

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Questran 4 g poudre pour suspension buvable.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque sachet contient 4 g de colestyramine.

Excipients à effet notoire :

Ce médicament contient 32,5 mg de propylène glycol par sachet.

Ce médicament contient 30 mg d'aspartam par sachet.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour suspension buvable.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

- Réduction du taux de cholestérol sérique

La colestyramine est indiquée à titre de traitement adjuvant au régime en vue de réduire le taux élevé de cholestérol sérique chez les patients présentant une hypercholestérolémie de type II ou hypercholestérolémie familiale hétérozygote non xanthomateuse ou xanthomateuse.

- Réduction du prurit par obstruction partielle des voies biliaires

- Diarrhée résultant d'une malabsorption des acides biliaires :

A. diarrhées résultant d'une maladie intestinale ou de l'ablation d'une partie du tractus intestinal :

- a. maladie de Crohn située au niveau de l'intestin grêle
- b. résection iléale (ablation d'au moins 100 cm d'iléon)
- c. colectomie droite.

B. diarrhées résultant de perturbations fonctionnelles (organiques ou chirurgicales) ou d'une colonisation bactérienne.

- Traitement du surdosage de la phenprocoumone et de l'intoxication des patients exposés aux pesticides organochlorés, comme le chlordécone.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

- Réduction du taux de cholestérol

Commencer par 1 sachet le matin et 1 sachet le soir. Après une ou deux semaines, augmenter la dose jusqu'à 2 sachets le matin et 2 sachets le soir.

Il est recommandé d'administrer la colestyramine au repas, mais afin d'éviter des interférences d'absorption avec d'autres médicaments on peut administrer la colestyramine à un autre moment.

Bien qu'il soit recommandé d'administrer la colestyramine deux fois par jour, celle-ci peut également être prise en 1 à 6 doses par jour. Si une augmentation de posologie s'avère nécessaire, elle doit se faire graduellement et s'accompagner d'un contrôle régulier des taux de lipides et de lipoprotéines.

- Prurit par obstruction partielle des voies biliaires

1 à 2 sachets par jour.

- Diarrhée liée à une malabsorption des acides biliaires

1 sachet trois fois par jour avec ajustement de la dose si nécessaire. Chez tous les patients présentant une diarrhée liée à une malabsorption des acides biliaires, une amélioration doit être observée dans les 3 jours ; si ce n'était pas le cas il y aurait lieu d'envisager un autre traitement.

- Intoxications par certains pesticides (chlordécone)

4 sachets par jour, en plusieurs prises, avec ajustement ultérieur si nécessaire.

- Surdosage par phenprocoumone

1 sachet trois fois par jour, avec ajustement ultérieur si nécessaire.

Une adaptation du tube digestif étant nécessaire, une posologie progressive devrait être instaurée. Nous recommandons la prise de 1 sachet par jour pendant la première semaine et d'augmenter la dose journalière de 1 sachet à partir de la seconde semaine. Cette posologie doit atteindre 3 à 4 sachets par jour, parfois après plusieurs semaines selon la sensibilité du patient, pour assurer l'efficacité du traitement.

Population pédiatrique

- Réduction du taux de cholestérol et prurit

La dose à administrer en cas d'hypercholestérolémie ou de prurit se calcule comme suit :

$$\frac{\text{Poids en kg} \times \text{dose adulte}}{70}$$

Afin de réduire les effets indésirables gastrointestinaux, il est recommandé de commencer le traitement chez l'enfant par une seule administration par jour. Ensuite la posologie peut être augmentée graduellement tous les 5 à 7 jours jusqu'à la dose souhaitée.

- Diarrhée liée à une malabsorption des acides biliaires

Le dosage initial sera de 2 g à 8 g (1/2 à 2 sachets) par jour en trois administrations (la dose la plus faible étant indiquée pour les nouveau-nés). Ce dosage sera ensuite adapté selon les besoins et la réponse du patient.

Chez tous les patients présentant une diarrhée induite par une malabsorption des acides biliaires, la réponse au traitement doit s'observer dans les trois jours. Si ce n'était pas le cas, il y aurait lieu d'envisager un autre traitement.

- Surdosage par phenprocoumone

Une posologie précise n'a pas été étudiée dans les cas de surdosage au phenprocoumone chez l'enfant. Il est toutefois recommandé d'utiliser la formule ci-dessus pour calculer la posologie adéquate.

- Diarrhée aiguë

En cas de diarrhée aiguë, il y a lieu de procéder immédiatement à la réhydratation à l'aide de la solution de réhydratation recommandée par l'OMS (ORS).

La colestyramine ne peut être utilisée en cas de diarrhée exsudative ou sanglante.

Mode d'administration

Voie orale.

La colestyramine ne doit pas être prise sous forme de poudre sèche, mais toujours mélangée à de l'eau ou à du jus de fruit avant ingestion.

Verser le contenu d'un sachet à la surface d'environ 120 à 180 ml (1 verre) d'eau ou de jus de fruit et laisser reposer, sans agiter, pendant 1 à 2 minutes. Après humidification de la poudre, mélanger pour obtenir une suspension homogène.

Il y a lieu de bien se rincer la bouche après la prise d'un sachet en suspension dans de l'eau ou un jus de fruit car cette poudre en suspension adhère aux muqueuses.

4.3 Contre-indications

Questran est contre-indiqué chez :

- Les sujets ayant manifesté une hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Les patients présentant une obstruction totale des voies biliaires, chez lesquels la bile n'est pas sécrétée dans l'intestin.
- Les patients présentant de la stéatorrhée ou une malabsorption.
- En cas de dyslipémie primaire consistant en un accroissement des triglycérides.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant d'instaurer un traitement par colestyramine, les maladies qui contribuent à l'augmentation du cholestérol sanguin, telles que l'hypothyroïdie, le diabète, le syndrome néphrotique, la dysprotéïnémie et une maladie obstructive du foie, doivent être recherchées et traitées spécifiquement. En outre, avant d'instaurer un traitement par colestyramine, il faut tenter de contrôler le cholestérol sérique par un régime alimentaire approprié, une réduction du poids et le traitement de tout trouble sous-jacent qui pourrait être la cause de l'hypercholestérolémie. Les taux sériques de cholestérol doivent être mesurés fréquemment au cours des premiers mois de traitement et périodiquement par la suite. Une réponse thérapeutique est généralement observée dans les 4 semaines. Le traitement devrait être poursuivi pour prolonger la réduction de cholestérol. Les taux de triglycérides sériques devraient être mesurés périodiquement pour détecter si des changements importants ont eu lieu.

Il est possible que l'utilisation prolongée de la colestyramine à fortes doses puisse provoquer une acidose hyperchlorémique puisqu'il s'agit de la forme chlorée d'une résine échangeuse d'anions. Ceci est particulièrement vrai chez les patients plus jeunes et plus petits pour qui la dose relative peut être plus élevée, ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance rénale.

- Un régime riche en fibres végétales (légumes, pain intégral, supplément fibreux tel que le son) aidera à prévenir ou à résoudre le problème de la constipation. L'administration

prophylactique d'un laxatif doux sera nécessaire chez certains patients.

- La colestyramine, en raison de son mode d'action, peut interférer avec la résorption des graisses lorsqu'elle est administrée à haute dose (24g par jour). Dans ces conditions, une malabsorption des vitamines liposolubles (A, D et K) peut survenir ainsi qu'un risque de malabsorption du fer et de l'acide folique. Il convient donc d'envisager l'administration quotidienne de suppléments de vitamines A, D et K lorsqu'on administre des doses élevées de Questran pendant de longues périodes. L'utilisation à long terme de colestyramine peut être associée à une tendance aux saignements liée à une hypothrombinémie (déficience en vitamine K). Ce problème se résout généralement rapidement avec l'administration parentérale de vitamine K ; l'administration orale de vitamine K permet de prévenir les récurrences. Une réduction des taux de folate a été rapportée au niveau du sérum ou des globules rouges. Dans ces cas, envisager un traitement par acide folique.
Il y a lieu de mesurer régulièrement l'INR (International Normalized Ratio), par exemple tous les six mois, et les taux de vitamines A et D.
- La colestyramine pouvant interférer avec l'absorption d'autres médicaments administrés simultanément, les patients doivent prendre celles-ci au moins une heure avant ou 4 à 6 heures après la colestyramine.
- La cholestyramine peut entraîner ou aggraver une constipation préexistante ou des affections connexes, comme les hémorroïdes. Chez les patients souffrant de constipation, la dose de cholestyramine doit être diminuée car elle peut provoquer une impaction fécale. Chez les patients présentant une maladie coronarienne cliniquement symptomatique, pour laquelle un effort excessif pour aller à la selle doit être évité, la dose de cholestyramine doit être ajustée pour éviter la constipation.
- Questran doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints de diarrhée exsudative ou sanguinolente, car il peut augmenter la tendance aux saignements due à l'hypoprothrombinémie (carence en vitamine K) induite par une utilisation chronique.

Ce médicament contient 32,5 mg de propylène glycol par sachet.

Le propylène glycol à des doses supérieures à 1 mg/kg/jour chez les nouveau-nés et à 50 mg/kg/jour chez les enfants âgés de moins de 5 ans doit être évité. L'utilisation concomitante d'autres substrats pour l'enzyme alcool déshydrogénase, comme l'éthanol, peut entraîner des effets secondaires graves. Pour des doses de propylène glycol supérieures à 50 mg/kg/jour, une surveillance médicale est nécessaire chez les patients présentant une altération de la fonction rénale ou hépatique..

Ce médicament contient 30 mg d'aspartam par sachet.

L'aspartam contient une source de phénylalanine. Peut être dangereux pour les personnes atteintes de phénylcétonurie (PCU), une maladie génétique rare caractérisée par l'accumulation de phénylalanine ne pouvant être éliminée correctement.

Il n'existe aucune donnée clinique ou non clinique concernant l'utilisation de l'aspartam chez les enfants âgés de moins de 12 semaines.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

La colestyramine peut réduire l'absorption d'autres médicaments. Il est donc conseillé de prendre ceux-ci au moins 1h avant ou 4h après la colestyramine.

Tableau 1- Liste tabulée d'exemples d'interactions médicamenteuses avec la cholestyramine
Le tableau ci-dessous peut ne pas être complet.

Classe de médicaments	Médicament(s)
Antiarythmiques de classe III	Amiodarone
Anticonvulsivants	Valproate
Antiépileptiques	Phénobarbital, acide valproïque

Anti-infectieux	Benzylpénicilline, tétracycline, antibactériens systémiques dérivés de l'imidazole (métronidazole), céphalosporines de première génération (céfalexine), antipaludéens (chloroquine)
Antimétabolites	Méthotrexate
Analgésiques antipyrétiques	Paracétamol
Acides biliaires	Acide ursodésoxycholique
Inhibiteurs de la catéchol-O-méthyltransférase	Entacapone
Médicaments hypocholestérolémiants	Bézafibrate, ézétimibe
Contraceptif hormonal combiné	Éthinylestradiol
Dérivés de la coumarine	Phénprocoumone, warfarine
Glycosides digitaliques	Digitoxine, digoxine
Glucocorticoïdes	Hydrocortisone
Immunosuppresseurs sélectifs	Léflunomide, mycophénolate mofétil
Diurétiques de l'anse	Furosémide
Dérivés de l'acide nicotinique	Acide nicotinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Diclofénac, méloxicam, piroxicam, sulindac, ténoxicam, phénylbutazone, alcaloïdes apparentés
Antidiabétiques oraux	Sulfonamides hypoglycémiques (glipizide)
Modulateurs sélectifs de l'activation des récepteurs aux œstrogènes	Raloxifène
Statines	Fluvastatine, pravastatine
Diurétiques thiazidiques	Hydrochlorothiazide
Hormones thyroïdiennes	Lévothyroxine, liothyronine, extrait de thyroïde

La colestyramine peut aussi modifier la pharmacocinétique de certains médicaments qui subissent une recirculation entérohépatique (par exemple les contraceptifs oraux).

L'interruption du traitement par la colestyramine peut présenter un risque de toxicité liée à une biodisponibilité accrue de la digitaline ou des anticoagulants, alors que le traitement était équilibré en fonction de la prise de colestyramine.

La colestyramine peut être associée à d'autres hypocholestérolémiants. L'association est souvent plus efficace que la monothérapie et les mécanismes d'action sont complémentaires : L'association colestyramine et clofibrate serait utile pour la prévention des calculs biliaires induits par le clofibrate.

Colestyramine, fibrates et dérivés

Les fibrates peuvent être associés aux résines hypocholestérolémiantes ; ceci amplifie leur action tout en neutralisant l'hypertriglycéridémie légère provoquée par la résine.

- Colestyramine et fénofibrate

Cette association semble posséder une efficacité supérieure aux médicaments isolés pour réduire le taux de cholestérol dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

- Colestyramine et bézafibrate

Les résultats d'études suggèrent que l'association est efficace et utile dans l'hypercholestérolémie familiale hétérozygote.

- Colestyramine et gemfibrozil

L'adjonction de gemfibrozil à la colestyramine a induit une réduction complémentaire du taux de cholestérol chez les patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote peu améliorée à la colestyramine seule.

Colestyramine et acide nicotinique

Le taux plasmatique du cholestérol L.D.L. est réduit dans une plus large mesure, de même que le taux de cholestérol H.D.L. est augmenté.

L'effet hypertriglycéridémiant de la colestyramine peut, dans une certaine mesure, être compensé.

Colestyramine et inhibiteurs de l'HMG CoA reductase

Chez nombre de patients atteints d'hypercholestérolémie familiale hétérozygote, la colestyramine à des doses modestes (2 sachets par jour) peut être associée à un inhibiteur de l'HMG CoA réductase.

Comme leur mode d'action est différent, les effets hypocholesterolémiants de la résine et de l'inhibiteur de l'HMG CoA réductase s'additionnent, menant à une baisse supplémentaire du L.D.L.-cholestérol de 10 à 15 %.

De plus cette association n'augmente pas les effets indésirables digestifs puisque de plus faibles doses peuvent être utilisées en association. Enfin, l'hypertriglycéridémie provoquée par la colestyramine peut être atténuée par l'action hypotriglycéridémiante de l'inhibiteur de l'HMG CoA réductase.

Tests biologiques

Déterminer fréquemment les taux sériques de cholestérol pendant les premiers mois du traitement, puis de manière périodique. Mesurer périodiquement les taux sériques de triglycérides afin de détecter si des modifications significatives sont survenues.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La colestyramine n'étant pas absorbée, aucun effet systémique direct ne doit être attendu.

Il n'existe pas d'étude contrôlée chez la femme enceinte, et le suivi de grossesses exposées à la colestyramine est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque.

L'interférence de la colestyramine sur l'absorption des vitamines liposolubles (Vitamines A, D, E et K) et de l'acide folique peut s'avérer nocive même si un supplément de ces vitamines est administré.

Allaitement

La prudence est recommandée lors de la prise de colestyramine pendant l'allaitement.

Une déficience au niveau de l'absorption des vitamines liposolubles (Vitamines A, D, E et K) et de l'acide folique chez la mère est possible (voir grossesse) et peut avoir un effet chez l'enfant allaité.

Fertilité

Il n'existe pas de données sur les effets de la colestyramine sur la fertilité humaine.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés.

4.8 Effets indésirables

Affections hématologiques et du système lymphatique :

Tendance aux saignements dus à une hypotherbinémie (déficience en vitamine K), déficience en vitamine A et vitamine D. Il est nécessaire de pratiquer un contrôle du taux de prothrombine ou de l'INR (International normalized Ratio), de 25-hydroxycholecalciférol et de rétinol en cas de traitement chronique, à la dose de 12 à 16 g/jour et surtout chez les enfants.

Diminution ou augmentation du taux de prothrombine et de l'INR, ecchymoses, anémie, saignement au niveau des dents.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Acidose hyperchlorémique (chez les enfants et les patients atteints d'insuffisance rénale) et acidification de l'urine, pouvant conduire à la formation de calculs urinaires.

Possibilité d'apparition ou d'aggravation d'une ostéoporose après utilisation chronique du médicament, probablement par diminution de l'absorption du calcium et de la vitamine D.

Affections du système nerveux :

Céphalées, anxiété, étourdissements, fatigue, syncope, paresthésie, somnolence, vertiges, acouphènes, uvéite, douleur fémorale, bourdonnement d'oreille. Cécité nocturne par déficience en vitamine A.

Affections gastro-intestinales :

La constipation constitue l'effet indésirable le plus fréquent. L'utilisation d'une posologie élevée et chez des patients âgés de plus de 60 ans constitue un facteur prédisposant à cette constipation.

Dans la plupart des cas, la constipation est modérée, passagère et améliorée par un traitement conventionnel, comme par exemple un mucilage.

Certains patients doivent réduire la posologie et quelques-uns doivent interrompre le traitement.

On a également observé des cas de dysphagie et de bouchon fécal. Les cas décrits ci-dessous ont été moins fréquemment observés :

Gêne abdominale, flatulence, nausées, vomissements, diarrhée, pyrosis, anorexie, acidose hyperchlorémique, sensation de digestion difficile et stéatorrhée. Cette dernière est rare aux doses habituelles, c'est-à-dire 12 à 16 g/jour. On a signalé de rares cas d'obstruction intestinale complète, et deux cas de mort d'enfant.

Saignements du tractus gastro-intestinal, selles noires, saignements hémorroïdaires, saignements d'ulcère duodénal, dysphagie, attaque d'ulcère, hyperacidité, pancréatite, douleur rectale, diverticulite, éructation, hoquet.

On a observé lors d'un examen aux rayons X, chez un patient présentant un symptôme abdominal complexe aigu, une "masse pâteuse" dans le colon transverse.

Affections hépatobiliaires :

Des calcifications ont été observées occasionnellement dans le tractus biliaire, y compris une calcification de la vésicule biliaire, chez des patients sous colestyramine. Toutefois ce phénomène peut être dû à la déficience hépatique et non lié au médicament.

On a observé des coliques biliaires chez un patient à chacune des trois administrations de Questran (colestyramine).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Rash, prurit, irritation de la peau, de la langue et de la région périanale.

Desquamation de la peau, hypoprothrombinémie chez les patients atteints de stéatorrhée.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Douleurs musculaires, articulaires et arthritiques.

Affections du rein et des voies urinaires :

Hématurie, dysurie, urine à odeur de brûlé, diurèse.

Réactions allergiques :

Réactions d'hypersensibilité comprenant : urticaire, asthme, œdème, essoufflement.

Perturbations biologiques :

Valeurs anormales de la fonction hépatique.

Troubles généraux :

Perte de poids, gain de poids, augmentation de la libido, gonflement des glandes, caries dentaires.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système nationale de déclaration :

Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
ou Division de la pharmacie et des médicaments de
la Direction de la santé

Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Un cas de surdosage de colestyramine (Questran) a été rapporté chez un patient ayant pris 150% de la dose maximale recommandée pendant plusieurs semaines. Aucun effet nocif n'a été observé. En cas de surdosage, l'effet à redouter serait une obstruction du tractus gastro-intestinal.

Conduite d'urgence

Des mesures appropriées permettant de localiser l'obstruction, d'évaluer son degré et d'appliquer le traitement adéquat seront prises.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : chélateurs des acides biliaries, code ATC : C10AC01 La

colestyramine est une résine échangeuse d'ions ayant une forte affinité pour les acides biliaries. Administrée sous forme de chlorure, la colestyramine fixe les acides biliaries sous forme d'un complexe insoluble et inhibe leur cycle entéro-hépatique en provoquant leur élimination fécale. Cette élimination fécale des acides biliaries provoque une augmentation de la transformation du cholestérol en acides biliaries au niveau du foie, réduisant ainsi les taux sériques de cholestérol total et du cholestérol-LDL. En outre, la colestyramine augmente la synthèse des récepteurs LDL à haute affinité au niveau du foie. Une étude de prévention primaire montre que le bénéfice d'un traitement hypocholestérolémiant chez des hommes atteints d'hyperlipoprotéïnémie de type II est d'un point de vue statistique intéressant en ce qui concerne l'incidence de la maladie coronarienne.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La colestyramine n'est pas résorbée par le tube digestif. La colestyramine est hydrophile mais insoluble dans l'eau.

5.3 Données de sécurité préclinique

Données non fournies.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Gomme xanthane, Silice colloïdale, Alginate de propylène glycol, Acide citrique anhydre, Arôme d'orange synthétique, Aspartam (E 951).

6.2 Incompatibilités

Ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ambiante (15-25°C).
A conserver dans le sachet d'origine à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîte de 50 sachets.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

La colestyramine ne doit pas être prise sous forme de poudre sèche, mais toujours mélangée à de l'eau ou à du jus de fruit avant ingestion.

Verser le contenu d'un sachet à la surface d'environ 120 à 180 ml (1 verre) d'eau ou de jus de fruit et laisser reposer, sans agiter, pendant 1 à 2 minutes. Après humidification de la poudre, mélanger pour obtenir une suspension homogène.

Il y a lieu de bien se rincer la bouche après la prise d'un sachet en suspension dans de l'eau ou un jus de fruit car cette poudre en suspension adhère aux muqueuses.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH
Ziegelhof 24
17489 Greifswald
Allemagne

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE096153

LU:

2005068236

- Numéro national 0096337: Box of 50 sachets

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

- a. Date de première autorisation : 08.03.1974
- b. Date de dernier renouvellement : 28.01.2011

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2024

Date d'approbation du texte: 10/2024