

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis  
18 avril 2018

### *cholestyramine*

#### QUESTRAN 4 G, poudre orale en sachet

Boîte de 50 sachets (CIP : 34009 315 027 2 2)

Laboratoire BRISTOL-MYERS SQUIBB

Code ATC	<b>C10AC01 (Agents modifiant les lipides - chélateur d'acide biliaire)</b>
Motif de l'examen	<b>Renouvellement de l'inscription</b>
Liste concernée	<b>Sécurité Sociale (CSS L.162-17)</b>
Indications concernées	<ul style="list-style-type: none"> <li>• « <b>Hypercholestérolémie essentielle (classification type II de Frederickson) y compris xanthomatose :</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ lorsque le régime adapté et assidu s'est avéré insuffisant ;</li> <li>○ lorsque la cholestérolémie après régime reste élevée et (ou) qu'il existe des facteurs de risque associés.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>La poursuite du régime est toujours indispensable.</b></p> <p><b><i>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.</i></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Prurits des cholestases intra et extra-hépatiques incomplètes. »</b></li> </ul>

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date initiale (procédure nationale) : 01/07/1987 Rectificatif d'AMM le 10.08.2017 (cf. 04.2 Tolérance)	
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I	
Classification ATC	C	Système cardiovasculaire
	C10	Agents modifiant les lipides
	C10A	Agents modifiant les lipides non associés
	C10AC	Séquestrant d'acide biliaire
	C10AC01	cholestyramine

## 02 CONTEXTE

Examen de la spécialité réinscrite sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans par tacite reconduction à compter du 31/12/2012.

Dans son dernier avis de renouvellement d'inscription du 05/12/2012, la Commission a considéré que le SMR de QUESTRAN restait important les indications de son AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

### 03.1 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. »

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni deux nouvelles méta-analyses<sup>1,2</sup> n'ayant inclus qu'une seule et même étude évaluant la cholestyramine dans le traitement du prurit des cholestases gravidiques :

- Une méta-analyse Cochrane, ayant inclus 21 études cliniques randomisées comparative versus placebo ou à un traitement alternatif comprenant un total de 1 197 femmes, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et la tolérance de 11 interventions thérapeutiques, dont la cholestyramine, chez des femmes enceintes présentant un diagnostic clinique de cholestase gravidique.
- Une méta-analyse, ayant inclus 9 études cliniques randomisées comparative versus comparateur actif, placebo, ou absence de traitement spécifique, dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité de l'acide ursodésoxycholique sur le prurit, la fonction hépatique et l'état de santé du nouveau-né chez 454 femmes souffrant d'une cholestase intra-hépatique gravidique.

Dans la mesure où elles n'ont inclus qu'une étude d'intérêt, seule celle-ci sera décrite.

Une étude randomisée en ouvert a comparé la cholestyramine (8 g/jour) à l'acide ursodésoxycholique (8-10 mg/kg/jour), administrés pendant 14 jours chez 84 femmes avec une cholestase intrahépatique gravidique symptomatique. La proportion de femmes ayant une réduction de la sévérité du prurit > 50% après 14 jours de traitement, évaluée par auto-évaluation quotidienne à l'aide d'une échelle graduée de 0 à 4, était plus faible dans le groupe traité par cholestyramine que dans le groupe traité par acide ursodésoxycholique (19% versus 67% ; IC95% [1,81 ; 6,77]). Le prurit a été soulagé après 3 à 4 jours dans le groupe sous acide ursodésoxycholique contre 7 à 10 jours dans le groupe sous cholestyramine.

Aucune nouvelle donnée d'efficacité de la cholestyramine dans le traitement de l'hypercholestérolémie essentielle n'a été fournie par le laboratoire.

▀ Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance

▀ Dans l'étude comparant la cholestyramine à l'acide ursodésoxycholique, seules des femmes traitées par cholestyramine ont rapporté un événement indésirable (n=12/42) ; ils ont été d'ordre digestif : nausées (n=11), vomissements (n=5) et diarrhée (n=1).

▀ Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de pharmacovigilance.

▀ Depuis la dernière soumission à la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées (rectificatif du 10/08/2017) et ont notamment concerné les rubriques « Posologie et mode d'administration », « Contre-indications », « Mises en garde et précautions d'emploi », « Effets indésirables », « Interactions médicamenteuses » (Cf. Annexe).

▀ Le profil de tolérance connu de cette spécialité n'est pas modifié.

<sup>1</sup> Gurung V et al. Interventions for treating cholestasis in pregnancy (Review). Cochrane Database Syst Rev. 2013;24(6):CD000493.

<sup>2</sup> Bacq Y et al. Efficacy of Ursodeoxycholic Acid in Treating Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy: A Meta-analysis. Gastroenterology. 2012;143(6):1492-501.

## 04.3 Données de prescription

Selon l'Etude Permanente sur la Prescription Médicale (EPPM) réalisée par IMS auprès d'un panel de médecins libéraux en France métropolitaine (hors Corse) et après extrapolation des données recueillies (cumul mobile annuel automne 2017), le nombre de prescriptions de la spécialité QUESTRAN est estimé à 140 777. QUESTRAN est majoritairement prescrit par les médecins généralistes (87% des prescriptions), principalement dans les autres formes d'angine de poitrine (16% des prescriptions) et les hypercholestérolémies essentielles (16% des prescriptions).

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur les dyslipidémies et les prurits des cholestases gravidiques et leurs modalités de prise en charge ont également été prises en compte<sup>3,4,5,6,7,8</sup>. Depuis la dernière évaluation par la Commission du 05/12/2012, la place de QUESTRAN dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

La prise en charge thérapeutique de l'hypercholestérolémie est guidée par des cibles de LDL-C à atteindre, différentes selon le niveau de risque cardiovasculaire du patient. Elle repose sur la prescription d'hypolipémiants associée à des mesures hygiéno-diététiques. Les statines sont recommandées en première intention et pourront, en cas de non atteinte des objectifs à une posologie adaptée, être associées à l'ézétimibe ou en dernier lieu à la cholestyramine.

Chez les patients dyslipidémiques pour lesquels un traitement par statine est mal toléré, le prescripteur a actuellement le choix entre trois médicaments : les fibrates, la cholestyramine, et l'ézétimibe.

---

<sup>3</sup> HAS. Fiche mémo - Principales dyslipidémies : stratégies de prise en charge. Février 2017.

<sup>4</sup> SFE/SFD/NSFA. Consensus statement on the management of dyslipidaemias in adults. *Ann Endocrinol.* 2017;78:43-53.

<sup>5</sup> Farnier M et al. Diagnostic et le traitement des hypercholestérolémies familiales chez l'adulte : recommandations de la nouvelle société française d'athérosclérose (NSFA). *Presse Med.* 2013;42:930-950.

<sup>6</sup> Catapano AL et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. *Eur Heart J.* 2016;37: 2999-3058.

<sup>7</sup> European Association for the Study of Liver (EASL). Clinical Practice Guidelines: management of cholestatic liver diseases. *J Hepatol* 2009; 51:237-67.

<sup>8</sup> Kremer AE, Beuers U, Oude-Elferink RPJ et al. Pathogenesis and Treatment of Pruritus in Cholestasis. *Drugs* 2008; 68: 2163-82.

## 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 05/12/2012 n'ont pas à être modifiées.

### 05.1 Service Médical Rendu

#### 5.1.1 Hypercholestérolémie essentielle (classification type II de Frederickson) y compris xanthomatose

- ▀ Les affections cardiovasculaires favorisées par les dyslipidémies peuvent engager le pronostic vital.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement préventif.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques médicamenteuses et non médicamenteuses.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention en cas d'intolérance ou de contre-indication aux statines ou en cas d'objectif cible de LDL-C non atteint avec la dose maximale tolérée de statine.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par **QUESTRAN** reste important dans cette indication.

#### 5.1.2 Prurits des cholestases intra et extra-hépatiques incomplètes

- ▀ Les prurits des cholestases intra- et extra-hépatiques incomplètes constituent des affections peu fréquentes et invalidantes, celles-ci sont à l'origine d'une altération marquée de la qualité de vie des patients.
- ▀ Cette spécialité entre dans le cadre d'un traitement symptomatique.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ Il s'agit d'un traitement de deuxième intention des prurits des cholestases intra- et extra-hépatiques incomplètes.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par **QUESTRAN** reste important dans cette indication.

### 05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

#### ▀ **Conditionnement**

Il est adapté aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

## ANNEXE

### Tableau comparatif des RCP de la spécialité QUESTRAN

Les ajouts sont identifiés en caractères **surlignés** et les suppressions en caractères **barrés**. Seuls les paragraphes concernés figurent dans le tableau.

Ancien RCP (22/12/2011)	Nouveau RCP (10/08/2017)
<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b> Posologie En moyenne: 1 sachet 3 fois par jour avant les repas.</p> <p>Dans certains cas, cette dose est susceptible d'être dépassée si l'acceptabilité du traitement est satisfaisante.</p> <p>En association avec le régime, ce traitement constitue un traitement symptomatique qui doit être très prolongé et dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement.</p> <p>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.</p>	<p><b>4.2. Posologie et mode d'administration</b> <b>Posologie</b> En moyenne : 1 sachet 3 fois par jour. <b>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)</b> Dans certains cas, cette dose est susceptible d'être dépassée si l'acceptabilité du traitement est satisfaisante. <b>S'il faut augmenter la dose, ceci doit être fait graduellement avec une détermination périodique des taux de lipides / lipoprotéines.</b> <b>Des doses de plus de 24 g de cholestyramine par jour peuvent interférer avec l'absorption normale des graisses.</b> En association avec le régime, ce traitement constitue un traitement symptomatique qui doit être très prolongé. <b>Son efficacité sur la cholestérolémie doit être surveillée fréquemment les premiers mois puis périodiquement après.</b> <b>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.</b></p> <p><b>Mode d'administration</b> 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.</p>
<p><b>4.3. Contre-indications</b> Ce médicament ne <i>doit jamais</i> être prescrit dans les cas suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• insuffisance hépatique et en particulier obstruction complète des voies biliaires,</li> <li>• hypersensibilité à l'un des composants.</li> <li>• en cas de phénylcétonurie, en raison de la présence d'aspartam.</li> </ul> <p>Ce médicament est <i>généralement déconseillé</i> dans les cas suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en association aux acides biliaires (voir rubrique 4.5),</li> <li>• en cas constipation chronique (voir rubrique 4.8).</li> </ul>	<p><b>4.3. Contre-indications</b> 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'aspartame. <b>QUESTRAN contient de l'aspartame, source de phénylalanine qui peut provoquer des effets délétères chez les personnes souffrant de phénylcétonurie.</b> Ce médicament est généralement déconseillé dans les cas suivants:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• en association aux acides biliaires (voir rubrique 4.5),</li> <li>• en cas constipation chronique (voir rubrique 4.8).</li> </ul>
<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b></p>	<p><b>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</b> <b>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 dysprotéïnémies, les pathologies obstructives des voies biliaires) doivent être recherchées et traitées.</b></p>

<p><b>Mises en garde spéciales</b> 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.</p> <p><b>Précautions d'emploi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Pour les personnes âgées, il est recommandé de débiter le traitement par de faibles doses.</li> <li>• 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.</li> <li>• 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.</li> <li>• La cholestyramine étant une résine échangeuse d'anions chlorure, son utilisation prolongée à fortes doses peut exceptionnellement provoquer une acidose hyperchlorémique chez l'enfant ou chez l'insuffisant rénal.</li> </ul> <p>En tenir compte lors de la prescription chez ces sujets à risque.</p>	<p><b>Mises en garde spéciales</b> 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 pour jusqu'à obtenir le résultat désiré.</p> <p><b>Précautions d'emploi</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Pour les personnes âgées, il est recommandé de débiter le traitement par de faibles doses.</li> <li>- Par son mode d'action, la cholestyramine interfère avec l'absorption normale des graisses (pour des doses supérieures à 24g/jour).</li> <li>- 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.</li> <li>- 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 vitamine 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.</li> <li>- 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.</li> <li>- La cholestyramine étant une résine échangeuse d'anions chlorure, son utilisation prolongée à fortes doses peut exceptionnellement provoquer une acidose hyperchlorémique chez l'enfant ou chez l'insuffisant rénal. En tenir compte lors de la prescription chez ces sujets à risque.</li> <li>- QUESTRAN contient de l'aspartame, source de phénylalanine qui peut provoquer des effets délétères chez les personnes souffrant de phénylcétonurie.</li> </ul>
<p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p><b>Associations déconseillées</b></p> <p>+ <b>Acides biliaires (cholélitholytiques:</b> acide chénodésoxycholique, acide ursodésoxycholique): diminution de l'effet des acides biliaires qui sont fixés par la cholestyramine et éliminés.</p> <p><b>Associations faisant l'objet de précautions d'emploi</b></p> <p>+ <b>Anticoagulants oraux:</b> diminution de l'effet des anticoagulants oraux (diminution de leur absorption intestinale).</p> <p>+ <b>Digitaliques:</b> diminution de l'effet des digitaliques (diminution de leur absorption digestive).</p> <p>+ <b>Hormones thyroïdiennes:</b> diminution de l'activité des hormones thyroïdiennes (réduction de leur absorption intestinale).</p> <p><i>Conduite à tenir:</i> Prendre les autres thérapeutiques à distance de la cholestyramine (par exemple 1 à 2 heures avant ou 4 heures après).</p>	<p><b>4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions</b></p> <p><b>Associations déconseillées</b></p> <p>+ Acides biliaires (cholélitholytiques : acide chénodésoxycholique, acide ursodésoxycholique) diminution de l'effet des acides biliaires qui sont fixés par la cholestyramine et éliminés.</p> <p><b>Associations nécessitant des précautions d'emploi</b></p> <p>QUESTRAN retarde ou diminue l'absorption de traitements pris concomitamment :</p> <p>+ Phénylbutazone, hydrochlorothiazide, tétracycline, pénicilline G phénobarbital (diminution de leur absorption intestinale).</p> <p>+ Anticoagulants oraux : diminution de l'effet des anticoagulants oraux (diminution de leur absorption intestinale).</p> <p>+ Digitaliques : diminution de l'effet des digitaliques (diminution de leur absorption digestive).</p> <p>+ Hormones thyroïdiennes : diminution de l'activité des hormones thyroïdiennes (réduction de leur absorption intestinale).</p> <p><i>Conduite à tenir:</i> Prendre les autres thérapeutiques à distance de la cholestyramine (par exemple 1 à 2 heures avant ou 4 heures après).</p>
<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>Les plus fréquents sont d'ordre digestif, nécessitant parfois l'arrêt du traitement:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• essentiellement constipation (voir rubrique 4.3), apparition ou aggravation, parfois très intense particulièrement chez le sujet âgé (de rares cas d'occlusions intestinales ont été signalés);</li> </ul>	<p><b>4.8. Effets indésirables</b></p> <p>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 ou aggraver des états associés comme les</p>



<ul style="list-style-type: none"> <li>• douleurs abdominales, éructations, ballonnement, diarrhée, météorisme, brûlures épigastriques, nausées, vomissements, stéatorrhée;</li> <li>• carcinogénèse et mutagénèse: l'hypothèse a été évoquée que la cholestyramine pouvait être chez le rat un promoteur du cancer du colon associée à un inducteur.</li> </ul> <p>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.</p>	<p>hémorroïdes. Chez ces patients, la posologie de QUESTRAN doit être réduite puisqu'elle peut provoquer l'impaction fécale.</p> <p>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</p> <p><b>Effets indésirables moins fréquents :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- douleurs abdominales, éructations, dysphagie, hoquet, ballonnement, diarrhée, météorisme, brûlures épigastriques, nausées, vomissements, anorexie, stéatorrhée, modification du goût, tendance aux saignements due à une hypotherbinémie (déficit en Vit K et Vit A). Rares saignements nocturnes. Déficit en Vit D, acidose hyperchlorémique chez les enfants, et ostéoporose.</li> <li>- carcinogénèse et mutagénèse : l'hypothèse a été évoquée que la cholestyramine pouvait être chez le rat un promoteur du cancer du colon associée à un inducteur.</li> </ul> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>D'autres effets indésirables ont été observés chez des patients prenant du QUESTRAN:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- gastro-intestinaux: saignements gastro-intestinaux, rectaux, hémorroïdaires, selles noires, douleurs rectales,</li> <li>- réactions d'hypersensibilité: rash, irritation de la peau, de la langue, de la région périnéale, urticaire, asthme, essoufflements, respiration sifflante,</li> <li>- douleurs musculaires et articulaires,</li> <li>- maux de tête, vertiges, fatigue, somnolence, paresthésie,</li> <li>- pancréatite, diverticulite, modification du poids (perte ou gain), caries dentaires.</li> </ul> <p><b>Déclaration des effets indésirables suspectés</b></p> <p>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 : <a href="http://www.ansm.sante.fr">www.ansm.sante.fr</a>.</p>
<p><b>4.9. Surdosage</b></p> <p>Un cas de surdosage avec QUESTRAN a été rapporté chez un patient ayant pris 1 fois ½ la dose maximum journalière recommandée pendant plusieurs semaines. Aucune manifestation n'a été observée.</p> <p>Cependant, un surdosage risque d'exposer à une apparition ou aggravation de constipation particulièrement chez le sujet âgé avec un risque d'occlusion intestinale.</p> <p>Le surdosage expose également au risque d'hypovitaminose (A, D, K, E) et à une réduction de la folatémie.</p>	<p><b>4.9. Surdosage</b></p> <p>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.</p> <p>Cependant, un surdosage risque d'exposer à une apparition ou aggravation de constipation particulièrement chez le sujet âgé avec un risque d'occlusion intestinale.</p> <p>Le surdosage expose également au risque d'hypovitaminose (A.D. K.E) et à une réduction de la hyperchlorémie chez l'enfant ou chez l'insuffisant rénal.</p>



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.	Un traitement symptomatique sera à mettre en place (voir rubrique 4.4).
<b>5.3. Données de sécurité préclinique</b> Non renseigné.	<b>5.3. Données de sécurité préclinique</b> Sans objet
<b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> <b>BRISTOL - MYERS SQUIBB</b> 3, RUE JOSEPH MONIER 92500 RUEIL-MALMAISON	<b>7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> <b>BRISTOL-MYERS SQUIBB</b> 3, RUE JOSEPH MONIER BP : 325 92506 RUEUIL-MALMAISON CEDEX
<b>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> • 322 078-8: 4,68 g en sachet (aluminium-papier-PE); boîte de 10 • 315 027-2: 4,68 g en sachet (aluminium-papier-PE); boîte de 50	<b>8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ</b> 315 027-2 ou 3400931502722 : 50 sachet(s) papier aluminium polyéthylène de 4,68 g 322 078-8 ou 3400932207886 : 10 sachet(s) papier aluminium polyéthylène de 4,68 g
<b>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION</b> [à compléter par le titulaire]	<b>9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION</b> 1 <sup>er</sup> juillet 1987 / 1 <sup>er</sup> juillet 2007