

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

QUANTALAN zuckerfrei - Pulver

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Beutel enthält 4 g wasserfreies Colestyramin
 Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: 0,03 g Aspartam (pro Beutel)
 Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile - siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver zur Herstellung einer Suspension zum Einnehmen
 Weißes bis cremefarbiges Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1. Anwendungsgebiete

Quantalan wird angewendet bei Erwachsenen, Jugendlichen und Kindern.

Zum Anionenaustausch bei

- Hypercholesterinämie (Hyperlipidämie-Typ IIa)
- Gleichzeitige Anwendung mit einem HMG-CoA-Reduktaseinhibitor (Statin) als adjuvante Therapie zur Diät, 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.
- Adjuvante Monotherapie zur Diät, um eine Reduktion des erhöhten Gesamt- und LDL-Cholesterins bei Patienten mit isolierter primärer Hypercholesterinämie zu erzielen, bei denen ein Statin als ungeeignet betrachtet oder nicht gut vertragen wird.
- Chologenen Diarrhoen (z.B. nach Ileumresektion)
- Pruritus infolge partieller biliärer Obstruktion (primäre biliäre Zirrhose)

4.2. Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung von Colestyramin richtet sich nach dem klinischen Befund, den Laborwerten und dem, unter der Medikation erzielten, jeweiligen therapeutischen Effekt.

Eine Dosiserhöhung sollte einschleichend mit regelmäßiger Überprüfung der Lipid/Lipoprotein-Werte erfolgen (erster Tag 1, zweiter Tag 2 Beutel usw.).

Während der Therapie sollte die cholesterinsenkende Diät fortgesetzt werden. Die Serumspiegel an Gesamt-Cholesterin, LDL-Cholesterin und Triglyceriden sollten in regelmäßigen Abständen ermittelt werden, um ein günstiges Erst- und Langzeitansprechen auf die Therapie zu bestätigen bzw. mögliche signifikante Veränderungen zu detektieren. Eine günstige Entwicklung der Cholesterinreduktion sollte innerhalb des ersten Monats der Therapie mit Quantalan erfolgen. Die Therapie sollte fortgesetzt werden, um die Cholesterinreduktion aufrechtzuerhalten.

Erwachsene

Die durchschnittliche Tagesdosis für Erwachsene beträgt 12 - 16 g Colestyramin (3 - 4 Beutel).

- *Zur Senkung des Cholesterinspiegels:*

1 Beutel (4 g Colestyramin) 2 - 4x täglich (8 - 16 g Colestyramin). Bei Bedarf kann die Dosis bis zu einem Maximum von 24 g täglich erhöht werden. Eine Dosis von mehr als 24 g Colestyramin täglich kann die normale Fettresorption beeinträchtigen.

- *Zur Behebung der durch Gallensäure-Malabsorption verursachten Diarrhoe:*

1 Beutel 3x täglich; danach Dosierung nach Bedarf anpassen.

- *Bei Pruritus infolge partieller biliärer Obstruktion:*

1 - 2 Beutel täglich

Kinder und Jugendliche

Kinder bis 12 Jahre:

- *Zur Senkung des Cholesterinspiegels oder Behebung des Pruritus:*

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

Es empfiehlt sich bei Kindern eine einschleichende Dosierung, man beginnt mit einer Dosis pro Tag, die Dosierung wird dann schrittweise jeden 5. bis 7. Tag erhöht, bis zur Erreichung der für die Therapie nötigen Dosis.

- *Zur Behebung der durch Gallensäure-Malabsorption verursachten Diarrhoe* sollte die Anfangsdosis sein:
½ Beutel 3x täglich, d.h. 2 - 6 g Colestyramin täglich.

Jugendliche:

Die Dosierung für Kinder über 12 Jahre richtet sich nach der Dosierung für Erwachsene.

Ältere Patienten (ab 65 Jahren)

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

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Quantalan - Pulver wird mit reichlich Flüssigkeit (Fruchtsaft, Milch etc.) oder Weichspeise (Kompott, Joghurt etc.) gemischt und zu den Mahlzeiten eingenommen (siehe auch Abschnitt 6.6).

Die empfohlene Einnahmezeit ist bis zu 1 Stunde vor der Mahlzeit oder zu den Mahlzeiten (siehe auch Abschnitte 4.4 und 4.5).

Dauer der Anwendung

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 Gallensäureresorption 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 Colestyramin oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile, Phenylketonurie, bei eindeutig festgestellter Obstruktion der Gallenwege oder des Darms, bei schweren Nierenfunktionsstörungen (wegen der Möglichkeit einer hyperchlorämischen Azidose), Nephrokalzinose und Hyperparathyreoidose.

4.4. Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Quantalan soll nie in trockener Form eingenommen, sondern immer mit Flüssigkeit vermischt werden!

Generell sollten vor Beginn der Therapie mit Quantalan Erkrankungen, die zur Erhöhung des Cholesterinspiegels führen können, wie z.B. Hypothyroidismus, Diabetes mellitus, nephrotisches Syndrom, Dysproteinämie und obstruktive Lebererkrankungen ausgeschlossen bzw. behandelt werden. Zusätzlich sollte vor Beginn der Therapie mit Quantalan der Versuch unternommen werden, den Cholesterinspiegel durch geeignete Diät und Gewichtsreduktion zu senken.

Hinweis für Patienten mit Phenylketonurie: 1 Beutel Quantalan enthält 3,6 mg Phenylalanin pro Gramm Colestyramin (aus Aspartam). Daher ist die Anwendung von Quantalan bei Patienten mit Phenylketonurie nicht angezeigt (siehe auch 4.3).

Die Serum-Triglycerid- und Cholesterinspiegel müssen periodisch bestimmt werden.

Bei Patienten mit Ulcus ventriculi oder einer Ulcusamnese ist Vorsicht geboten. Aktivierung oder Verschlimmerung bestehender Ulcera kann möglich sein.

Anionenaustauscherharze einschließlich Colestyramin reduzieren primär die Plasma-LDL-Spiegel, können aber die Triglyceridspiegel erhöhen. Deshalb sollten Patienten mit Hypertriglyceridämie nicht mit Colestyramin behandelt werden.

Alle Patienten mit Diarrhoe aufgrund einer Störung der Gallensäureresorption sollten innerhalb von 3 Tagen auf die Therapie ansprechen. Bei Nichtansprechen sollte mit einer anderen Therapie begonnen werden. Quantalan sollte bei Patienten mit exudativer oder blutiger Diarrhoe nicht angewendet werden.

Bei Langzeittherapie mit Colestyramin kann es zu einem Mangel an fettlöslichen Vitaminen kommen, deshalb sollte bei hoher Dosierung oder längerfristiger Verabreichung (besonders während Schwangerschaft und Stillzeit) eine tägliche Zufuhr von Vitamin A, D, E und K in Betracht gezogen werden.

Bei Langzeitbehandlung mit Colestyramin besteht möglicherweise ein Zusammenhang mit einer erhöhten Blutungsneigung aufgrund einer Hypoprothrombinämie und einem Vitamin K-Mangel. Die Blutungsneigung spricht im Allgemeinen sofort auf eine parenterale Vitamin K-Gabe an. Ein erneutes Auftreten kann durch orale Vitamin K-Gabe verhindert werden.

Bei einer Langzeittherapie könnte es zu einem Sinken des Serum- und Erythrozyten-Folatgehalts kommen. In diesem Fall sollte eine Ergänzung mit Folsäure in Erwägung gezogen werden.

Bei Langzeitbehandlung mit hohen Dosen Quantalan kann eine hyperchlorämische Azidose auftreten, da es sich hierbei um ein Anionenaustauscherharz in Chloridform handelt. Das trifft vor allem auf junge oder kleinere Patienten zu, bei denen die relative Dosis höher sein kann.

Da bei gleichzeitiger Verabreichung anderer Medikamente (siehe Abschnitt 4.5) diese an Colestyramin gebunden werden können, soll ein zeitlicher Abstand der Einnahme gewählt werden. Um eine ungestörte Resorption zu erreichen, werden diese Medikamente eine Stunde vor oder mindestens 4 - 6 Stunden nach Colestyramin eingenommen.

Das Absetzen von Colestyramin kann eine Gefahr für den Patienten bedeuten, wenn ein potentiell toxisches Medikament wie Digitalis so eingestellt wurde, dass eine genügend hohe Konzentration erzielt wurde, während der Patient Colestyramin einnahm.

Ebenso kann es nach Absetzen von Colestyramin zu einer verstärkten Wirkung oraler Antikoagulantien kommen.

Quantalan kann zu Obstipation oder damit in Beziehung stehende Beschwerden (z.B. Hämorrhoiden) führen oder schon bestehende Beschwerden verstärken. Die Dosierung muss dann herabgesetzt werden, da es sonst zu Verhärtungen des Stuhls kommen kann. Bei Patienten mit Koronarer Herzkrankheit sollte die Dosis von Quantalan titriert werden, da eine Verhärtung des Stuhles und Obstipation bei diesen Patienten vermieden werden sollte.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die senkende Wirkung von Colestyramin auf das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin wird durch die Kombination mit HMG-CoA-Reduktasehemmern (z.B. Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin) erhöht. Ebenso wird die Senkung des LDL-Cholesterins durch eine Kombinationstherapie von Nikotinsäure mit Colestyramin verbessert.

Colestyramin weist eine starke Affinität für saure Substanzen auf. Es kann die Resorption von gleichzeitig oral verabreichten Medikamenten wie Phenylbutazon, Cumarinderivaten, Thiaziden (sauer), fettlöslichen Vitaminen, wie Vitamin A, D und K sowie von Tetracyclinen, Penicillin G, Phenobarbital, Eisen, Thyroidea- und Thyroxin-Präparaten und Digitalis verzögern oder herabsetzen (siehe Abschnitt 4.4). Ferner können möglicherweise Wechselwirkungen mit Arzneimitteln (z.B. Östrogene, Kontrazeptiva), die einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen, auftreten.

4.6. Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Da Colestyramin systemisch nicht resorbiert wird, ist eine Schädigung der Föten nicht zu erwarten. Es gibt keine kontrollierten Studien an Schwangeren. Die bekannte Störung der Resorption fettlöslicher Vitamine durch Colestyramin ist in der Schwangerschaft besonders zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4).

Stillzeit

Bei der Verabreichung während der Stillzeit ist Vorsicht geboten. Der zu erwartende Nutzen gegen evtl. mögliche Nachteile für Mutter und Kind sollte genau abgewogen werden (siehe Abschnitt 4.4). Ein möglicher Vitamin-Absorptionsmangel, der in Abschnitt „Schwangerschaft“ bei Müttern beschrieben wird, kann einen Einfluss auf das Stillen haben.

Fertilität

Es wurden keine Studien zur Auswirkung auf die Fertilität durchgeführt.

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

Quantalan kann geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8. Nebenwirkungen

Die Inzidenz der Nebenwirkungen, die unterhalb aufgelistet sind, wird nach folgendem Schema definiert: 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 Blutes und des Lymphsystems

Sehr selten: Hypoprothrombinämie

Erkrankungen des Immunsystems

Sehr selten: Urtikaria, Reizung von Haut, Zunge und perianalem Bereich

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Sehr selten: hyperchlorämische Azidose (vor allem bei Kindern und Patienten mit Niereninsuffizienz unter Langzeittherapie), Hypovitaminosen (Vit. A, D, K), Verminderung der Folsäurekonzentration im Serum

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr selten: Schwindel, Kopfschmerz, Parästhesien

Augenerkrankungen

Sehr selten: Nyctalopia

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums

Nicht bekannt: Kurzatmigkeit, Asthma

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Sehr häufig: Obstipation

Häufig: Blähungen, Übelkeit, Diarrhoe, Anorexie, Dyspepsie, Völlegefühl, Sodbrennen

Gelegentlich: Erbrechen

Selten: Ileus, der bei 2 pädiatrischen Patienten zum Tod führte

Sehr selten: Steatorrhoe

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen

Sehr selten: Muskel- und Gelenkschmerzen, Arthritis, Osteoporose

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Nicht bekannt: Dysurie

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Sehr selten: Müdigkeit, Gewichtsverlust

Über folgende Ereignisse wurde berichtet, ohne dass auf einen Kausalzusammenhang geschlossen werden konnte:

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Rektale Blutung, schwarzer Stuhl, Hämorrhoidal-Blutung, Blutungen von einem vorbestehenden Duodenal-Ulcus, Dysphagie, Schluckauf, Ulcusschmerzen, saurer Geschmack, Pankreatitis, rektale Schmerzen, Divertikulitis, saures Aufstoßen.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Ekchymosen

Leber- und Gallenerkrankungen

Veränderungen der Leberfunktion

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Anstieg oder Abnahme der Prothrombinzeit, Anämie

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Tinnitus

Gefäßerkrankungen

Synkope

Erkrankungen des Nervensystems

Somnolenz, Ängstlichkeit, Schwindel, Benommenheit

Erkrankungen der Nieren und Harnwege
Hämaturie, stechender Uringeruch

Augenerkrankungen
Entzündung der Uvea

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Rückenschmerzen, Gewichtszunahme/-verlust, Libidosteigerung, geschwollene Drüsen, Ödeme, Zahnfleischbluten, Karies.

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 nationale Meldesystem anzugeben:

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

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 abhängig vom Ausmaß der Obstruktion und der An- bzw. Abwesenheit einer normalen Darmperistaltik entsprechend symptomatisch zu behandeln.

Ein Fall von Überdosierung mit Quantalan wurde berichtet, in dem der Patient täglich über mehrere Wochen 150% der empfohlenen Maximaldosis eingenommen hatte. Es wurde keine schädliche Wirkung beobachtet. Im Falle einer Überdosierung besteht potenziell die Gefahr einer Obstruktion des Gastrointestinaltraktes. .

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1. Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gallensäuren-Komplexbildner, ATC-Code: C10AC01

Wirkmechanismus: Colestyramin ist eine hochpolymere Substanz mit quartären Ammoniumgruppen. Es entfaltet seine Wirkung durch Austausch der locker an die Ammoniumgruppen gebundenen Chlorid-Ionen gegen andere, negativ geladene Substanzen, besonders gegen Gallensäuren. Die Gallensäuren werden fest in der polymeren Netzstruktur gebunden und somit aus der Lösung im Magen-Darmsaft entfernt. Neben den Gallensäuren bindet Colestyramin auch andere negativ geladene Ionen (Salicylate, Barbiturate etc.) sowie gewisse neutrale und basische Substanzen ab. Durch diese Bindung im Darmkanal wird der enterohepatische Kreislauf für diese Substanzen unterbrochen. In der Leber wird das Defizit an Gallensäuren durch Neusynthese aus Cholesterin - die Cholesterinsynthese in der Leber wird verstärkt von der Bildung der VLDL und LDL-Lipoproteine abgezweigt - ausgeglichen, als Folge davon sinkt der Plasmacholesterinspiegel bzw. das LDL-Cholesterin.

Pharmakodynamische Wirkungen: Die Wirksamkeit von Colestyramin wird durch seine absorbierenden Eigenschaften bedingt. Durch Verhindern der Resorption von Gallensäuren in tieferen Darmabschnitten sinkt nach und nach die Gallensäurekonzentration im Blut und in den Geweben. Eingetretene Gallensäure-Verluste ersetzt der Organismus durch eine vermehrte Neusynthese aus Cholesterin. Da die Cholesterinsynthese sich nicht erhöht, muss der Cholesterinvorrat angegriffen werden. Es kommt zu einer allmählichen Senkung des Cholesterinspiegels in der Leber, im Blut und in anderen Organen. Colestyramin verhindert auch die chologene Diarrhoe bei enteralem Gallensäurenverlustsyndrom.

Klinische Wirksamkeit: In einer multizentrischen placebokontrollierten Studie (The Lipid Research Clinics, Coronary, Primary Prevention Trial) mit 3.806 männlichen Patienten mit einem Cholesterinspiegel von 265 mg/100 ml oder mehr führte die Verabreichung von Colestyramin in Tagesdosen bis 24 g und cholesterinsenkende Diät über einen Beobachtungszeitraum von 7-10 Jahren um 24% weniger zu tödlichen und 19% weniger zu nicht-tödlichen Herzinfarkten als die Diät alleine.

Unter Langzeitbehandlung mit Colestyramin ist berichtet worden, dass es zu einem mäßigen Anstieg (10%) des HDL-Cholesterins kommt, der möglicherweise mit einem verlangsamten Fortschreiten der Atherosklerose in Zusammenhang steht. In randomisierten kontrollierten Studien mit Arteriographie konnte bei hyperlipidämischen Patienten mit Erkrankungen der Koronarterien gezeigt werden, dass es bei Behandlung mit Colestyramin und diätetischen Maßnahmen zu einer Rückbildung der arteriosklerotischen Schädigungen kommt.

Die senkende Wirkung von Colestyramin auf das Gesamtcholesterin und das LDL-Cholesterin wird durch die Kombination mit HMG-CoA-Reduktasehemmern (z.B. Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin) erhöht. Ebenso wird die Senkung des LDL-Cholesterins durch eine Kombinationstherapie von Nikotinsäure mit Colestyramin verbessert.

5.2. Pharmakokinetische Eigenschaften

Colestyramin wird nicht resorbiert, da die Makromoleküle im Wasser unlöslich sind. Die an Colestyramin gebundenen Gallensäuren werden in dieser Form über den Darm mit dem Stuhl ausgeschieden.

5.3. Präklinische Daten zur Sicherheit

Studien zur chronischen Toxizität führen zu keinem Verdacht, dass beim Menschen bisher unbekannte Nebenwirkungen auftreten könnten. Reproduktionstoxikologische Untersuchungen ergaben keinen Hinweis auf embryotoxische oder teratogene Wirkungen.

Es wurden keine Mutagenitätsstudien durchgeführt. Aus Langzeitstudien an Ratte und Maus ergab sich kein Hinweis auf ein kanzerogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1. Liste der sonstigen Bestandteile

Aspartam, Kelcoloid (Propylenglykolalginat), Xanthan Gummi, wasserfreie Citronensäure, hochdisperses Siliciumdioxid, Orangenaroma

6.2. Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3. Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Rekonstitution: Die trinkfertige Suspension soll unmittelbar nach der Zubereitung eingenommen werden.

6.4. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution des Arzneimittels siehe Abschnitt 6.3

6.5. Art und Inhalt des Behältnisses

Papier/Aluminium/PE-Beutel

Packungsgröße

1x 50 Stück zu 4,68 g

6.6. Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Den Inhalt des Beutels in ca. 200 ml Flüssigkeit schütten (Fruchtsäfte, Milch, klare Suppen oder auch saftreiche Kompotte bzw. Joghurt). 1 - 2 Minuten stehen lassen ohne umzurühren. Danach umrühren, bis sich eine homogene Suspension gebildet hat. Nach jeder Einnahme das Glas noch mit zusätzlicher Flüssigkeit ausspülen, um sicherzugehen, dass die ganze Dosis eingenommen wurde.

Die trinkfertige Suspension soll unmittelbar nach der Zubereitung eingenommen werden.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bristol-Myers Squibb GesmbH, 1200 Wien

8. ZULASSUNGSNUMMER

15.992

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 09. Februar 1977

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 4. November 2014

10. STAND DER INFORMATION

11/2014

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apotheikenpflichtig.