprüft werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Lipocol-Merz® Kautablette nicht einnehmen.

Hinweis für Diabetiker: 1 Kautablette enthält ca. 3 g Saccharose (Zucker), entsprechend ca. 0,25 Broteinheiten (BE) (entspr. 50 kJ (12 kcal)). Dies ist bei Patienten mit Diabetes mellitus zu berücksichtigen.

Der häufige und dauernde Gebrauch von Lipocol-Merz® Kautablette 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 Lipocol-Merz® Kautablette 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. Digoxin, orale Antikoagulanzen, Östrogene), auch bei Einnahme in zeitlichem Abstand, stark beeinflussen. Da-

her kann ein rasches Absetzen zu einer lebensbedrohlichen Situation führen, wenn unter einer Colestyramin-Behandlung ein potenziell toxisches Arzneimittel (wie z.B. Digoxin) 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 verringern können.
- 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 (siehe Abschnitt 4.6).

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

Frauen im gebärfähigen Alter

Colestyramin kann die empfängnisverhütende Wirkung von oralen Kontrazeptiva verringern (siehe Abschnitt 4.5).

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 und Stillzeit 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, jedoch kann der Gehalt an fettlöslichen Vitaminen in der Muttermilch wegen der verminderten Resorption erniedrigt sein.

Fertilität:

Es liegen weder präklinische noch klinische Daten zu einem möglichen Einfluss von Colestyramin auf die weibliche und männliche Fertilität vor.

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 der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100, < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1000, < 1/100
Selten	≥ 1/10000, < 1/1000
Sehr selten	< 1/10000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation

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

Gelegentlich: Erbrechen

Sehr selten: Verstärkung einer vorbestehenden Steatorrhoe.

Leber- und Gallenerkrankungen

Nicht bekannt: 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, Mangel fettlöslicher Vitamine.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Nicht bekannt: Rötungen und Reizungen der Haut, der Zunge und im Perianalbereich wurden berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Nicht bekannt: Allergische Reaktionen wurden berichtet.

Untersuchungen

Sehr selten: Erniedrigte Folsäurekonzentration im Blut.

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 20 ist chemisch betrachtet Polystyroldivinylbenzocopolymer als Chlorid. Colestyramin ist ein basisches Anionenaustauschharz, das aus Polymeren von Styrol (Vinylbenzol) und etwa 2% Divinylbenzol mit in die Netzstruktur eingeführten 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 Rückresorption 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 Cholesterolbiosyntheseenzym 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 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. Bei bestimmungsgemäßer Anwendung ist ein genotoxisches Risiko nicht erkennbar.

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.

Im Tierversuch (Ratte) war während der Trächtigkeit die Wirkung von Lipocol-Merz® Kautablette auf die Cholesterolproduktion des Muttertieres herabgesetzt. Eine Beeinflussung der fetalen Cholesterol synthese ist nicht auszuschließen. Adulte Nachkommen von Muttertieren, die während der Trächtigkeit und Laktation einer Lipocol-Merz® Kautablette – Medikation unterzogen worden waren, zeigten im Belastungstest erhöhte Cholesterolwerte im Plasma.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Sucrose, Arabisches Gummi, Sprühetgetrockneter Glucosesirup, Lemonaroma Durarome, Glycerol(mono,tri)docosanoat, Propylenglycolalginat, Gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Es liegen Originalpackungen mit 102 Kautabletten N 2 vor; die Kautabletten werden in Blisterstreifen verpackt.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Merz Pharmaceuticals GmbH
Eckenheimer Landstraße 100
60318 Frankfurt/Main

Telefon: 069/1503-0
Telefax: 069/1503-200
24-Stunden Telefondienst für Notfälle:
06131/19240

8. ZULASSUNGSNUMMER

6143685.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

08/2003

10. STAND DER INFORMATION

06/2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt