ANSM - Mis à jour le : 22/04/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

QUESTRAN 4 g, poudre orale en sachet

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Cholestyramine exprimée en produit anhydre..... 4,000 g

Pour un sachet.

Excipients à effet notoire : Aspartam (E 951), Propylène glycol (E 1520).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre orale.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- Hypercholestérolémie essentielle (classification type II de Frederickson) y compris xanthomatose,
  - lorsque le régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant,
  - lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et (ou) qu'il existe des facteurs de risque associés.

La poursuite du régime est toujours indispensable.

Prévention primaire:

Lors d'une étude contrôlée multicentrique menée sur une période de 7 ans chez des sujets masculins souffrant d'une hypercholestérolémie de type II (cholestérol supérieur à 2,65 g/l) et indemnes de signes cliniques de maladie coronarienne, il a été observé par rapport au placebo, une réduction des événements coronaires, mortels ou non, sans réduction de la mortalité totale.

- Prurits des cholestases intra et extra-hépatiques incomplètes.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

En moyenne : 1 sachet 3 fois par jour. L'administration se fera de préférence à l'heure du repas. Cependant, celle-ci pourrait être modifiée pour éviter toute interférence avec l'absorption

d’autres thérapeutiques (voir rubrique 4.4)

Dans certains cas, cette dose est susceptible d’être dépassée si l’acceptabilité du traitement est satisfaisante. S’il faut augmenter la dose, ceci doit être fait graduellement avec une détermination périodique des taux de lipides / lipoprotéines.

Des doses de plus de 24 g de cholestyramine par jour peuvent interférer avec l’absorption normale des graisses.

En association avec le régime, ce traitement constitue un traitement symptomatique qui doit être très prolongé. Son efficacité sur la cholestérolémie doit être surveillée fréquemment les premiers mois puis périodiquement après.

Une tendance à la diminution de la cholestérolémie doit apparaître dans le premier mois de traitement. La triglycéridémie doit être évaluée périodiquement pour détecter tout changement significatif.

Mode d’administration

La spécialité ne doit pas être prise à l’état pur (sous forme sèche).

Verser la poudre à la surface de l’eau dans un demi-verre d’eau ; éventuellement dans du jus de fruit (notamment du jus d’orange) ou du lait. Laisser reposer 1 à 2 minutes, puis remuer pour obtenir une suspension homogène.

Peut être également préparé chaque soir pour le lendemain et conservé au réfrigérateur.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les cas suivants :

- insuffisance hépatique et en particulier obstruction complète des voies biliaires,
- hypersensibilité à l’un des composants,
- en cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d’aspartam.

QUESTRAN contient de l’aspartam, source de phénylalanine qui peut provoquer des effets délétères chez les personnes souffrant de phénylcétonurie.

Ce médicament est généralement déconseillé dans les cas suivants :

- en association aux acides biliaires (voir rubrique 4.5),
- en cas de constipation chronique (voir rubrique 4.8).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant d’initier un traitement par QUESTRAN, d’autres pathologies pouvant augmenter la cholestérolémie (telles que l’hypothyroïdie, le diabète sucré, les syndromes néphrotiques, les dysprotéinémies, les pathologies obstructives des voies biliaires) doivent être recherchées et traitées.

De plus, avant d'instaurer le traitement par Questran, un contrôle du taux de cholestérol sérique doit être tenté par l'instauration d'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 de cholestérol sérique doivent être déterminés fréquemment au cours des premiers mois de traitement et périodiquement par la suite. Une réponse thérapeutique est généralement

observée en 4 semaines. Le traitement doit être poursuivi pour maintenir la réduction du cholestérol. Les taux de triglycérides sériques doivent être mesurés périodiquement pour détecter si des changements significatifs sont intervenus.

S'il n'y a pas de réponse satisfaisante au traitement dans les quatre semaines, un changement de traitement doit être envisagé.

Mises en garde spéciales

Chez l'enfant, l'innocuité à long terme n'étant pas démontrée et les effets propres sur le développement d'un organisme en croissance n'étant pas connus, l'utilisation ne doit s'envisager que devant des troubles lipidiques sévères et sensibles au traitement.

Pour minimiser les effets indésirables gastro-intestinaux, il est préférable de commencer le traitement chez les enfants par un sachet par jour, puis d'augmenter graduellement la dose tous les 5 ou 7 jours jusqu'à obtenir le résultat désiré.

Précautions d'emploi

- Pour les personnes âgées, il est recommandé de débuter le traitement par de faibles doses.

- QUESTRAN doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une diarrhée exsudative ou sanglante, car il peut augmenter la tendance aux saignements due à l'hypoprothrombinémie (carence en vitamine K) induite par une utilisation chronique.

- La cholestyramine peut produire ou aggraver une constipation préexistante ou des affections liées, telles que des hémorroïdes. Chez les patients souffrant de constipation, la posologie de la cholestyramine doit être diminuée, car celle-ci peut entraîner un fécalome. Chez les patients présentant une maladie coronarienne cliniquement symptomatique, où il faut éviter de forcer sur les selles, la posologie de QUESTRAN doit être adaptée pour éviter la constipation.

- Par son mode d'action, la cholestyramine interfère avec l'absorption normale des graisses (pour des doses supérieures à 24g/jour).

  L'absorption de vitamines liposolubles (A, D, K, E) pouvant être affectée en cas de traitement prolongé à fortes doses, un supplément vitaminique devra être envisagé dans certains cas.

  L'utilisation chronique de cholestyramine peut être associée à une augmentation de la tendance aux saignements due à une thrombopénie associée à une carence en vitamines A et K habituellement rapidement corrigée par une administration parentérale de vitamine K. Des rechutes peuvent être prévenues par l'administration orale de vitamine K.

- Des réductions de la folatémie ont été exceptionnellement rapportées au cours d'administration à long terme. Un apport supplémentaire en acide folique est justifié dans ce cas.

- La cholestyramine étant une résine échangeuse d'anions chlorure, il est possible que son utilisation prolongée à fortes doses produise une acidose hyperchlorémique. Ceci est particulièrement vrai chez les patients jeunes et de petite taille pour lesquels la dose relative peut être plus élevée ainsi que chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

- QUESTRAN contient de l’aspartam, source de phénylalanine qui peut provoquer des effets délétères chez les personnes souffrant de phénylcétonurie.

Ce médicament contient de l’aspartam (E 951) et du propylène glycol (E 1520).

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

Ce médicament contient 32,5 mg de propylène glycol par sachet. La prise de propylène glycol à des doses supérieures à 1 mg / kg / jour chez les nouveau-nés et à 50 mg / kg / jour chez les enfants de moins de 5 ans doit être évitée. L'utilisation concomitante d'autres substrats de l'enzyme alcool déshydrogénase tels que l'éthanol peut induire des effets secondaires graves. Pour le propylène glycol à des doses supérieures à 50 mg / kg / jour, une surveillance médicale est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

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

QUESTRAN retarde ou diminue l’absorption de traitements pris concomitamment :

Table 1 - Liste d'exemples d'interactions médicamenteuses avec la cholestyramine

Le tableau fourni ci-dessous peut ne pas être complet.

Classe de médicaments	**Médicament(s)**
Antiarythmiques	Amiodarone
Anticonvulsivants	Valproate
Antiépileptiques	Phenobarbital
Anti-infectieux	Benzylpenicilline, Tetracycline
Antimétabolites	Methotrexate
Acides biliaires	Ursodeoxycholic acid
Médicaments hypocholestérolémiants	Bezafibrate, Ezetimibe
Contraceptifs hormonaux combinés	Ethinylestradiol
Coumarines	Phenprocoumon, warfarin
Glycosides digitaliques	Digitoxine, digoxine
Immunosuppresseurs	Leflunomide, mycophenolate
Diurétiques de l'anse	Furosemide
Dérivés de l'acide nicotinique	Acide nicotinique
Anti-inflammatoires non stéroïdiens	Diclofenac, meloxicam, piroxicam, sulindac, tenoxicam
Modulateurs d'œstrogènes	Raloxifene
Statines	Fluvastatine, pravastatine
Diurétiques thiazidiques	Hydrochlorothiazide
Hormones thyroïdiennes	Levothyroxine, liothyronine, extrait de thyroïde

Conduite à tenir :

Prendre les autres thérapeutiques à distance de la cholestyramine (par exemple 1 à 2 heures avant ou 4 heures après).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En clinique, aucun effet malformatif ou foetotoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois le suivi de grossesses exposées à la cholestyramine est insuffisant pour pouvoir exclure tout risque.

Les indications à la prescription de cholestyramine pendant la grossesse sont exceptionnelles et réservées aux cas sévères : femmes à très haut risque vasculaire, prurit intense lié à une cholestase gravidique sévère.

Du fait d'une possible interférence avec l'absorption des vitamines liposolubles et de l'acide folique, veiller à prendre la cholestyramine à distance d'une supplémentation éventuelle.

Allaitement

S'il s'avère indispensable, le traitement doit être instauré avec précaution chez la femme allaitante, en raison du possible défaut d'absorption des vitamines liposolubles et de l'acide folique.

Fertilité

Aucune donnée concernant l'effet de la cholestyramine sur la fertilité chez l'homme n'est disponible.

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

Sans objet.

4.8. Effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent est une constipation légère, transitoire, et bien contrôlée par les traitements habituels, nécessitant parfois la diminution de la posologie, voire l'arrêt temporaire du traitement chez certains patients. Les fortes doses et l'âge (supérieur à 60 ans) sont des facteurs prédisposants (voir rubrique 4.3). QUESTRAN peut provoquer de la constipation, l'aggraver si elle préexistait où aggraver des états associés comme les hémorroïdes. Chez ces patients, la posologie de QUESTRAN doit être réduite puisqu'elle peut provoquer l'impaction fécale.

Chez les patients constipés présentant des symptômes de maladie coronarienne, il faudra éviter l'effort au moment des selles et la posologie de QUESTRAN sera adaptée afin d'éviter la constipation.

Effets indésirables moins fréquents :

- douleurs abdominales, éructations, dysphagie, hoquet, ballonnement, diarrhée, météorisme, brûlures épigastriques, nausées, vomissements, anorexie, stéatorrhée, modification du goût, tendance aux saignements due à une hypothrombinémie (déficit en vitamine K), déficit en vitamine A (des cas de cécité nocturne ont été rapportés dans de rares cas) et déficit en vitamine D, acidose hyperchlorémique chez les enfants, et ostéoporose.

- carcinogénèse et mutagénèse : l'hypothèse a été évoquée que la cholestyramine pouvait être chez le rat un promoteur du cancer du côlon associée à un inducteur.

Le retentissement clinique chez l'homme de cette observation n'est pas connu. Dans l'étude contrôlée de prévention primaire (voir rubrique 4.1), l'incidence totale des cancers a été identique dans les deux groupes. Cependant, la fréquence des cancers du tractus digestif a été un peu plus élevée dans le groupe ?cholestyramine?. Le petit nombre de cas n'a pas permis de mettre en évidence une différence statistiquement significative.

Des sédiments calcifiés ont été occasionnellement observés dans les voies biliaires, ainsi que des vésicules porcelaine, y compris chez des patients qui avaient pris de la cholestyramine. Cependant, ceci pourrait être lié à la maladie hépatique et n'être pas imputable au produit.

Un patient a eu des coliques biliaires à chacune des trois fois où il a pris de la cholestyramine.

Une masse « terreuse » dans le colon transverse a été mise en évidence par la radiographie chez un patient souffrant d'un symptôme abdominal complexe.

D'autres effets indésirables ont été observés chez des patients prenant du QUESTRAN:

- gastro-intestinaux: saignements gastro-intestinaux, rectaux, hémorroïdaires, selles noires, douleurs rectales,

- réactions d'hypersensibilité: rash, irritation de la peau, de la langue, de la région périanale, urticaire, asthme, essoufflements, respiration sifflante,

- douleurs musculaires et articulaires,

- maux de tête, vertiges, fatigue, somnolence, paresthésie,

- pancréatite, diverticulite, modification du poids (perte ou gain), carries 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 national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

Un cas de surdosage avec QUESTRAN a été rapporté chez un patient ayant pris 1 fois 1/2 la dose maximum journalière recommandée pendant plusieurs semaines. Aucune manifestation n'a été observée.

Cependant, un surdosage risque d'exposer à une apparition ou aggravation de constipation particulièrement chez le sujet âgé avec un risque d'occlusion intestinale.

Le surdosage expose également au risque d'hypovitaminose (A, D, K, E) et à une réduction de la folatémie.

L'utilisation prolongée à fortes doses peut exceptionnellement provoquer une acidose hyperchlorémique chez l'enfant ou chez l'insuffisant rénal (voir rubrique 4.4).

Un traitement symptomatique sera à mettre en place.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : HYPOCHOLESTEROLEMIANT (B : sang, organes hématopoïétiques), code ATC : C10AC01

La cholestyrarmine est une résine basique synthétique échangeuse d'ions, possédant une forte affinité pour les acides biliaires. Elle fixe les acides biliaires sous forme d'un complexe insoluble, inhibant ainsi leur cycle entérohépatique et augmentant leur élimination fécale.

Bien que la synthèse hépatique du cholestérol soit augmentée sous l'action de la cholestyramine, le cholestérol est rapidement éliminé sous forme d'acides biliaires et la cholestérolémie est abaissée chez la majorité des patients.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La cholestyramine n'est pas absorbée. Dans le tractus intestinal, elle échange les ions chlore pour des acides biliaires, qu'elle lie. Par ailleurs, la résine demeure inchangée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Gomme xanthane, alginate de propylène glycol, acide citrique anhydre, arôme orange *, aspartam, silice colloïdale anhydre.

* *Composition de l'arôme orange* : eau, dextrimaltose, essence d'orange concentrée, 1-dodecanol, 1- octanol, triacétine, butyrate d'étyle, acétate de linalyle, acétate d'éthyle, hexanoate d'allyle, aipha-ionome, essence de mandarine concentrée, acétate de méthyle, propionate d'éthyle, isobutyrate d'éthyle, tocophérol, acide acétique.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précaution particulière de conservation

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

4,68 g en sachet (aluminium-papier-PE).

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

La poudre doit être placée à la surface de l’eau dans un demi-verre d’eau. Laisser reposer 1 à 2 minutes puis remuer pour obtenir une suspension uniforme. Le récipient doit être suffisamment grand, étant donné le pouvoir gonflant de la poudre.

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

CHEPLAPHARM ARZNEIMITTEL GMBH
ZIEGELHOF 24
17489 GREIFSWALD
ALLEMAGNE

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 315 027 2 2 : 50 sachet(s) papier aluminium polyéthylène de 4,68 g
- 34009 322 078 8 6 : 10 sachet(s) papier aluminium polyéthylène de 4,68 g

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.