

MONOGRAPHIE

Granules COLESTID^{MD}
(chlorhydrate de colestipol pour suspension orale, USP)

Granules COLESTID^{MD} ORANGE
(chlorhydrate de colestipol pour suspension orale)

Comprimés COLESTID^{MD}
(comprimés de chlorhydrate de colestipol)

Antihypercholestérolémiant oral

Pfizer Canada SRI
17300, autoroute Transcanadienne
Kirkland (Québec) H9J 2M5

Date de préparation :
Le 22 janvier 2020

N° de contrôle : 233634

* M.D. de Pfizer Inc.
Pfizer Canada SRI, licencié
© Pfizer Canada SRI 2019

MONOGRAPHIE

Granules COLESTID^{MD}

(chlorhydrate de colestipol pour suspension orale, USP)

Granules COLESTID^{MD} ORANGE

(chlorhydrate de colestipol pour suspension orale)

Comprimés COLESTID^{MD}

(comprimés de chlorhydrate de colestipol)

Antihypercholestérolémiant oral

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le chlorhydrate de colestipol est un produit hygroscopique insoluble dans l'eau, qui n'est ni hydrolysé par les enzymes digestives ni absorbé. Le chlorhydrate de colestipol se lie aux acides biliaires au niveau de l'intestin, pour former un complexe qui est excrété par voie fécale. Cette action non systémique entraîne une extraction partielle et continue des acides biliaires du cycle entérohépatique en empêchant leur réabsorption. L'accroissement de la perte fécale d'acides biliaires que provoque le chlorhydrate de colestipol aboutit à une augmentation de l'oxydation du cholestérol en acides biliaires. Le résultat en est une augmentation des récepteurs hépatiques des lipoprotéines de faible densité (LDL), et donc une augmentation du captage des LDL et une diminution des taux sériques et plasmatiques de bêta-lipoprotéine ou de cholestérol total et de cholestérol LDL. Bien que le chlorhydrate de colestipol augmente la synthèse hépatique du cholestérol chez l'être humain, son administration entraîne une diminution de la cholestérolémie.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les granules COLESTID, les granules COLESTID ORANGE et les comprimés COLESTID (chlorhydrate de colestipol) sont indiqués comme traitement adjuvant au régime et à l'exercice physique pour diminuer le taux sérique élevé de cholestérol chez les patients présentant une hypercholestérolémie primitive (augmentation du taux des lipoprotéines de faible densité). Cette diminution du taux sérique de cholestérol pourrait réduire le risque de coronaropathie et d'infarctus du myocarde. Chez les patients souffrant d'hypercholestérolémie et d'hypertriglycéridémie, les granules COLESTID, les granules COLESTID ORANGE et les comprimés COLESTID peuvent s'avérer utiles comme moyen de baisser le taux sérique élevé de cholestérol, mais ne sont pas indiqués lorsque l'hypertriglycéridémie constitue le trouble principal.

Le patient doit être soumis à un régime hypocholestérolémiant au moins équivalent à l'étape 1 du régime de l'American Heart Association (AHA) et le poursuivre pendant le traitement. Un programme de correction du poids et d'exercice physique doit être mis en route, au besoin.

CONTRE-INDICATIONS

Les produits COLESTID (chlorhydrate de colestipol) sont contre-indiqués chez les patients qui présentent une obstruction biliaire complète, c'est-à-dire qui n'ont aucune sécrétion biliaire au niveau de l'intestin.

Les granules COLESTID, les granules COLESTID ORANGE et les comprimés COLESTID sont contre-indiqués chez les personnes ayant présenté une hypersensibilité à l'un des composants de ces produits.

De plus, les granules COLESTID ORANGE sont contre-indiqués chez les patients atteints de phénylcétonurie, car 7,5 g de granules COLESTID ORANGE contiennent 18,2 mg de phénylalanine.

MISE EN GARDE

Les granules COLESTID et les granules COLESTID ORANGE (chlorhydrate de colestipol) ne doivent jamais être ingérés sous leur forme sèche, car cela peut entraîner un spasme œsophagien ou une détresse respiratoire. Ils doivent toujours être mélangés à de l'eau, à des boissons, à des céréales, à des soupes ou à d'autres aliments suffisamment liquides.

PRÉCAUTIONS

Des études ont suggéré que la correction de l'hypercholestérolémie et de l'hypertriglycéridémie peut ne pas diminuer le taux de mortalité lié aux maladies cardiovasculaires, alors même que l'incidence des infarctus du myocarde non mortels est diminuée.

Avant de mettre en route un traitement par les produits COLESTID (chlorhydrate de colestipol), il faut éliminer ou traiter correctement toute autre cause d'hypercholestérolémie telle qu'une hypothyroïdie, un diabète, un syndrome néphrotique, une dysprotéïnémie ou une maladie obstructive du foie.

De plus, tous les médicaments que prend le patient doivent être passés en revue au cas où ils seraient à l'origine d'une augmentation du taux sérique de C-LDL (cholestérol LDL) ou du cholestérol total.

Il faut également s'assurer que l'augmentation du taux de C-LDL est responsable de l'augmentation du taux de cholestérol total, en particulier chez les patients présentant une augmentation importante du taux de C-HDL (cholestérol HDL) et une hypertriglycéridémie supérieure à 4,5 mmol/L (400 mg/100 mL). On peut estimer le taux de C-LDL au moyen de la formule suivante :

$$\text{C-LDL} = \text{cholestérol total} - \text{C-HDL} - \frac{\text{triglycérides}}{2,19}$$

2,19

où tous les taux sont exprimés en mmol/L. Cette approximation est valable tant que le taux de triglycérides est inférieur à 4,5 mmol/L. La monothérapie par COLESTID ne doit pas être envisagée en première intention chez les patients dont la triglycéridémie est supérieure à 4,5 mmol/L. Ces patients tireraient un plus grand avantage d'une association d'un produit COLESTID à un autre hypolipidémiant tel qu'un fibrate ou la niacine.

Utilisés en monothérapie, les granules COLESTID, les granules COLESTID ORANGE et les comprimés COLESTID n'améliorent pas l'hypertriglycéridémie et pourraient même l'aggraver. Cette aggravation est généralement transitoire, mais peut persister dans certains cas. En cas d'augmentation importante de la triglycéridémie, il faut envisager une réduction de la dose, un arrêt du traitement ou l'adjonction d'un autre hypolipidémiant.

Il est conseillé, afin de déterminer l'effet thérapeutique, de faire effectuer à intervalles réguliers un bilan lipidique (comprenant le taux de C-LDL et de triglycérides).

Les produits COLESTID peuvent provoquer de la constipation ou aggraver une constipation préexistante. Chez les patients souffrant déjà de constipation, la dose de départ doit se situer à 5 g de granules de colestipol, ou 2 g de comprimés de colestipol, à prendre 1 ou 2 fois par jour. Ces patients doivent également augmenter leur apport en liquides et en fibres afin de soulager la constipation. Au besoin, ils peuvent prendre un laxatif ramollissant les selles. Si cette dose initiale est bien tolérée, on peut alors l'augmenter (par paliers de 5 g de granules ou de 2 à 4 g de comprimés par jour) à intervalles de 1 mois. Si la constipation s'aggrave ou si l'effet thérapeutique souhaité n'est pas atteint à la dose maximale recommandée, il faut envisager l'association à un autre hypolipidémiant ou un changement de médicament. Il faut particulièrement éviter la constipation chez les patients souffrant d'une coronaropathie symptomatique. La constipation peut aggraver les hémorroïdes.

Comme COLESTID contient un chlorhydrate d'une résine échangeuse d'anions, son administration prolongée peut être à l'origine d'une acidose hyperchlorémique.

Cancérogenèse et mutagenèse

Dans des études menées sur des rats, on a administré à ces derniers une résine de cholestyramine (chélateur des acides biliaires similaire au chlorhydrate de colestipol) en tant que moyen d'étudier le rôle de divers facteurs intestinaux tels que les graisses, les sels biliaires et la flore microbienne dans le développement de tumeurs intestinales provoquées par des carcinogènes puissants. L'incidence de telles tumeurs s'est révélée plus importante chez les rats traités par la résine de cholestyramine que chez les rats non traités. On ignore si ces observations effectuées sur des rats recevant une résine de cholestyramine peuvent être extrapolées à l'utilisation clinique de COLESTID.

Dans le cadre de l'étude CPPT (*Coronary Primary Prevention Trial*) des LRC (*Lipid Research Clinics*), un essai à double insu avec répartition aléatoire visant à comparer la cholestyramine (n = 1907) à un placebo (n = 1899), la fréquence globale des tumeurs dans le groupe cholestyramine s'est révélée semblable à celle observée dans le groupe placebo. À l'examen des différentes catégories de tumeurs, divers cancers de l'appareil digestif se sont révélés un peu plus prévalents dans le groupe cholestyramine. En raison des petits nombres de cas constatés et des multiples catégories examinées, on ne peut tirer de conclusion de ces observations. Après la période de traitement, les participants à l'essai CPPT des LRC ont été suivis sur une base annuelle pendant six ans. Après 13,4 ans de suivi, soit durant et après l'étude, les taux de mortalité pour cause de cancer et pour d'autres causes médicales ainsi que la fréquence des cancers se sont révélés similaires dans les groupes cholestyramine et placebo. Toutefois, la fréquence des tumeurs colorectales bénignes (50 vs 34) et de cancer de la cavité buccale et du larynx (8 vs 2) sur 13,4 ans était numériquement (mais non statistiquement) plus élevée dans le groupe cholestyramine par rapport au groupe placebo, respectivement. La présence de certains facteurs non liés au traitement peut avoir influé sur ces résultats. La fréquence des affections de la vésicule biliaire (68 vs 53) et des chirurgies de la vésicule biliaire (58 vs 40) était aussi numériquement plus élevée dans le groupe cholestyramine par rapport au groupe placebo.

Étant donné que l'action du colestipol se limite au tractus gastro-intestinal, on doit procéder à une évaluation attentive des signes et des symptômes de nature digestive chez les patients qui reçoivent un traitement à long terme par un chélateur des acides biliaires.

Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse et allaitement

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'utilisation du chlorhydrate de colestipol chez la femme enceinte ou chez la femme qui allaite. Le chlorhydrate de colestipol ne semble pas être absorbé dans la circulation générale (*voir PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN, Caractéristiques pharmacocinétiques*). Pour s'assurer de l'innocuité des produits COLESTID au cours de la grossesse ou de l'allaitement et chez les femmes aptes à procréer, il faut sopeser les avantages du traitement par rapport au risque pour la mère et l'enfant, en raison de l'interférence connue de ces produits avec l'absorption des vitamines liposolubles.

Lors d'une étude qui ne s'inscrivait pas dans le dossier d'homologation du médicament et qui portait sur la reproduction et le développement de la progéniture, le chlorhydrate de colestipol n'a eu aucun effet tératogène lorsqu'il était administré aux rates et aux lapines gravides à des doses pouvant atteindre le double de la dose maximale recommandée chez l'humain (30 g/jour). Le médicament n'a eu aucun effet sur les paramètres liés à la reproduction lorsqu'il était administré à des rates du 14^e jour précédant l'accouplement au sevrage de la génération F₁, 21 jours après la naissance (*voir TOXICOLOGIE, Tératologie et reproduction*).

Fertilité

On ne dispose d'aucune donnée sur les effets du chlorhydrate de colestipol sur la fertilité humaine. Lors d'une étude qui ne s'inscrivait pas dans le dossier d'homologation du médicament, on n'a observé aucun effet du médicament sur la fertilité et sur les paramètres liés à la reproduction chez des rats qui ont reçu jusqu'au double de la dose maximale recommandée chez l'humain (*voir TOXICOLOGIE, Tératologie et reproduction*).

Effet sur l'absorption des vitamines

De par leur effet chélateur sur les acides biliaires, les produits COLESTID peuvent, en théorie, modifier l'absorption des graisses et donc diminuer l'absorption de l'acide folique et des vitamines liposolubles (A, D et K). En général, un apport supplémentaire de vitamines A, D et K n'est pas nécessaire, à moins que le patient ne présente des signes de carence en l'une de ces vitamines.

L'administration à long terme des produits COLESTID a rarement été associée à un accroissement de la tendance hémorragique par hypoprothrombinémie suite à un déficit en vitamine K. Ce déficit a alors pu être corrigé par l'administration de vitamine K par voie orale.

Utilisation chez l'enfant

L'utilisation du chlorhydrate de colestipol chez l'enfant est limitée. Les essais cliniques menés chez les enfants portaient généralement sur l'administration de granules COLESTID à raison de 5 à 20 g/jour. Le groupe de spécialistes du National Cholesterol Education Program (NCEP) recommande d'envisager un traitement médicamenteux chez les enfants âgés de 10 ans ou plus pour lesquels un régime approprié a déjà été mis en œuvre, mais qui présentent toujours une hypercholestérolémie inacceptable. Dans certaines situations telles qu'une hypercholestérolémie considérable, le traitement peut être appliqué même à des enfants de moins de 10 ans. Chez les enfants traités par COLESTID, il faut poursuivre un régime soigneusement supervisé pour obtenir un résultat optimal.

Cependant, l'innocuité des comprimés COLESTID chez les moins de 18 ans n'a pas été établie.

Étant donné que les chélateurs des acides biliaires peuvent modifier l'absorption des vitamines liposolubles, il est capital d'instaurer une surveillance de la croissance et du développement chez les enfants prenant du chlorhydrate de colestipol.

Utilisation chez la personne âgée

Des études adéquates portant sur les relations entre l'âge et les effets du chlorhydrate de colestipol n'ont pas été effectuées chez une population de personnes âgées. Toutefois, il est probable que les patients de plus de 60 ans éprouvent plus fréquemment des effets indésirables de nature digestive ou nutritionnelle.

Effet sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine

Étant donné ses effets pharmacodynamiques et sa marge d'innocuité, le chlorhydrate de colestipol ne devrait pas influencer sur la capacité de conduire un véhicule ou de faire fonctionner une machine.

Interactions médicamenteuses (voir également **PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN**)

Étant donné que le chlorhydrate de colestipol est une résine échangeuse d'anions, il peut présenter une forte affinité pour des anions autres que les acides biliaires. In vivo, le chlorhydrate de colestipol ne présente pas d'affinité marquée pour d'autres composants anioniques ou acides faibles et n'entraîne pas d'interaction médicamenteuse significative sur le plan clinique. Des diminutions cliniquement significatives de la biodisponibilité de plusieurs médicaments faiblement acides ont été notées en association avec l'administration de ce produit (*voir ci-dessous*). Toutefois, d'autres médicaments acides faibles (anioniques) ont fait l'objet d'études qui ont démontré que leur biotransformation n'était pas affectée par l'administration concomitante de chlorhydrate de colestipol. Les médicaments qui sont affectés par l'administration concomitante de chlorhydrate de colestipol varient beaucoup dans leurs effets et mécanismes pharmacologiques, leurs doses d'administration et leurs caractéristiques physicochimiques. Il est par conséquent impossible de prédire à priori si l'administration concomitante de chlorhydrate de colestipol aura une influence sur l'absorption d'autres médicaments. Aussi, à moins de disposer d'une étude sur le produit, il faut considérer que son administration avec le chlorhydrate de colestipol peut présenter un risque d'interférence.

ÉTANT DONNÉ QUE LE CHLORHYDRATE DE COLESTIPOL PEUT SE LIER À D'AUTRES MÉDICAMENTS ADMINISTRÉS EN MÊME TEMPS, LES PATIENTS DOIVENT S'ASTREINDRE À PRENDRE LES AUTRES MÉDICAMENTS AU MOINS 1 HEURE AVANT OU 4 HEURES APRÈS LA PRISE DE COLESTID (OU AUSSI TARD QUE POSSIBLE) AFIN D'ÉVITER UNE MODIFICATION DE LEUR ABSORPTION.

Les interactions entre le chlorhydrate de colestipol et d'autres médicaments peuvent être regroupées en 2 catégories principales :

- une diminution sensible de la biodisponibilité (> 20 %); et
- peu ou pas d'effet sur la biodisponibilité (diminution < 20 %).

Interactions médicamenteuses avec d'autres hypolipémiants

Dérivés de l'acide fibrique – D'après la définition ci-dessus, le chlorhydrate de colestipol diminue la biodisponibilité du *gemfibrozil* (diminution de 27 % de la C_{max} et de 30 % de l'ASC)

lorsque les 2 médicaments sont administrés en même temps. On peut éviter cette interaction en administrant le gemfibrozil 2 heures avant ou après le chlorhydrate de colestipol. Ce dernier n'a que peu ou pas d'effet sur la biodisponibilité du *clofibrate* et du *fénofibrate*.

Niacine (acide nicotinique) – Les concentrations plasmatiques de *niacine* sont très variables d'une personne à une autre, en partie à cause de la grande vitesse d'absorption et d'élimination de cette substance. La C_{max} et l'ASC médianes étaient diminuées de 35 % et de 48 % respectivement en cas d'administration concomitante avec le chlorhydrate de colestipol, mais ces modifications n'étaient pas statistiquement significatives par rapport à celles que l'on note en cas d'administration de la niacine seule. L'administration concomitante de plusieurs doses de chlorhydrate de colestipol et de niacine n'a entraîné que des effets minimes sur l'absorption de la niacine. Il ne semble donc pas que l'interaction entre les 2 produits soit cliniquement significative, comme le démontre l'effet additif du traitement par association des 2 produits.

Autres catégories d'hypolipémiants – Il n'existe pas d'études portant sur l'interaction entre le chlorhydrate de colestipol et les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (c.-à-d. *lovastatine*, *simvastatine*, etc.) ou le *probucol*. Toutefois, des études cliniques indiquent que les effets hypolipémiants du chlorhydrate de colestipol et des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase sont additifs. Il est donc peu probable que se produise entre eux une interaction médicamenteuse significative. D'autres études ont porté sur l'interaction entre la cholestyramine (autre chélateur des acides biliaires) et divers inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. L'administration de cholestyramine a réduit significativement la biodisponibilité de la fluvastatine et de la pravastatine lorsque l'inhibiteur de l'HMG-CoA réductase était pris 1 heure avant la cholestyramine ou jusqu'à 4 heures plus tard. Cependant, les études cliniques ont montré que l'administration concomitante des 2 médicaments avait un effet hypolipémiant additif. Toutefois, on ignore si ces résultats peuvent être extrapolés à l'interaction avec le colestipol.

Interactions avec d'autres médicaments

Antibiotiques – L'administration concomitante de chlorhydrate de colestipol diminue significativement la biodisponibilité de la *pénicilline G* (diminution de 79 % de la C_{max} et de

84 % de l'ASC) et du *chlorhydrate de tétracycline* (diminution de 52 % de la C_{\max} et de 59 % de l'ASC), mais n'a que peu d'effet sur la biodisponibilité du *chlorhydrate de clindamycine*.

Anticoagulants – Le chlorhydrate de colestipol n'a que peu d'effets sur la biodisponibilité de la *warfarine sodique* et de la *phenprocoumone*.

Anticonvulsivants – Le chlorhydrate de colestipol n'a que peu ou pas d'effets sur la biodisponibilité de la *phénytoïne* et de la *carbamazépine*.

Antihypertenseurs – Il a été signalé que l'administration répétée de chlorhydrate de colestipol avant la prise d'une dose unique de *propranolol* diminue l'absorption de ce dernier. Toutefois, des études de suivi portant sur des volontaires sains ont montré que l'administration d'une dose unique de chlorhydrate de colestipol et de propranolol, ainsi que l'administration de 5 doses des 2 produits à raison de 2 prises par jour, ne modifiait pas la quantité de propranolol absorbé, mais avait un faible effet, statistiquement significatif cependant, sur son taux d'absorption.

Le délai nécessaire pour atteindre le pic de concentration sérique était prolongé d'environ 30 minutes. Par conséquent, les patients traités par le propranolol doivent faire l'objet d'une surveillance attentive dès lors que COLESTID est ajouté à leur traitement ou supprimé de ce dernier. L'effet de ce produit sur l'absorption d'autres bêtabloquants n'a pas été déterminé. Le chlorhydrate de colestipol n'a que peu d'effet sur l'absorption de la *méthylodopa*.

Anti-inflammatoires – Le chlorhydrate de colestipol n'a que peu d'effet sur la biodisponibilité de l'AAS.

Glucosides cardiotoniques – Il faut faire preuve d'une prudence particulière lors de l'administration concomitante de digitaliques, car les résultats de différentes études cliniques et animales sur les effets du chlorhydrate de colestipol sur la biodisponibilité de la *digoxine* et de la *digitoxine* sont contradictoires. Une étude avec permutation portant sur des doses uniques administrées à des volontaires sains a montré que la C_{\max} et l'ASC de la digoxine n'étaient pas modifiées par l'administration concomitante de chlorhydrate de colestipol (C_{\max} à 118 % et ASC

à 97 % des valeurs déterminées pour la digoxine en monothérapie). Étant donné que la digoxine et la digitoxine risquent de se lier au chlorhydrate de colestipol, il faut surveiller les taux sériques de ces 2 glucosides cardiotoniques tout au long de la période de traitement par le colestipol ou à l'arrêt de celui-ci.

Diurétiques – Le chlorhydrate de colestipol a significativement diminué la biodisponibilité de l'*hydrochlorothiazide* (diminution de la C_{max} de 14 % et de l'excrétion urinaire des 24 heures de 31 %), du *chlorothiazide* (diminution de 58 % de l'excrétion urinaire) et du *furosémide* (diminution de la C_{max} de 86 % et de l'ASC de 79 %).

Hypoglycémiants – Le chlorhydrate de colestipol n'a que peu d'effet sur la biodisponibilité du *tolbutamide*.

Mofétilmycophénolate – Les résultats d'une étude indiquent que la cholestyramine se lie aux acides biliaires et réduit l'exposition à l'acide mycophénolique. Comme le colestipol se lie également aux acides biliaires, il est susceptible de réduire l'exposition à l'acide mycophénolique et risque de diminuer l'efficacité du mofétilmycophénolate.

Ingrédients non médicinaux : (voir également **RENSEIGNEMENTS**

PHARMACEUTIQUES pour obtenir la liste des ingrédients)

- i) **Silice colloïdale** – Les granules COLESTID et les comprimés COLESTID contiennent de la silice colloïdale qui peut avoir un effet nocif chez les patients souffrant du syndrome du côlon irritable, d'une diverticulose ou d'une diverticulite.
- ii) **Aspartame** – Les granules COLESTID ORANGE contiennent de l'aspartame. Les patients atteints de phénylcétonurie sont sensibles à la phénylalanine contenue dans l'aspartame.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables le plus fréquemment observés pendant les essais cliniques portant sur les produits COLESTID (chlorhydrate de colestipol) étaient d'ordre digestif. La constipation, qui représente le principal effet indésirable, est parfois sévère et s'accompagne à l'occasion de fécalome. Dans la plupart des cas, la constipation est légère, transitoire et peut être soulagée par un traitement classique. Se reporter au chapitre **PRÉCAUTIONS** pour ce qui est des recommandations visant à réduire au minimum l'effet indésirable qu'est la constipation. Les facteurs prédisposants dans la plupart des cas consistent en une forte dose du produit et en un âge avancé (supérieur à 60 ans).

Les effets indésirables d'ordre digestif très fréquents ($\geq 10\%$) sont les malaises abdominaux et les douleurs abdominales. La distension abdominale, la flatulence, la dyspepsie, les nausées, les vomissements, la diarrhée, l'hémorragie hémorroïdale et l'hématochézie ont été fréquents ($\geq 1 - < 10\%$). La dysphagie* et l'obstruction œsophagienne fréquente ont été fréquents ($\geq 0,1 - < 1\%$) chez des patients traités par les comprimés COLESTID.

La douleur à la poitrine*, l'angine de poitrine* et la tachycardie* ont été des effets indésirables peu fréquents ($\geq 0,1 - < 1\%$).

Une augmentation transitoire et modeste des taux sériques d'aspartate aminotransférase (ASAT, SGOT)*, d'alanine aminotransférase (ALAT, SGPT)* et de phosphatase alcaline* a été peu fréquente ($\geq 0,1 - < 1\%$) chez des patients traités par le chlorhydrate de colestipol.

Voici les réactions indésirables (classées par appareil) survenues à une fréquence d'au moins 0,1 % au cours des premières études de base menées sur les granules COLESTID :

1. Troubles de l'appareil digestif

Très fréquents (≥ 10 %)	constipation, douleur abdominale, malaise abdominal
Fréquents ($\geq 1 - < 10$ %)	distension abdominale, éructations, flatulence, nausées, vomissements, diarrhée
Peu fréquents ($\geq 0,1 - < 1$ %)	ulcération gastroduodénale*, irritation et saignements digestifs, hémorroïdes*

2. Atteintes cutanées ou sous-cutanées

Fréquents ($\geq 1 - < 10$ %)	éruption cutanée
Peu fréquents ($\geq 0,1 - < 1$ %)	urticaire*, dermatite*

3. Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif

Fréquents ($\geq 1 - < 10$ %)	douleur musculaire et articulaire, arthrite, arthralgie, dorsalgie, douleur ostéomusculaire, douleur aux extrémités
--------------------------------	---

4. Troubles du système nerveux

Très fréquents (≥ 10 %)	migraine, céphalée associée à une sinusite, céphalée
Peu fréquents ($\geq 0,1 - < 1$ %)	étourdissements*, anxiété, vertige, somnolence

5. Affections hépatobiliaires

Peu fréquents ($\geq 0,1 - < 1$ %)	cholécystite*, cholélithiase*
-------------------------------------	-------------------------------

6. Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquents ($\geq 0,1 - < 1$ %)	diminution de l'appétit*, anorexie
-------------------------------------	------------------------------------

7. Troubles mentaux

Peu fréquents ($\geq 0,1 - < 1 \%$) insomnie*

8. Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

Peu fréquents ($\geq 0,1 - < 1 \%$) dyspnée*

9. Troubles généraux et réactions au point d'administration

Fréquents ($\geq 1 - < 10 \%$) fatigue

Peu fréquents ($\geq 0,1 - < 1 \%$) œdème périphérique*, asthénie*

10. Divers

Peu fréquents ($\geq 0,1 - < 1 \%$) faiblesse, essoufflement

* *Manifestations signalées après la commercialisation du médicament*

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Aucun cas de surdosage par les produits COLESTID (chlorhydrate de colestipol) n'a été rapporté. Le cas échéant, le risque majeur est une obstruction du tube digestif. La localisation d'une telle obstruction, son importance et la présence ou l'absence de motilité intestinale détermineront le traitement.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Le traitement de l'hypercholestérolémie doit commencer par le régime alimentaire. Les patients doivent être soumis à un régime hypocholestérolémiant au moins équivalent à l'étape 1 du régime de l'American Heart Association (AHA) et le poursuivre pendant le traitement. Un

programme de correction du poids et d'exercice physique doit être mis en route, au besoin. Il faut attendre les résultats d'au moins 6 mois de régime et de conseils d'hygiène de vie avant de commencer le traitement médicamenteux. Cette période peut être raccourcie pour les patients présentant une augmentation marquée du C-LDL (supérieur à 225 mg/100 mL ou 5,85 mmol/L) ou une coronaropathie avérée. Le traitement médicamenteux doit être associé au régime, et non le remplacer.

Chez l'adulte, la posologie recommandée des granules COLESTID et des granules COLESTID ORANGE (chlorhydrate de colestipol) est de 5 à 30 g/jour en une ou plusieurs prises. Il est conseillé de commencer le traitement à raison de 5 g de chlorhydrate de colestipol 1 ou 2 fois par jour, puis d'augmenter la dose par paliers de 5 g/jour à intervalles d'au moins 1 mois.

Chez l'adulte, la posologie recommandée des comprimés COLESTID est de 2 à 16 g/jour en une ou plusieurs prises. Il est conseillé de commencer le traitement à raison de 2 g 1 ou 2 fois par jour. La dose peut ensuite être augmentée par paliers de 2 g 1 ou 2 fois par jour à intervalles d'au moins 1 mois.

Il faut surveiller périodiquement le taux de cholestérol sérique (cholestérol total, ses différentes fractions et triglycérides). Comme le recommande le deuxième rapport du National Cholesterol Education Program (NCEP) des États-Unis, on doit envisager de réduire la dose de COLESTID si le taux de cholestérol sérique tombe en dessous de la valeur souhaitée. Si le taux souhaité de cholestérol sérique n'est pas atteint malgré l'utilisation de la dose maximale de COLESTID, une bonne observance du traitement et des effets indésirables acceptables, on doit envisager d'associer un autre hypolipémiant à COLESTID ou de le remplacer par un autre traitement.

Conformément aux recommandations du groupe de spécialistes du NCEP des États-Unis, on peut envisager un traitement médicamenteux chez les enfants de 10 ans ou plus lorsqu'un régime alimentaire correctement observé s'avère insuffisant. Une fois le traitement médicamenteux commencé, il faut poursuivre le régime afin que l'ensemble du traitement soit aussi efficace que possible. La dose de chlorhydrate de colestipol administrée ne doit pas être fonction du poids corporel mais des taux de cholestérol total et de C-LDL qui persistent malgré la mise à l'essai

appropriée du régime alimentaire. Au départ, la dose de granules COLESTID ou de granules COLESTID ORANGE chez l'enfant doit être la plus basse possible. Au besoin, elle sera augmentée progressivement jusqu'à obtention des taux de cholestérol total et de C-LDL souhaités. Le petit-déjeuner et le repas du soir représentent les meilleurs moments d'administration de ce médicament aux enfants (*voir également la section **Utilisation chez l'enfant** sous la rubrique **PRÉCAUTIONS***).

Les granules COLESTID et les granules COLESTID ORANGE doivent toujours être mélangés à un liquide (eau ou autre boisson) ou à des aliments tels que des céréales, des soupes, du yogourt, une crème-dessert, du fromage cottage ou des fruits à pulpe.

Pour éviter l'inhalation accidentelle ou la détresse œsophagienne, ne pas prendre les granules COLESTID ou les granules COLESTID ORANGE sous forme sèche.

Avec une boisson :

1. Ajouter la dose prescrite de granules COLESTID ou de granules COLESTID ORANGE à un verre (100 mL ou plus) d'eau, de lait, de boisson aromatisée, de jus (orange, tomate, ananas, etc.) ou de boisson gazeuse. Un jus épais ou pulpeux aide à diminuer les désagréments dus à la consistance du mélange. Un jus non sucré peut en améliorer le goût.
2. Remuer le mélange jusqu'à ce le médicament soit entièrement en suspension. Les granules COLESTID et les granules COLESTID ORANGE ne se dissolvent PAS dans le liquide.
3. Après avoir bu le mélange, le patient doit rincer le verre avec une petite quantité supplémentaire de la boisson qu'il doit avaler afin de s'assurer d'ingérer tout le médicament.

Avec des céréales, des soupes et des fruits :

Les granules COLESTID et les granules COLESTID ORANGE peuvent être mélangés à du lait avec des céréales chaudes ou froides servies au petit-déjeuner ou à des soupes peu épaisses. On

peut également les ajouter à des fruits à pulpe tels que l'ananas broyé, la poire, la pêche ou une salade de fruits.

Les comprimés COLESTID doivent être avalés entiers; ne pas les briser, ni les croquer, ni les écraser. La quantité prescrite de comprimés COLESTID peut être prise avec de l'eau ou tout autre liquide, au choix du patient. Il est préférable de prendre les comprimés COLESTID avec les repas.

Dose oubliée : Si le patient oublie de prendre une dose à l'heure prévue, il doit la prendre dès qu'il s'aperçoit de l'oubli, À MOINS que cette dose ne se trouve trop rapprochée de la suivante; il ne doit prendre alors que la dose prescrite au moment indiqué. Il ne faut pas prendre une double dose de COLESTID pour compenser une dose oubliée.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

1. Substance médicamenteuse

Dénomination commune : chlorhydrate de colestipol

Dénomination chimique : chlorhydrate de copolymère de diéthylènetriamine et de 1-chloro-2,3-époxypropane avec au moins un des 5 atomes d'azote des groupements amines ionisé positivement

Structure chimique : copolymère échangeur d'anion de diéthylènetriamine et de 1-chloro-2,3-époxypropane avec au moins un des 5 atomes d'azote des groupements amines ionisé positivement

Poids moléculaire : Varie entre 1 et 5 millions

Description :

- Résine non cristalline, insoluble dans l'eau, ayant l'apparence de granules jaunes à orange
- Insoluble dans les solvants organiques courants
- Se décompose sans fondre au-delà de 260 °C
- Hygroscopique; gonfle en suspension dans un liquide aqueux
- Sa suspension à 10 % dans l'eau (p/p) a un pH de 6,0 à 7,5
- Sans goût et sans odeur

2. Composition

Les granules COLESTID contiennent du chlorhydrate de colestipol et de la silice colloïdale.

Les granules COLESTID ORANGE sont orange pâle et aromatisés à l'orange. Ce produit contient un ingrédient actif, le chlorhydrate de colestipol, et les ingrédients non médicinaux suivants : mannitol, méthylcellulose, acide citrique, aspartame (7,5 g de granules COLESTID ORANGE contiennent 18,2 mg de phénylalanine), maltol, bêta-carotène, glycérine, arômes artificiel et naturel.

Les comprimés COLESTID sont jaune pâle, de forme ovale, pelliculés, insipides et inodores. Ils contiennent 1 g de chlorhydrate de colestipol comme ingrédient actif ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : povidone, silice colloïdale, stéarate de magnésium, phthalate d'acétate de cellulose, triacétine, hypromellose, cire de carnauba. Les comprimés COLESTID ne contiennent aucune calorie.

3. Conservation

Garder à une température ambiante contrôlée de 15 à 30 °C, à l'abri de la chaleur, de la lumière directe et de l'humidité.

PRÉSENTATION

Les granules COLESTID sont présentés en boîtes de 30 sachets en pellicule d'aluminium. Chaque sachet contient 5 g de chlorhydrate de colestipol.

Les granules COLESTID ORANGE sont présentés en boîtes de 30 sachets en pellicule d'aluminium.

Chaque sachet contient environ 7,5 g de granules COLESTID ORANGE (5 g de chlorhydrate de colestipol).

Les comprimés COLESTID dosés à 1 g sont présentés en flacons de 120 comprimés.

PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

Caractéristiques pharmacocinétiques

Après l'administration orale de 0,2 g/kg de chlorhydrate de colestipol marqué au ^{14}C à des chiens, 0,043 % de la radioactivité a été retrouvée dans l'urine, sur une période de 7 jours. Soixante-treize pour cent de la dose totale du produit qui se retrouvait dans l'urine étaient excrétés au premier jour.

La récupération de la radioactivité, presque exclusivement dans les selles, correspondait à 96,8 % de la dose administrée. Aucune radioactivité liée au médicament n'a été retrouvée dans les échantillons sanguins prélevés à différents intervalles au cours des 3 jours suivant l'administration du produit. La sensibilité des dosages plasmatiques était telle qu'elle aurait permis de détecter 0,002 % de la dose administrée, répartie dans l'ensemble du plasma corporel.

Propriétés antihypercholestérolémiques

Le chlorhydrate de colestipol permettait de réduire significativement la cholestérolémie chez les coquelets et les pigeons nourris par des aliments riches en cholestérol et chez les rats nourris par des aliments riches en cholestérol et en acide cholique. Lors d'une étude portant sur le métabolisme du (1,2- ^3H)-cholestérol chez le rat normal, il a été noté que le chlorhydrate de colestipol augmentait les taux de synthèse et d'excrétion du cholestérol sans modifier l'importance du stock du cholestérol rapidement mobilisable ou la cholestérolémie. D'après ces résultats, le chlorhydrate de colestipol augmenterait l'excrétion des acides biliaires chez le rat, en compensant la perte en acides biliaires par une stimulation de la biosynthèse du cholestérol. L'administration de chlorhydrate de colestipol dans l'alimentation a entraîné une augmentation de l'incorporation d'acide (1- ^{14}C)-acétique dans le cholestérol et la transformation, par un facteur d'environ 2, du (4- ^{14}C)-cholestérol en 7-hydroxy-cholestérol par un homogénat de foie de rat, ce qui confirme les effets du médicament sur la synthèse et le catabolisme du cholestérol déterminés mathématiquement d'après des études métaboliques. Chez le chien, l'administration de chlorhydrate de colestipol dans l'alimentation a permis de réduire la cholestérolémie et

d'augmenter l'excrétion fécale des lipides et des acides biliaires, mais pas celle des stéroïdes neutres.

Interactions médicamenteuses

Il a été démontré que le chlorhydrate de colestipol se lie in vitro à de nombreux médicaments et que l'affinité de cette liaison était influencée par la force ionique, le pH, le type d'ions en compétition et la présence d'autres molécules susceptibles de se lier au chlorhydrate de colestipol. In vivo, les effets du chlorhydrate de colestipol sur l'absorption gastro-intestinale de médicaments contenant une substance radioactive ont été évalués chez des rats non anesthésiés en mesurant les modifications du taux de radioactivité sérique après l'administration concomitante de doses uniques de médicaments et de résine. Les rats ont reçu du chlorhydrate de colestipol ou de la cellulose microcristalline (produit témoin) à des doses de 71,5 et de 214,5 mg/kg, ce qui équivaut à une dose de 5 g (dose habituelle en thérapeutique humaine) et de 15 g, respectivement, pour une personne pesant 70 kg. Les doses des autres médicaments étaient également équivalentes à celles utilisées chez l'humain, en tenant compte du poids de l'animal. Les données ont été analysées selon une méthode statistique pour chaque période d'échantillonnage et, quand c'était possible, selon un modèle à un seul compartiment. Les résultats sont les suivants :

Le chlorhydrate de colestipol n'a pas modifié significativement l'absorption du phénobarbital, de l'acétate de cortisone, de la tétracycline, de la chlorpromazine, de la sulfadiazine ni du clofibrate. Dans une étude répétée comparant le chlorhydrate de colestipol et la cholestyramine à des doses triples de celle habituellement administrée chez l'humain (214,5 mg/kg), il a été observé que les 2 résines n'avaient que des effets mineurs sur les taux sanguins de phénobarbital à certaines périodes d'échantillonnage, mais l'aire sous les courbes concentration-temps, qui représente la biodisponibilité totale du médicament, n'était pas réduite significativement pour l'une ou l'autre des 2 résines. Lorsqu'il était administré à forte dose, le chlorhydrate de colestipol diminuait significativement les taux sériques d'acide acétylsalicylique à plusieurs périodes d'échantillonnage. Les estimations des paramètres avec un modèle à un seul compartiment ont révélé une diminution de la vitesse d'absorption et du pic de concentration sérique de la radioactivité, mais sans modification significative de l'aire sous la courbe concentration-temps du

modèle (0 à ∞) (biodisponibilité calculée du médicament) par rapport aux témoins. Cependant, la biodisponibilité observée du médicament (0 à 12 h) était diminuée.

À la plupart des périodes d'échantillonnage, les taux sériques de l-thyroxine étaient diminués, que le chlorhydrate de colestipol ait été administré à forte ou à faible dose. Le polymère a significativement diminué le pic sérique de la radioactivité et la biodisponibilité du médicament.

L'absorption d'acide nicotinique était diminuée à 15 minutes par le chlorhydrate de colestipol à faible dose, ainsi qu'à 15 et à 30 minutes par le produit à dose élevée.

Le chlorhydrate de colestipol à dose élevée a diminué le taux sérique de la warfarine à 0,5 heure et à 1 heure.

Le chlorhydrate de colestipol n'a pas d'influence significative sur le taux sérique de digoxine, mais à forte dose, il augmente de manière statistiquement significative le taux de digitoxine à 22 et à 28 heures. L'affinité de la digitoxine pour le chlorhydrate de colestipol a probablement diminué lorsque le complexe médicament-résine a atteint une partie plus distale de l'intestin grêle, où règne un pH plus élevé, ou lorsque les sels biliaires nouvellement sécrétés ont déplacé le médicament de sa liaison avec le chlorhydrate de colestipol, ce qui a eu un effet sur le taux sérique du médicament similaire à celui qu'on observerait avec une préparation à libération prolongée.

On a déterminé l'effet du chlorhydrate de colestipol, administré à des doses triples de celle habituelle en thérapeutique humaine (214,5 mg/kg), sur l'absorption de l'hydrochlorothiazide. La résine n'a pas inhibé l'absorption de l'hydrochlorothiazide administré de façon concomitante.

On pourrait s'attendre à ce que les constituants anioniques alimentaires, tels que les acides aminés, se lient au chlorhydrate de colestipol. Pour déterminer les effets possibles d'une telle liaison sur l'absorption des acides aminés, des rats sevrés ont été soumis à un régime pauvre en protéines, contenant comme seule source de protéines des acides aminés produits par hydrolyse enzymatique de la caséine, avec ou sans chlorhydrate de colestipol. Parallèlement, un

deuxième groupe d'animaux suivait le même régime, mais contenant 25 % moins de protéines, afin de comparer tout effet du chlorhydrate de colestipol sur la croissance pondérale ou sur l'état physique, l'importance de la diminution de l'apport en acides aminés étant connue. Au bout de 14 semaines, les animaux qui suivaient le régime de base additionné de 2 % de chlorhydrate de colestipol avaient un poids d'environ 12 % inférieur à celui des animaux mis au régime de base seul. Les animaux mis au régime contenant 25 % de protéines en moins avaient un poids de 16 % inférieur à celui des animaux témoins. Si la comparaison du taux de croissance des rats recevant du chlorhydrate de colestipol à celui des rats mis au régime contenant 25 % de protéines en moins (7,5 %) donne effectivement une estimation valable de la diminution de l'absorption des acides aminés, cette diminution n'est que de 400 mg/jour.

Si le régime contenait une proportion normale de protéines (25 à 30 %), une diminution de 400 mg/jour de l'absorption n'aurait aucun effet significatif sur le taux de croissance. Étant donné, par ailleurs, que les doses de chlorhydrate de colestipol utilisées dans cette étude étaient 6 fois supérieures aux équivalents normalement administrés en thérapeutique humaine, on ne doit pas s'attendre à observer un effet significatif sur l'absorption des protéines chez l'humain ayant une alimentation équilibrée au cours d'un traitement antihypercholestérolémique.

PHARMACOLOGIE CHEZ L'HUMAIN

Caractéristiques pharmacocinétiques

Chez l'humain, après l'ingestion de chlorhydrate de colestipol marqué au ^{14}C , à la dose de 0,07 g/kg de poids corporel, 0,0214 % de la radioactivité était excrété dans l'urine au bout de 7 jours. Quarante pour cent de la radioactivité urinaire ont été excrétés au cours du premier jour. La radioactivité mesurée dans les selles correspondait à 93,4 % de la dose administrée. Aucune radioactivité liée au médicament n'a été retrouvée dans les échantillons de sang prélevés à différents intervalles pendant les 4 jours ayant suivi l'administration du produit. Dans cette étude, la sensibilité des dosages plasmatiques était telle que des taux de 0,01 % de la dose radioactive administrée, répartie dans l'ensemble du plasma corporel, auraient été détectés.

Le chlorhydrate de colestipol est hydrophile, mais il est pratiquement insoluble dans l'eau (99,75 %), et il n'est pas hydrolysé par les enzymes digestives. Le polymère de poids moléculaire élevé qui compose le chlorhydrate de colestipol n'est apparemment pas absorbé dans le tractus gastro-intestinal : l'action du chlorhydrate de colestipol se limite à la lumière du tube digestif et le colestipol est éliminé dans les selles. Il se lie aux acides biliaires dans le tube digestif, de sorte que ces acides sont éliminés dans les selles en même temps que le polymère. Chez l'humain, moins de 0,17 % d'une dose unique de chlorhydrate de colestipol marqué au ^{14}C est excrété dans l'urine lorsque la dose est administrée à la suite d'un traitement de 60 jours à raison de 20 grammes de chlorhydrate de colestipol par jour.

Dans le traitement de l'hypercholestérolémie, la réponse initiale est observée après 24 à 48 heures, et la réponse maximale survient après un mois de traitement oral par le colestipol.

Propriétés antihypercholestérolémiques

Dans le but de confirmer le mode d'action du chlorhydrate de colestipol, des jeunes volontaires sains ont reçu de l'acide cholique marqué au ^{14}C par voie intraveineuse et l'on a mesuré, pendant 4 jours, l'excrétion fécale de ce placebo. Les mêmes mesures ont été pratiquées subséquentement pendant 2 périodes de 4 jours durant lesquelles les volontaires recevaient du chlorhydrate de colestipol à raison de 30 g/jour ou de 15 g/jour, ou de la cholestyramine à raison de 12 g/jour. Leur régime alimentaire était stable. Les 2 médicaments ont significativement augmenté l'excrétion fécale des sels biliaires radio-marqués. Lors d'une seconde étude, les volontaires recevaient du ^{14}C -cholestérol par voie intraveineuse et l'on a étudié la courbe de diminution de la radioactivité sérique. Le chlorhydrate de colestipol a entraîné une diminution significative du taux sérique du cholestérol (21 %), ainsi qu'une forte augmentation de la synthèse de cholestérol (86 %). Le métabolisme du cholestérol a augmenté de 46 %.

Plus de 2500 patients ont reçu du chlorhydrate de colestipol à raison de 15 à 30 g/jour pendant des périodes allant jusqu'à 60 mois. Le taux sérique de cholestérol a diminué de façon nette au bout d'un mois de traitement et, à aucun moment de ce traitement, n'est remonté à sa valeur de départ. Après l'arrêt du traitement, il remontait à la valeur de départ au bout d'un mois, mais sans toutefois la dépasser. À la reprise du traitement, il chutait à nouveau avec la même efficacité et

on n'a pas mis en évidence de diminution de l'effet du médicament par expositions successives. La triglycéridémie reste généralement inchangée chez les patients traités par le chlorhydrate de colestipol, bien qu'elle puisse augmenter dans quelques cas.

Dans les diverses études comparatives portant sur l'administration du médicament à raison de 15 g/jour, la diminution moyenne de la cholestérolémie (par rapport à celle des sujets recevant un placebo) était de 45 mg/100 mL (1,2 mmol/L), avec des valeurs extrêmes de 35 à 85 mg/100 mL (0,9 à 2,2 mmol/L). Il a été démontré que l'administration de 10 g de chlorhydrate de colestipol, 2 fois par jour, permettait de diminuer le taux sérique de cholestérol de 19 %.

Une étude clinique multicentrique, qui portait sur 2278 hommes présentant une hypercholestérolémie traités par du chlorhydrate de colestipol à raison de 15 g/jour pendant une période allant jusqu'à 3 ans, a mis en évidence un taux de mortalité par coronaropathie significativement plus faible chez ces sujets que dans le groupe placebo ($p = 0,01$). Les hommes traités par le chlorhydrate de colestipol ont présenté un nombre total significativement inférieur d'accidents coronariens (mortels ou non) que les autres ($p = 0,01$). Le chlorhydrate de colestipol n'a pas démontré d'effet significatif sur le taux de mortalité ou de coronaropathie chez les femmes.

Dans une autre étude, 183 patients étaient traités par le chlorhydrate de colestipol à raison de 15 g/jour, et 188 recevaient un placebo. Tous les patients ont subi un examen ophtalmologique complet à leur entrée dans l'étude, puis un an plus tard. Aucun signe de lésion oculaire n'a été observé après l'administration prolongée de chlorhydrate de colestipol.

On a pratiqué une numération des plaquettes chez des patients recevant 15 g/jour de chlorhydrate de colestipol ou un placebo à 0, 1, 3, 6, 9 et 12 mois et dans un plus petit groupe à 16, 20 et 24 mois. Cette analyse a été effectuée sur 192 patients recevant du chlorhydrate de colestipol et sur 196 patients recevant un placebo. Aucune anomalie des plaquettes liée au traitement par le chlorhydrate de colestipol n'a été observée.

Une étude comparative à double insu, avec placebo, répartition aléatoire et groupes parallèles a porté sur 152 patients souffrant d'une hypercholestérolémie primitive légère. Ils ont été traités par l'une des 3 doses suivantes de chlorhydrate de colestipol : 5 g, 10 g et 15 g/jour. La plupart des patients étaient correctement traités à la dose de 15 g/jour. Cependant, l'objectif d'un taux de C-LDL inférieur à 3,4 mmol/L (130 mg/100 mL) a été atteint chez quelques patients ne recevant que 5 ou 10 g/jour de chlorhydrate de colestipol.

Dans une étude précédente, des patients présentant un taux moyen de C-LDL compris entre 4,5 et 6,5 mmol/L (175 et 250 mg/100 mL) étaient traités par 5 g, 10 g ou 20 g/jour de chlorhydrate de colestipol. Dans chacun des 3 groupes, quelques patients ont vu leur taux de C-LDL chuter à moins de 3,9 mmol/L (150 mg/100 mL). La plupart des patients étaient correctement traités à la dose de 20 g/jour.

Une étude comparative à double insu, avec placebo, répartition aléatoire et groupes parallèles a été effectuée sur 312 patients souffrant d'une hypercholestérolémie primitive modérée. Les patients de cette étude ont été traités avec 4 ou 16 g/jour de comprimés et de granules de colestipol sur une période de 8 semaines. À 4 g/jour, les taux de C-LDL ont diminué de 11,5 % et de 12,1 %; à 16 g/jour, les diminutions étaient de 24,1 % et de 24,6 % respectivement.

Une autre étude comparative à double insu, avec placebo, répartition aléatoire et groupes parallèles a été effectuée sur 193 patients atteints d'hypercholestérolémie primitive modérée. Les patients de cette étude ont été traités avec des comprimés de colestipol pendant 8 semaines aux doses de 2, 4, 8 et 16 g/jour. Les taux de C-LDL ont été réduits de 5,2 %, 10,9 %, 19,8 % et 25,8 % respectivement.

Si l'on compare les mesures thérapeutiques classiques à un traitement hypolipémiant intensif associant le chlorhydrate de colestipol à la niacine ou à la lovastatine, on observe que ce dernier diminue la fréquence de l'aggravation et augmente la fréquence de la régression des lésions athéroscléreuses des coronaires, et ce, de façon significative, chez les patients qui présentent une coronaropathie symptomatique ou qui risquent d'en souffrir. Il reste cependant à établir dans

quelle mesure ces résultats peuvent être extrapolés à d'autres parties de la population des patients hypercholestérolémiques qui n'ont pas été étudiées.

Le traitement par le chlorhydrate de colestipol entraîne une augmentation significative du taux de la lipoprotéine LpA1. Cette dernière est l'une des 2 principales lipoprotéines de haute densité (HDL). On a démontré, sur des cultures cellulaires, qu'elle favorise le flux du cholestérol ou son élimination des cellules. Bien que la signification de cette découverte n'ait pas été établie par des études cliniques, l'augmentation de la lipoprotéine LpA1 parmi les HDL correspond à un effet anti-athérogène du chlorhydrate de colestipol, même si l'on n'a constaté que peu de modification du cholestérol HDL.

Interactions médicamenteuses (voir également PRÉCAUTIONS)

Il a été démontré, chez 12 volontaires sains recevant des comprimés de **propranolol**, que le chlorhydrate de colestipol diminuait les concentrations plasmatiques de ce bêtabloquant. Le pic de concentration plasmatique et l'aire sous la courbe du propranolol et de son métabolite, le 4'-hydroxypropranolol, étaient diminués. Dans une autre étude portant sur 24 volontaires sains, la coadministration de comprimés de propranolol et de chlorhydrate de colestipol n'a pas entraîné de modification significative du taux ou de l'importance de l'absorption du propranolol.

L'effet du chlorhydrate de colestipol sur l'absorption de la **pénicilline G** a été étudié chez 18 adultes sains de sexe masculin. On a observé une diminution significative du pic de concentration plasmatique et de l'aire sous la courbe concentration-temps de la pénicilline G.

L'effet du chlorhydrate de colestipol sur la biodisponibilité du **chlorhydrate de tétracycline** administré en concomitance par voie orale a été étudié chez 18 volontaires sains. Il consistait en une diminution significative du taux sérique du chlorhydrate de tétracycline.

L'effet du chlorhydrate de colestipol sur l'absorption gastro-intestinale du **chlorothiazide** a été comparé à celui d'un placebo chez 10 patients. Le chlorhydrate de colestipol diminuait significativement l'absorption gastro-intestinale du chlorothiazide, absorption mesurée au moyen

de l'excrétion urinaire cumulative sur 24 heures du chlorothiazide, que les 2 médicaments aient été pris simultanément ou à une heure d'intervalle.

L'administration de chlorhydrate de colestipol à 6 adultes volontaires sains de sexe masculin a diminué l'excrétion urinaire totale et le taux plasmatique d'**hydrochlorothiazide**.

L'absorption et l'effet diurétique du **furosémide** étaient significativement diminués par le chlorhydrate de colestipol chez 6 patients. La biodisponibilité du furosémide était réduite de 80 %.

L'absorption des **suppléments alimentaires de phosphate** oraux peut être modifiée par les résines chélatrices des acides biliaires.

Dix patients recevaient du **gemfibrozil** en même temps que du chlorhydrate de colestipol ou à 2 heures d'intervalle. On n'a pas constaté de différence significative dans la biodisponibilité du gemfibrozil lorsqu'il était administré 2 heures avant ou après le chlorhydrate de colestipol.

L'administration concomitante de chlorhydrate de colestipol et de **clindamycine** à 12 volontaires sains n'a pas eu d'effet sur le taux sérique de clindamycine. On a néanmoins constaté une légère diminution du taux et de l'importance de sa biodisponibilité.

L'effet du chlorhydrate de colestipol sur l'absorption du **clofibrate** administré en même temps a été étudié chez 24 sujets sains. Bien qu'on n'ait constaté qu'un faible effet sur les paramètres de biodisponibilité étudiés, on a observé que l'administration concomitante des 2 médicaments aboutissait à des taux sériques de clofibrate légèrement plus élevés.

Lorsque le chlorhydrate de colestipol était administré en même temps qu'une dose unique de **méthylropa** à des volontaires sains, l'absorption de la méthylropa n'était que très peu diminuée.

L'effet de doses uniques de chlorhydrate de colestipol sur la biodisponibilité de la **warfarine** administrée concomitamment a été étudié chez 18 volontaires sains. Le chlorhydrate de colestipol n'a pas modifié la biodisponibilité de la warfarine chez ces sujets.

L'effet de doses uniques de chlorhydrate de colestipol sur l'absorption de la **phenprocoumone** a été étudié chez 4 sujets lors d'une étude randomisée avec permutation contre un placebo (cellulose microcristalline). Les concentrations plasmatiques moyennes de la phenprocoumone n'étaient pas significativement modifiées chez les patients prenant du chlorhydrate de colestipol par rapport à ceux qui prenaient le placebo lorsque le médicament était pris en même temps que le chlorhydrate de colestipol.

Le chlorhydrate de colestipol n'a pas modifié l'absorption de la **phénytoïne** chez 6 adultes volontaires sains de sexe masculin prenant les 2 médicaments ensemble.

L'effet du chlorhydrate de colestipol sur l'absorption de **digitaliques** administrés par voie orale a été étudié chez des patients prenant des digitaliques comme traitement d'entretien pour leur cardiopathie chronique. Quatre patients prenant un placebo et 8 patients traités par le chlorhydrate de colestipol ont été suivis pendant une période allant jusqu'à 24 mois. Le digitalique était pris une heure au moins après le chlorhydrate de colestipol. Le chlorhydrate de colestipol n'a pas semblé modifier le taux sérique du digitalique chez ces patients.

Les taux sériques d'**AAS** et de **tolbutamide** n'ont pas été modifiés par l'administration concomitante de chlorhydrate de colestipol chez 12 volontaires sains de sexe masculin.

Les taux sériques de **vitamine A** ont été déterminés chez 84 sujets recevant du chlorhydrate de colestipol et chez 73 sujets prenant un placebo pendant une période de plus de 2 ans; aucune modification n'a été constatée dans le groupe prenant du chlorhydrate de colestipol.

La détermination des taux sériques de **vitamine D** chez des patients prenant du chlorhydrate de colestipol ou un placebo pendant 1 à 2 ans a montré que le chlorhydrate de colestipol n'avait qu'un faible effet sur les taux sériques de vitamine D par rapport au placebo. Cette constatation

va dans le sens d'une absence de modification significative du calcium et du phosphore sériques constatée dans toutes les études cliniques.

Une étude portant sur 11 sujets prenant un placebo et 6 autres prenant du chlorhydrate de colestipol à raison de 15 g/jour a montré que le chlorhydrate de colestipol n'influe pas sur le taux sérique d'**acide folique** au bout d'une année de traitement.

Une étude portant sur 25 adultes sains de sexe masculin a montré que la coadministration de comprimés de chlorhydrate de colestipol et d'**acide nicotinique** ne modifiait pas significativement l'absorption de ce dernier.

Les résultats d'une étude indiquent que la cholestyramine se lie aux acides biliaires et réduit l'exposition à l'acide mycophénolique. Comme le colestipol se lie également aux acides biliaires, il est susceptible de réduire l'exposition à l'acide mycophénolique et risque de diminuer l'efficacité du mofétilmycophénolate.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Étant donné que le chlorhydrate de colestipol absorbe plusieurs fois son poids en eau et gonfle, il n'a pas été possible d'administrer plus de 4000 mg/kg d'emblée. Il faut savoir qu'une dose thérapeutique de 15 g/jour correspond à environ 200 mg/kg. Les valeurs de la DL₅₀ du chlorhydrate de colestipol, exprimées en mg/kg de poids corporel, sont les suivantes :

<u>Espèces</u>	<u>Voie d'administration</u>	<u>DL₅₀</u>
Souris	intrapéritonéale	> 4000 mg/kg
Rat	intrapéritonéale	> 4000 mg/kg
Rat	orale	> 4000 mg/kg

Toxicité subaiguë

Le chlorhydrate de colestipol a été administré à des groupes de 5 rats et de 5 rates dans leur ration alimentaire à des doses de 500, de 1000 et de 2000 mg/kg/jour pendant 1 mois. Un autre groupe de 10 animaux recevant une alimentation normale servait de groupe témoin. Aux doses utilisées, le composé a été jugé non toxique.

Le chlorhydrate de colestipol a été administré par sonde gastrique à des lapins blancs de Nouvelle-Zélande à la dose de 4000 mg/kg/jour en doses fractionnées pendant 2 semaines. Un deuxième groupe de lapins de la même espèce recevait seulement l'excipient au même volume et servait de groupe témoin.

Le composé a été jugé non toxique dans cette étude, mais quelque peu irritant comme l'indique la résistance à l'administration et l'augmentation du pourcentage des polynucléaires neutrophiles chez les lapins traités par rapport aux témoins.

Le chlorhydrate de colestipol a été administré dans la ration alimentaire de 2 chiens et de 2 chiennes beagles immatures de race pendant 11 jours, à la dose de 4000 mg/kg/jour. Un groupe similaire de chiens recevait un placebo (cellulose microcristalline) à la même dose et servait de groupe témoin. Il en est ressorti que le chlorhydrate de colestipol administré à une telle dose semblait perturber l'absorption de certains éléments nutritifs dont la demande est augmentée pendant la période de croissance.

Le chlorhydrate de colestipol a été administré dans la ration alimentaire de 2 beagles mâles de race pendant 1 mois à la dose de 3000 mg/kg/jour en prise unique. Un groupe similaire recevait une alimentation normale et servait de groupe témoin. Le composé a été jugé tout à fait non toxique dans cette étude. On a constaté une diminution marquée des taux sériques de cholestérol, de triglycérides et de phospholipides, ce qui constituait l'effet thérapeutique attendu. Les seules autres modifications liées au médicament consistaient en la production de selles molles et malodorantes et en une perte de poids.

Toxicité chronique

Le chlorhydrate de colestipol a été administré dans la ration alimentaire de 3 groupes de rats composés de 15 mâles et femelles à des doses de 500, de 1000 et de 2000 mg/kg/jour pendant 18 mois. Un groupe similaire recevait leur ration alimentaire sans le médicament et servait de groupe témoin. Le composé a été jugé non toxique dans cette étude. L'étude du poids du fémur et de la concentration osseuse en calcium après 18 mois de traitement n'a pas révélé de modifications significatives, ce qui indique l'absence d'effet significatif du chlorhydrate de colestipol sur l'absorption intestinale du calcium.

Le chlorhydrate de colestipol a été administré dans la ration alimentaire de 3 groupes de 2 chiens et 2 chiennes beagles de race aux doses respectives de 500, de 1000 et de 2000 mg/kg/jour pendant un an. Un quatrième groupe similaire recevait l'alimentation sans le médicament et servait de groupe témoin. Dans cette étude, les animaux étaient sous observation clinique et pathologique macroscopique et microscopique. On n'a pas observé d'effet indésirable lié au médicament, à l'exception d'une perte de poids d'environ 15 % qui est survenue au cours des 30 premiers jours et a persisté tout au long de l'étude.

Étude en microscopie électronique sur foie de rat

Le chlorhydrate de colestipol a été administré dans la ration alimentaire d'un seul groupe de 3 rats et 2 rates à la dose de 500 mg/kg/jour pendant 5 mois. Un groupe similaire recevait l'alimentation sans médicament et servait de groupe témoin. Dans les conditions de cette expérience, le médicament n'avait aucun effet apparent sur le tissu hépatique observé en microscopie électronique.

Absorption des graisses

Les acides biliaires sont nécessaires à la digestion et à l'absorption optimales des graisses. On peut s'attendre à ce que la diminution de la concentration intestinale en acides biliaires, du fait de leur liaison au chlorhydrate de colestipol, ait un certain effet sur l'absorption des graisses. Chez des chiens beagles de race ayant reçu pendant 1 an du chlorhydrate de colestipol dans leur ration alimentaire aux doses de 500, de 1000 et de 2000 mg/kg/jour, la quantité de lipides dans les selles était augmentée aux 2 doses les plus fortes mais pas à la dose la plus faible. La perte en

calories due à l'augmentation de l'excrétion des lipides avec la plus forte dose, équivalant à environ 10 fois la dose thérapeutique humaine en fonction du poids corporel, a entraîné une perte de poids d'environ 15 %. Toutefois, on n'a pas constaté de déficit en vitamines liposolubles ni d'autres signes de toxicité.

Tératologie et reproduction

Lors d'une étude qui ne s'inscrivait pas dans le dossier d'homologation du médicament, le chlorhydrate de colestipol a été jugé non tératogène lorsqu'il a été administré, sans excipient, par sonde gastrique à des lapines gravides du 6^e au 18^e jour de la gestation aux doses de 300 et de 1000 mg/kg/jour (ce qui correspond à 0,6 et 2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain). Les capacités de reproduction des femelles traitées étaient comparables à celles des témoins. On a constaté une légère augmentation de l'incidence de résorption fœtale dans le groupe traité à la dose de 1000 mg/kg/jour par rapport au groupe témoin, mais aucune modification de la taille des portées.

Le chlorhydrate de colestipol, administré à des rates gravides par sonde gastrique du 6^e au 15^e jour de la gestation au cours de 2 études distinctes portant sur des doses de 300 et de 1000 mg/kg/jour (ce qui correspond à 0,6 et 2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain), ne s'est pas révélé tératogène. Les résultats de l'examen des viscères et du squelette étaient comparables dans les groupes traités et le groupe témoin.

Le chlorhydrate de colestipol, administré par le biais de l'alimentation aux doses de 500 et de 1000 mg/kg/jour (ce qui correspond à 1 et 2 fois la dose maximale recommandée chez l'humain), n'avait aucun effet significatif sur la capacité de reproduction des rats et des rates pendant une génération. On n'a pas constaté d'anomalie significative à l'examen macroscopique à la naissance ni à l'autopsie pratiquée après le sevrage des ratons (21 jours après la naissance).

Cancérogénèse et mutagenèse

L'administration de chlorhydrate de colestipol dans la ration alimentaire de rats pendant 18 mois n'a pas mis en évidence un effet de développement tumoral lié au médicament. Le test d'Ames a démontré que le chlorhydrate de colestipol n'avait pas de potentiel mutagène.

RÉFÉRENCES

1. Barbaras R, Puchois P, Fruchart JC, Ailhaud G. Cholesterol efflux from cultured adipose cells is mediated by LpAI particles but not by LpAI:AII particles. *Biochem Biophys Res Comm* 1987;142:63-69.
2. Blankenhorn DH, Nessim SA, Johnson RL, Sanmarco ME, Azen SP, Cashin-Hemphill L. Beneficial effects of combined colestipol-niacin therapy on coronary atherosclerosis and coronary venous bypass graft. *JAMA* 1987;257:3233-40.
3. Brown G, Albers JJ, Fisher LD *et al.* Regression of coronary artery disease as a result of intensive lipid-lowering therapy in men with high levels of apolipoprotein B. *N Engl J Med* 1990;323:1289-98.
4. Callaghan JT, Tsuru M, Holtzman JL, Hunninghake DB. Effect of cholestyramine and colestipol on the absorption of phenytoin. *Eur J Clin Pharmacol* 1983;24:675-8.
5. Cashin-Hemphill L, Mack WJ, Pogoda JM *et al.* Beneficial effects of colestipol-niacin on coronary atherosclerosis: A 4-year follow-up. *JAMA* 1990;264:3013-17.
6. Cooper EE & Michel AM: Colestipol hydrochloride, a new hyperlipidemic drug. *South Med J* 1975b; 68:303-309.
7. Dorr AE, Gundersen K, Schneider JC Jr, Spencer TW, Martin WB. Colestipol hydrochloride in hypercholesterolemic patients - effect on serum cholesterol and mortality. *J Chron Dis* 1978;31:5-14.
8. Forland SC, Feng Y, Cutler RE. Apparent reduced absorption of gemfibrozil when given with colestipol. *J Clin Pharmacol* 1990;30:29-32.
9. Glueck CJ, Mellies MJ, Dine M, Perry T, Laskarzewski P. Safety and efficacy of long-term diet and diet plus bile acid-binding resin cholesterol-lowering therapy in 73 children heterozygous for familial hypercholesterolemia. *Pediatrics* 1986;78:338-48.
10. Glueck CJ, Steiner PM, Scheel D, Ford S. U-26,597A and cholestyramine on serum cholesterol and triglycerides in a long-term controlled study. *J Clin Pharmacol* 1972;12:268-73.
11. Goodman DS, Noble RP, Dell RB. The effects of colestipol resin and of colestipol plus clofibrate, on the turnover of plasma cholesterol in man. *J Clin Invest* 1973;52:2646-55.
12. Gross L, Figueredo R. Long-term cholesterol-lowering effect of colestipol resin in humans. *J Am Geriatr Soc* 1973;21:552-6.
13. Harvengt C, Desager JP. Effect of colestipol, a new bile acid sequestrant, on the absorption of phenprocoumon in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1973;6:19-21.
14. Harvengt C, Desager JP. Lack of pharmacokinetic interaction of colestipol and fenofibrate in volunteers. *Eur J Clin Pharmacol* 1980;17:459-63.
15. Heel RC, Brogden RN, Pakes GE, Slight TM, Avery GS. Colestipol: A review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in patients with hypercholesterolemia. *Drugs* 1980;19:161-80.
16. Hibbard DM, Peters JR, Hunninghake DB. Effects of cholestyramine and colestipol on the plasma concentrations of propranolol. *Br J Clin Pharmacol* 1984;18:337-42.

17. Hunninghake DB, King S. Effect of cholestyramine and colestipol on the absorption of methyldopa and hydrochlorothiazide. *Pharmacologist* 1978;20:200.
18. Hunninghake DB, King S, LaCroix K. The effect of cholestyramine and colestipol on the absorption of hydrochlorothiazide. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982;20:151-4.
19. Hunninghake DB, Pollack E. Effect of bile acid sequestering agents on the absorption of Aspirin, tolbutamide and warfarin. *Fed Proc* 1977;36:996.
20. Insull W, et al. Lipid Metabolism-Atherogenesis Branch, National Heart, Lung, and Blood Institute, Bethesda, MD: The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial Results. I. Reduction in Incidence of Coronary Heart Disease. *JAMA* 251:351-364, 1984.
21. Kane JP, Malloy MJ, Ports TA, Phillips NR, Diehl JC, Havel RJ. Regression of coronary atherosclerosis during treatment of familial hypercholesterolemia with combined drug regimens. *JAMA* 1990;264:3007-12.
22. Kane JP, Malloy MJ, Tun P et al. Normalization of low-density-lipoprotein levels in heterozygous familial hypercholesterolemia with a combined drug regimen. *N Engl J Med* 1981;304:251-8.
23. Kauffman RE, Azarnoff DC. Effect of colestipol on gastrointestinal absorption of chlorothiazide in man. *Clin Pharmacol Ther* 1978;14:886-90.
24. Kostis JB, Wilson AC, Pan HY, Kuo PT, Tannenbaum AK. The use of pravastatin alone and in combination with colestipol or probucol in the treatment of primary hypercholesterolemia. *Curr Ther Res* 1992;51:487-94.
25. Miller NE, Clifton-Bligh P, Nestel PJ. Effects of colestipol a new bile-acid sequestering resin, on cholesterol metabolism in man. *J Lab Clin Med* 1973;82:876-90.
26. Neuvonen PJ, Kivisto K, Hirvisalo EL. Effects of resins and activated charcoal on the absorption of digoxin, carbamazepine and frusemide. *Br J Clin Pharmacol* 1988;25:229-33.
27. Parkinson TM, Gundersen K, Nelson NA. Effects of colestipol (U-26,597A), a new bile acid sequestrant, on serum lipids in experimental animals and man. *Atherosclerosis* 1970;11:531-7.
28. Parra HJ, Mezdour H, Ghalim N Bard JM, Fruchart JC. Differential electroimmunoassay of human LpAI lipoprotein particles on ready-to-use plates. *Clin Chem* 1990;36:1431-5.
29. Ryan JR, Jain A. The effect of colestipol or cholestyramine on serum cholesterol and triglycerides in a long-term controlled study. *J Clin Pharmacol* 1972;12:268-73.
30. Ryan JR, Jain AK, McMahon FG. Long-term treatment of hypercholesterolemia with colestipol hydrochloride. *Clin Pharmacol Ther* 1974;17:83-7.
31. Superko HR, Greenland P, Manchester RA et al. Effectiveness of low-dose colestipol therapy in patients with moderate hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1992;70:135-40.
32. Thomas RC, Hsi RS, Harpootlian H, et al: Preparation of (14C) colestipol hydrochloride and its disposition in the human, dog and rat. *Atherosclerosis* 1978;29:9-23.
33. Vecchio TJ, Linden CV, O'Connell MJ, Heilman J. Comparative efficacy of colestipol and clofibrate in type IIa hyperlipoproteinemia. *Arch Intern Med* 1982;142:721-3.

34. Weisweiler P. Simvastatin plus low-dose colestipol in the treatment of severe familial hypercholesterolemia. *Curr Ther Res* 1988;44:802-6.
35. Canadian Consensus Conference on Cholesterol: Final Report. The Canadian Consensus Conference on the prevention of heart and vascular disease by altering serum cholesterol and lipoprotein risk factors. *CMAJ* 1988;139:1-8.
36. Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP). *JAMA* 1993; 269: 3015-23.
37. National Cholesterol Education Program: Report of the expert panel on blood cholesterol levels in children and adolescents. *Pediatrics* 1992;89(Suppl):525-84.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

rend sensible à la phénylalanine que contient l'aspartame.

Granules COLESTID^{MD}
(chlorhydrate de colestipol pour suspension orale, USP)
Granules COLESTID^{MD} ORANGE
(chlorhydrate de colestipol pour suspension orale)
Comprimés COLESTID^{MD}
(comprimés de chlorhydrate de colestipol)

L'ingrédient médicinal
Chlorhydrate de colestipol

Les ingrédients non médicinaux
Granules COLESTID :
Silice colloïdale

Granules COLESTID ORANGE :
Aspartame, bêta-carotène, acide citrique, glycérine, mannitol, maltol, méthylcellulose, arômes artificiel et naturel

Comprimés COLESTID :
Cire de carnauba, phtalate d'acétate de cellulose, silice colloïdale, hypromellose, stéarate de magnésium, povidone et triacétine

La présentation
Les granules COLESTID pour suspension orale, USP, sont présentés en sachets en pellicule d'aluminium. Chaque sachet contient 5 g de chlorhydrate de colestipol.

Les granules COLESTID ORANGE pour suspension orale sont présentés en sachets en pellicule d'aluminium. Chaque sachet contient 5 g de chlorhydrate de colestipol.

Les comprimés COLESTID sont présentés en flacons. Chaque comprimé contient 1 g de chlorhydrate de colestipol.

Le présent dépliant s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Il n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de COLESTID. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament

COLESTID, associé à un régime standard visant à abaisser le taux de cholestérol et à un programme d'exercice, aide à réduire la quantité de cholestérol dans le sang. Il se peut que votre médecin vous recommande de perdre du poids en plus de vous prescrire COLESTID.

Votre médecin vous prescrira un régime spécial pour aider à faire baisser votre cholestérol. Suivez le régime tout en prenant COLESTID. Le traitement par COLESTID **ne remplace pas** la nécessité de suivre un régime spécial. Il est important que votre traitement global comprenne ces deux mesures.

Les effets de ce médicament

COLESTID empêche le passage des acides biliaires dans le sang.

Les acides biliaires sont formés à la suite de la dégradation du cholestérol. COLESTID agit en piégeant les acides biliaires dans l'intestin. Les acides biliaires piégés par COLESTID sont éliminés de l'organisme plutôt que de passer dans la circulation sanguine. Comme la quantité d'acides biliaires diminue, l'organisme est obligé de dégrader davantage de cholestérol, ce qui entraîne une baisse du taux de cholestérol dans le sang.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament

Ne prenez pas COLESTID :

- si vous êtes allergique (hypersensible) au chlorhydrate de colestipol ou à tout autre ingrédient de COLESTID;
- si vous avez un blocage des intestins ou des canaux biliaires (tubes dans lesquels la bile passe);
- si vous présentez une phénylcétonurie, ne prenez pas les granules COLESTID ORANGE, car ils renferment de l'aspartame, et la phénylcétonurie

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT de prendre COLESTID, dites à votre médecin ou à votre pharmacien :

- **Les problèmes de santé que vous avez actuellement et que vous avez eus auparavant. Certaines maladies peuvent affecter le taux de cholestérol et doivent être traitées avant d'amorcer un traitement par COLESTID;**
- **Si vous avez une dysprotéïnémie (contenu anormal de protéines – habituellement les immunoglobines – dans le sang), si vous faites du diabète ou si vous avez une maladie de la thyroïde, de la vésicule biliaire, des reins ou du foie;**
- **Si vous avez une carence en vitamines A, D ou K;**
- **Si vous êtes enceinte, si vous le devenez ou si vous allaitez;**
- **Si vous prenez d'autres médicaments, même ceux qui sont en vente libre;**
- **Si vous souffrez du côlon irritable, de diverticulose ou de diverticulite, car la silice colloïdale que contient le médicament peut alors avoir un effet néfaste.**

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

COLESTID peut atténuer l'effet de certains des autres médicaments que vous prenez. **Prenez vos autres médicaments au moins 1 heure avant de prendre COLESTID ou attendez 4 heures après avoir pris COLESTID pour prendre d'autres médicaments.**

Médicaments pouvant interagir avec COLESTID :

- Antibiotiques
- Bêtabloquants (pour abaisser la pression sanguine)
- Digoxine ou digitoxine
- Diurétiques (pour faire uriner)
- Warfarine (pour éclaircir le sang)
- Mofétilmycophénolate (un immunosuppresseur)

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Posologie habituelle chez l'adulte

Granules COLESTID ou granules COLESTID ORANGE :

De 5 à 30 g par jour en une ou plusieurs prises. La dose de départ habituelle est de 5 g 1 ou 2 fois par jour.

Comprimés COLESTID :

De 2 à 16 g par jour en une ou plusieurs prises. La dose de départ habituelle est de 2 g 1 ou 2 fois par jour.

La dose peut être augmentée à intervalles d'un mois. Le médecin déterminera quelle posologie vous convient le mieux.

Posologie habituelle chez l'enfant de 10 ans ou plus :

C'est le médecin qui fixera la dose. On recommande d'utiliser la dose la plus faible de granules.

Granules COLESTID ou granules COLESTID ORANGE :

Ne prenez ni les granules COLESTID ORANGE USP ni les granules COLESTID sous leur forme sèche, car vous pourriez vous étouffer.

Un jus épais ou pulpeux pourrait réduire la sensation grumeleuse que donne le médicament.

Un jus non sucré peut améliorer le goût de COLESTID.

PRÉPARATION

COLESTID doit toujours être mélangé à des liquides ou à des aliments.

* Vous pouvez utiliser les liquides suivants : eau, lait, boissons aromatisées, jus ou tout autre liquide de votre choix.

* Vous pouvez utiliser les aliments suivants : céréales (chaudes ou froides), soupes (éviter les soupes avec de gros morceaux), yogourt, crème-dessert, fromage cottage ou fruits à pulpe (ananas broyés, poire, pêche ou salade de fruits).

Étape 1. Ajouter la quantité prescrite de COLESTID (sachets ou cuillerées) à au moins 100 mL (3 à 4 onces) de liquide ou d'aliment.

Étape 2. Remuer le mélange jusqu'à ce qu'il soit homogène. Le médicament ne se dissout pas complètement dans les liquides; vous pouvez y voir encore des granules.

Étape 3. Boire ou manger tout le mélange. Quand vous avez fini, rincer le verre ou le bol avec une petite quantité de liquide que vous avalerez pour être sûr d'avoir pris tout le médicament.

Comprimés COLESTID :

Ne pas couper, mâcher ni broyer les comprimés.

Avaler les comprimés COLESTID tout rond. Les avaler avec un verre plein de liquide. Ce liquide peut être de l'eau, du lait, une boisson aromatisée, un jus, une boisson gazeuse ou tout autre liquide de votre choix.

Il faut prendre les comprimés COLESTID pendant les repas. Si vous prenez les comprimés COLESTID plus d'une fois par jour, prenez une dose au petit-déjeuner ou au repas du midi, puis une seconde dose au repas du soir.

Surdosage

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous n'avez aucun symptôme.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose du médicament, prenez-la aussitôt que possible. Ensuite, continuez selon l'horaire habituel. Mais, si vous oubliez de prendre une dose et qu'il est presque l'heure de prendre la dose suivante, ne prenez pas les deux doses en même temps. Prenez seulement la dose prévue à cette heure-là.

Ne prenez pas une double dose de COLESTID pour remplacer une dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires possibles :

- Aggravation des hémorroïdes et saignement des hémorroïdes
- Nausées, ballonnement, gaz, brûlures d'estomac, vomissements, perte d'appétit
- Maux de tête, anxiété, étourdissements, somnolence
- Fatigue, faiblesse, insomnie

Si ces effets persistent ou s'aggravent, téléphonez à votre médecin. Si vous éprouvez des effets inhabituels non mentionnés ci-dessus, consultez votre médecin.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez d'urgence un médecin
		Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	
Fréquence				
Très fréquents	Constipation		✓	
	Maux d'estomac		✓	
Fréquents	Diarrhée		✓	
	Douleur aux muscles, aux articulations et au dos		✓	
	Sang dans les selles		✓	
	Essoufflement		✓	
	Vertige		✓	
	Ulcères		✓	
	Réaction cutanée : éruption		✓	
	Inflammation de la vésicule biliaire, calculs biliaires (douleur abdominale si intense qu'il est impossible de rester assis ou de trouver une position confortable)		✓	
Peu fréquents	Taux élevé d'enzymes hépatiques		✓	
	Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez d'urgence un médecin
	Seulement dans les cas sévères	Dans tous les cas	
Douleur dans la poitrine		✓	
Battements rapides du cœur		✓	

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise de *COLESTID*, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

Garder hors de la vue et de la portée des enfants. Conserver les comprimés *COLESTID* à l'abri de la chaleur, des rayons du soleil directs et des endroits humides comme la salle de bain. La meilleure façon de conserver les comprimés *COLESTID* est de les entreposer à température ambiante (entre 15 et 30 °C), dans un endroit sec.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé, à l'adresse <http://www.pfizer.ca> ou en téléphonant au promoteur, Pfizer Canada SRI, au 1-800-463-6001.

Pfizer Canada SRI a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 22 janvier 2020