

## **RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Lipanthylnano 145 mg comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 145,0 mg de fénofibrate (nanoparticules).

Excipients à effet notoire : chaque comprimé contient :

- 132,00 mg de lactose monohydraté
- 145,00 mg de saccharose
- 0,50 mg de lecithine de soja.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, oblong, gravé « 145 » sur une face et « logo Fournier » sur l'autre.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Lipanthylnano 145 mg est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (tels que exercice, perte de poids) dans les cas suivants:

- Traitement d'une hypertriglycéridémie sévère associée ou non à un faible taux de HDL-cholestérol.
- Hyperlipidémie mixte lorsqu'une statine est contre-indiquée ou non tolérée.
- Hyperlipidémie mixte chez les patients à risque cardiovasculaire élevé, en association à une statine lorsque les taux de triglycérides et de cholestérol-HDL ne sont pas contrôlés de façon adéquate.

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Les mesures diététiques instaurées avant le traitement doivent être continuées. La réponse à la thérapie doit être évaluée par le dosage des taux lipidiques dans le sang. Si, après plusieurs mois (par ex. 3 mois) de traitement un résultat satisfaisant n'est pas obtenu, des mesures thérapeutiques complémentaires ou différentes doivent être envisagées.

Posologie :

*Adultes* : la dose recommandée est d'un comprimé contenant 145 mg de fénofibrate par jour. Les patients recevant une gélule de Lipanthyl 200 Micronised ou un comprimé Lipanthyl Supra 160 mg peuvent passer à un comprimé de Lipanthylnano 145 mg sans ajustement de la posologie.

### *Populations spécifiques*

#### *Personnes âgées : ( $\geq 65$ ans)*

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La dose usuelle est recommandée, sauf en cas de d'insuffisance rénale avec un débit de filtration glomérulaire estimé  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir Patients ayant une insuffisance rénale).

#### *Patients ayant une insuffisance rénale :*

Le fénofibrate ne doit pas être utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).

Si le débit filtration glomérulaire estimé est compris entre 30 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, la posologie ne doit pas dépasser 100 mg de fénofibrate standard ou 67 mg de fénofibrate micronisé une fois par jour.

Si, pendant le suivi, le débit filtration glomérulaire estimé diminue de façon persistante pour être  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, le traitement par fénofibrate doit être arrêté.

*Insuffisance hépatique :* Lipanthylnano 145 mg n'est pas recommandé chez les patients avec une insuffisance hépatique en raison de manque de données.

#### *Population pédiatrique:*

L'efficacité ainsi que la sécurité de fénofibrate chez les enfants et adolescents de moins de 18 ans n'a pas été établie. Aucune donnée est disponible. Pour cette raison, l'utilisation de fénofibrate n'est pas recommandée chez des sujets pédiatriques en dessous de 18 ans.

#### Mode d'administration :

Lipanthylnano 145 mg peut être pris à n'importe quel moment de la journée avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2. Propriétés pharmacocinétiques). Le comprimé est à avaler entier avec un verre d'eau.

### **4.3 Contre-indications**

- Insuffisance hépatique (y compris la cirrhose biliaire et anomalie persistente et inexpliquée de la fonction hépatique),
- Une maladie connue de la vésicule biliaire
- Insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé  $< 30$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Pancréatite chronique ou aiguë à l'exception d'une pancréatite aiguë due à une hypertriglycémie sévère.
- Réaction photo-allergique ou phototoxique connue durant un traitement aux fibrates ou au kétoprofène.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

En complément, Lipanthylnano 145 mg ne devrait pas être pris par des patients allergiques aux cacahouètes, à l'huile d'arachide ou à la lécithine de soja ou à des produits analogues en raison d'un risque de réactions d'hypersensibilité.

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Causes secondaires d'hyperlipidémie :

Les causes secondaires d'hypercholestérolémie telles que diabète de type II non-contrôlé, hypothyroïdie, syndrome néphrotique, dysprotéïnémie, choléstase hépatique, ou alcoolisme devraient être traitées de manière adéquate avant de considérer un traitement par fénofibrate.

Une cause secondaire d'hypercholestérolémie qui est due à un traitement pharmacologique peut être observée avec des diurétiques, des  $\beta$ -bloquants, des estrogènes, des progestatifs, des contraceptifs oraux combinés, médicaments immunosuppresseurs et inhibiteurs de la protéase. Dans ces cas, il faudrait s'assurer si l'hyperlipidémie est de nature primaire ou secondaire (augmentation possible des taux lipidiques provoquée par ces produits thérapeutiques).

Fonction hépatique : Comme avec d'autres hypolipidémiants, une élévation des transaminases a été observée sous traitement par fénofibrate. Dans la majorité des cas, ces élévations ont été transitoires, mineures et asymptomatiques. Il est recommandé de contrôler les taux de transaminases tous les 3 mois durant les 12 premiers mois de traitement et après périodiquement. Une attention particulière sera consacrée aux patients développant une augmentation des taux de transaminases et le traitement devra être interrompu en cas d'augmentation des taux de ASAT (SGOT) et ALAT (SGPT) au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale.

Si des symptômes indicatifs d'hépatite apparaissent (par ex. jaunisse, prurit) et que le diagnostic est confirmé par des tests de laboratoire le traitement par fénofibrate devrait être arrêté.

Pancréas : Une pancréatite a été rapportée chez des patients prenant du fénofibrate (voir rubriques Contre-indications et Effets indésirables). Cet effet peut indiquer un manque d'efficacité en cas d'hypertriglycéridémie sévère, un effet direct du médicament ou un phénomène secondaire provoqué par un calcul biliaire ou une formation d'agrégats avec pour conséquence une obstruction du canal biliaire commun.

Muscle : Une toxicité musculaire, incluant de rares cas de rhabdomyolyse, avec ou sans défaillance des reins, a été rapportée lors de l'administration de fibrates ou d'autres hypolipidémiants. L'incidence de ces troubles augmente en cas d'hypoalbuminémie et d'insuffisance rénale préexistante.

Les patients prédisposés à une myopathie et/ou une rhabdomyolyse, y compris ceux âgés de plus de 70 ans, ou présentant des antécédents personnels ou familiaux d'atteintes musculaires héréditaires, ou d'une altération de la fonction rénale, ou une hypothyroïdie ou ayant une consommation élevée d'alcool, s'exposent à un risque plus élevé de rhabdomyolyse. Pour ces patients, les bénéfices et les risques potentiels d'un traitement par fénofibrate devraient être soigneusement évalués.

La toxicité musculaire devrait être suspectée chez les patients présentant des myalgies diffuses, myosite, crampes et faiblesses musculaires et/ou des élévations importantes des CPK (> 5 fois la limite supérieure de la normale). Dans ces cas, le traitement par le fénofibrate devra être arrêté.

Le risque de toxicité musculaire peut être augmenté au cas où le médicament est administré avec un autre fibrate ou un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, en particulier dans les cas d'une maladie musculaire préexistante. En conséquence, la co-prescription de fénofibrate avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre fibrate devrait être réservé aux patients avec une dyslipidémie combinée sévère et un risque cardio-vasculaire élevé sans antécédent d'affection musculaire et sous étroite surveillance de la toxicité musculaire potentielle.

Fonction rénale :

Lipanthylnano est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3).

Lipanthylnano doit être utilisé avec précaution chez les patients ayant une insuffisance rénale légère à modérée. La posologie doit être ajustée chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé compris entre 30 et 59 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (voir rubrique 4.2).

Des augmentations réversibles des taux de créatinine sérique ont été rapportées chez des patients recevant du fénofibrate en monothérapie ou en association avec des statines.

Les augmentations de la créatinine sérique étaient généralement stables dans le temps, sans preuve d'une augmentation continue des taux lors d'un traitement à long terme et tendaient à revenir à leur niveau initial après l'arrêt du traitement.

Au cours des études cliniques, 10% des patients ont eu une augmentation de la créatinine supérieure à 30 µmol/l par rapport à sa valeur initiale lors de l'administration concomitante de fénofibrate et de simvastatine versus 4,4% des patients recevant une statine en monothérapie. 0,3% des patients recevant l'association ont eu une augmentation cliniquement pertinente de la créatinine à des valeurs > 200 µmol/l.

Le traitement doit être interrompu quand le taux de créatinine est au-dessus de 50% de la limite supérieure de la normale. Il est recommandé de mesurer le taux de créatinine pendant les 3 premiers mois après l'initiation d'un traitement et de façon périodique par la suite.

#### Excipients :

Comme ce médicament contient du lactose, les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Comme ce médicament contient du saccharose, les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Anticoagulants oraux : le fénofibrate potentialise l'effet des anticoagulants oraux et peut augmenter le risque de saignements. Il est recommandé de réduire d'un tiers la posologie de ces anticoagulants au départ du traitement et si nécessaire de réajuster graduellement la dose en fonction de l'INR (International Normalised Ratio). Pour cette raison, cette association n'est pas recommandée.

Ciclosporine : Des cas sévères mais réversibles d'atteinte de la fonction rénale ont été rapportés en cas d'administration concomitante de fénofibrate et de ciclosporine. Chez ces patients, la fonction rénale devra être attentivement surveillée et le traitement arrêté en cas de perturbations des paramètres biologiques.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et autres fibrates : Le risque d'une toxicité musculaire grave est augmenté si le fénofibrate est utilisé simultanément avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase ou avec d'autres fibrates. Cette association doit être utilisée avec prudence, sous surveillance étroite de signes de toxicité musculaire (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi).

Glitazones : quelques cas de réduction paradoxale et réversible de HDL-cholestérol ont été rapportés durant l'administration concomitante de fénofibrate et de glitazones. Pour cette raison, il est recommandé de surveiller le HDL-cholestérol si l'un de ces composants est ajouté à l'autre et d'arrêter l'un des 2 traitements si le HDL-cholestérol devient trop bas.

Enzymes cytochromes P450 : des études *in vitro* utilisant des microsomes du foie humain ont démontré que le fénofibrate et l'acide fénofibrique ne sont pas des inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP1A2 du type cytochrome (CYP) P 450.

Ce sont des faibles inhibiteurs du CYP2C19 et CYP2A6 et des inhibiteurs faibles à modérément faibles du CYP2C9 à des concentrations thérapeutiques.

Des patients à qui on administre du fénofibrate avec des médicaments métabolisés par CYP2C19, CYP2A6 et plus spécifiquement par CYP2C9 avec un index thérapeutique étroit, doivent être surveillés attentivement et si nécessaire il est recommandé d'ajuster la dose de ces médicaments.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du fénofibrate chez la femme enceinte. Les résultats des études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets tératogènes. Des effets embryotoxiques ont été observés à des doses aux environs de celles de la toxicité maternelle (voir rubrique 5.3 Données de sécurité préclinique). Le risque potentiel chez l'homme est inconnu.

Pour cette raison, Lipanthylano 145 mg pourra uniquement être utilisé durant la grossesse après une évaluation approfondie de la balance risque/bénéfice.

### Allaitement

On ne sait pas si le fénofibrate et/ou ces métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour les nourissons ne peut pas être exclu.

Par conséquent, le fénofibrate ne devrait pas être utilisé pendant l'allaitement.

### Fertilité

Des effets réversibles sur la fertilité ont été observés chez l'animal (voir rubrique 5.3). Aucune donnée clinique concernant la fertilité n'est disponible sur l'utilisation de Lipanthylano 145 mg.

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

Lipanthylano 145 mg n'a aucun effet ou qu'un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## 4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés durant un traitement au fénofibrate sont des troubles digestifs, gastriques ou intestinaux.

Les effets indésirables suivants ont été observés durant des études placebo-contrôlées (n=2344) et post-marketing<sup>a</sup> avec des fréquences mentionnées ci-dessous :

<b>Base de données MedDRA des classes de systèmes d'organes</b>	<b>Fréquent ≥1/100, &lt;1/10</b>	<b>Peu fréquent ≥1/1 000, &lt;1/100</b>	<b>Rare ≥1/10 000, &lt;1/1 000</b>	<b>Très rare &lt;1/10 000 incluant les cas isolés</b>	<b>Fréquence inconnue (ne peut pas être établie sur base des données disponibles)</b>
Affections hématologiques et du système lymphatique			Diminution de l'hémoglobine et du nombre de globules blancs		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité		
Affections du système nerveux		Maux de tête			

Affections vasculaires		Thrombo-embolie (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde)*			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :					Pneumopathies interstitielles <sup>a</sup>
Affections gastro-intestinales	Signes et symptômes gastrointestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, flatulence)	Pancréatite *			
Affections hépatobiliaires	Augmentation des transaminases (voir rubrique 4.4)	Lithiase biliaire (voir rubrique 4.4)	Hépatite		jaunisse, complications de cholélithiase (par ex cholécystite, cholangite, colique biliaire, etc.) <sup>a</sup>
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Hypersensibilité cutanée telles que rash, prurit, urticaire	Alopécie Réactions de photosensibilité		Réactions cutanées sévères <sup>a</sup> (par ex. erythème multiforme, syndrome Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Troubles musculaires (par ex. myalgie, myosite, spasmes musculaires et faiblesse)			Rhabdomyolyse <sup>a</sup>
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysfonctionnement sexuel			

Troubles généraux et anomalies au site d'administration					Fatigue
Investigations	Taux sanguins d'homocystéine augmentés	Augmentation de la créatininémie	Augmentation de l'urémie		

\* : On a observé dans l'étude Field, étude randomisée, contrôlée contre placebo, réalisée chez 9.795 patients avec un diabète de type 2, une augmentation statistiquement significative des cas de pancréatites chez des patients recevant du fénofibrate versus les patients recevant du placebo (0,8% versus 0,5% ; p=0,031). Dans cette même étude, une augmentation statistiquement significative a été rapportée sur l'incidence d'embolie pulmonaire (0,7% dans le groupe placebo versus 1,1% dans le groupe fénofibrate ; p=0,022%) et une augmentation statistiquement non significative de thrombose veineuse profonde (placebo : 1,0% [48/4900 patients] versus fénofibrate 1,4% [67/4895 patients] ; p=0,074).

\*\*Dans l'étude FIELD, l'augmentation moyenne des taux sanguins d'homocystéine chez les patients traités par fénofibrate était de 6,5 µmol/l et était réversible à l'arrêt du traitement. L'augmentation du risque d'événements thrombotiques veineux peut être liée à l'augmentation de l'homocystéine. La pertinence clinique de cette observation n'est pas claire.

#### **Déclaration des effets indésirables suspectés**

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

#### Belgique :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé  
Division Vigilance  
Boîte Postale 97  
1000 Bruxelles  
Madou  
Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)  
E-mail : [adr@afmps.be](mailto:adr@afmps.be)

#### Luxembourg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy  
Ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé  
Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

### **4.9 Surdosage**

Seuls des cas anecdotiques de surdosage avec fénofibrate ont été reçus. Dans la plus part des cas il n'a pas été rapporté des symptômes de surdosage.

Aucun antidote spécifique n'est connu. Si un surdosage est suspecté, démarrer un traitement symptomatique et instaurer des mesures appropriées supportives. Le fénofibrate n'est pas hémodialysable.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**



**Classe pharmacothérapeutique : Hypolipémiants /Hypocholestérolémiants et hypotriglycéridémiants / Fibrates.  
Code ATC : C10 AB 05**

Le fénofibrate est un dérivé de l'acide fénofibrique dont les effets rapportés sur les paramètres lipidiques chez les humains sont expliqués par l'activation du Peroxisome Proliferator Activated Receptor de type alfa (PPAR $\alpha$ ).

Par l'activation du PPAR $\alpha$ , le fénofibrate augmente la lipolyse et l'élimination du plasma des particules athérogènes riches en triglycérides par activation de la lipoprotéine lipase et la réduction de la production d'Apoprotéine C-III. L'activation du PPAR $\alpha$  conduit également à une augmentation de la synthèse des apoprotéines A-I et A-II.

Les effets susmentionnés du fénofibrate sur les lipoprotéines conduisent à une baisse des fractions de faible densité (VLDL et LDL) contenant l'apoprotéine B et une augmentation des fractions de haute densité (HDL) contenant les apoprotéines AI et AII.

De plus, par la modulation de la synthèse et du catabolisme des fractions de VLDL, le fénofibrate augmente la clairance des LDL et réduit les LDL petites et denses. Le taux de LDL petites et denses est fréquemment augmenté chez des patients à risque de maladie coronaire (Atherogenic Lipid Profile).

Dans les études cliniques avec le fénofibrate, la baisse du cholestérol total est de 20 à 25%, celle des triglycérides de 40 à 45% et le taux de HDL-cholestérol augmente de 10 à 30%.

Chez les patients hypercholestérolémiques où on observe une baisse du LDL-cholestérol de 20 à 35%, l'effet global sur le cholestérol entraîne une diminution du rapport cholestérol total sur HDL-cholestérol, LDL-cholestérol sur HDL-cholestérol ou Apo B sur Apo AI, qui sont tous des marqueurs du risque athérogène.

Il a été démontré qu'un traitement par fibrates peut réduire les événements coronaires, cependant les fibrates n'ont pas montré de diminution de la mortalité toutes causes en prévention primaire et secondaire des maladies cardio-vasculaires.

L'étude sur les lipides intitulée Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes - Action pour contrôler le risque cardiovasculaire chez les patients diabétiques (ACCORD) était une étude randomisée contre placebo menée chez 5518 patients diabétiques de type 2 et traités par fénofibrate en association avec la simvastatine.

Il n'a pas été observé pour le critère principal combiné incluant les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non fatals et les décès d'origine cardiaque, de différence significative entre l'association fénofibrate plus simvastatine par rapport à un traitement par simvastatine en monothérapie (rapport de risque [RR] 0,92, IC à 95 % 0,79-1,08,  $p = 0,32$  ; réduction du risque absolu : 0,74 %). Dans le sous-groupe prédefini de patients dyslipidémiques, définis comme ceux situés dans le tertile le plus faible pour le HDL-C ( $\leq 34$  mg/dl ou 0,88 mmol/l) et le tertile le plus élevé pour les TG ( $\geq 204$  mg/dl ou 2,3 mmol/l) au début de l'étude, l'association fénofibrate plus simvastatine a induit pour le critère principal combiné, une réduction relative de 31 % par rapport à la simvastatine en monothérapie (rapport de risque [RR] 0,69, IC à 95% 0,49-0,97,  $p = 0,03$  ; réduction du risque absolu : 4,95 %). Une autre analyse de sous-groupe prédéfinie a identifié une interaction entre le traitement et le sexe statistiquement significative ( $p = 0,01$ ), indiquant un bénéfice thérapeutique possible de l'association chez l'homme ( $p = 0,037$ ) mais un risque potentiellement plus élevé d'évènements du critère principal chez les femmes traitées par l'association, par rapport à un traitement par la simvastatine seule ( $p = 0,069$ ).

Cela n'a pas été observé dans le sous-groupe de patients atteints de dyslipidémie mentionné précédemment, mais il n'a pas été mis non plus en évidence de preuves évidentes d'un bénéfice chez les femmes dyslipidémiques traitées par l'association fénofibrate plus simvastatine ; en outre, il n'a pas été possible d'exclure un effet délétère possible dans ce sous-groupe.

Les dépôts extravasculaires de cholestérol (xanthomes tendineux et tubéreux) peuvent nettement régresser ou même totalement disparaître lors d'un traitement avec le fénofibrate.

Les patients présentant des taux de fibrinogène élevés et traités avec du fénofibrate ont montré une baisse significative de ce paramètre comme ceux présentant des taux élevés de Lp(a). D'autres marqueurs de l'inflammation tels que la Protéine C-Réactive sont abaissés lors d'un traitement au fénofibrate.

L'effet uricosurique du fénofibrate entraînant une diminution moyenne de l'acide urique de l'ordre de 25% devrait constituer un bénéfice additionnel chez les patients dyslipidémiques souffrant d'hyperuricémie.

Un effet antiagrégant plaquettaire du fénofibrate a été démontré chez l'animal et dans une étude clinique qui a mis en évidence une diminution de l'agrégation plaquettaire provoquée par l'ADP, l'acide arachidonique et l'épinéphrine.

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

Lipanthylnano 145 mg, comprimé pelliculé contient 145 mg de fénofibrate sous forme de nanoparticules.

Absorption : les concentrations plasmatiques maximales ( $C_{max}$ ) sont obtenues 2 à 4 heures après l'administration orale. En cas de traitement continu ces concentrations sont stables pour un même individu.

Contrairement aux précédentes formulations de fénofibrate, la concentration plasmatique maximale de et l'exposition à la formulation à base de nanoparticules est indépendante de la prise de nourriture. Pour cette raison, Lipanthylnano 145 mg peut être pris sans tenir compte des repas.

Une étude comprenant l'administration de la nouvelle formulation du comprimé de Lipanthylnano 145 mg à des volontaires sains (hommes et femmes), à jeun ou après un repas à haute teneur lipidique, a démontré que l'exposition (AUC et  $C_{max}$ ) à l'acide fénofibrique n'est pas influencée par la prise alimentaire.

Distribution : l'acide fénofibrique est fortement lié à l'albumine plasmatique (plus de 99%).

Métabolisme et excrétion:

Après l'administration orale, le fénofibrate est rapidement hydrolysé par les estérases en son métabolite actif, l'acide fénofibrique. Il est impossible de détecter du fénofibrate inchangé dans le sérum. Le fénofibrate n'est pas substrat pour le CYP 3A4. Il n'y a pas de métabolisme hépatique microsomial.

Le médicament est excrété essentiellement par voie urinaire. L'élimination du médicament est quasi complète en 6 jours. Le fénofibrate est principalement excrété sous forme d'acide fénofibrique et son dérivé glucuroconjugué.

Chez les patients âgés, la clairance plasmatique totale apparente n'est pas modifiée.

Les études de cinétique après dose unique et doses répétées ont démontré l'absence d'accumulation du médicament. L'acide fénofibrique n'est pas éliminé par hémodialyse.

La durée de demi-vie d'élimination plasmatique de l'acide fénofibrique est de l'ordre de 20 heures.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Dans une étude non clinique par voie orale de trois mois chez le rat avec l'acide fénofibrique, le métabolite actif du fénofibrate, il a été observé une toxicité pour les muscles squelettiques (en particulier ceux riches en fibres musculaires de type I – oxydatives à contraction lente) et une dégénérescence cardiaque, une anémie et une diminution du poids corporel. Aucune toxicité squelettique n'a été notée à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg (approximativement 17 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'homme). Aucun signe de cardiomyotoxicité n'a été observé à une exposition d'environ 3 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'homme. Des ulcères et des érosions dans le tractus gastro-intestinal réversibles se sont produits chez des chiens traités pendant 3 mois. Aucune lésion gastro-intestinale n'a été notée dans cette étude à une exposition d'environ 5 fois l'exposition à la dose maximale recommandée chez l'homme.

Les études de mutagénicité avec le fénofibrate se sont révélées négatives.

Chez le rat et la souris, des tumeurs hépatiques ont été observées à des dosages élevés et elles ont été attribuées à une prolifération des peroxyosomes. Ces manifestations sont spécifiques aux petits rongeurs et n'ont pas été observées dans d'autres espèces animales. Ceci est sans objet pour l'utilisation thérapeutique chez l'homme.

Des études chez des souris, des rats et des lapins n'ont démontré aucun effet tératogène. Des effets embryotoxiques ont été observés à des doses aux environs de celles de la toxicité maternelle. Une prolongation de la période de grossesse et des difficultés durant l'accouchement ont été observées à des doses élevées.

Une hypospermie réversible, une vacuolisation testiculaire et une immaturité des ovaires ont été observés chez de jeunes chiens lors d'une étude de toxicité à doses répétées avec l'acide fénofibrique. Cependant, aucun effet sur la fertilité n'a été détecté dans les études sur la reproduction chez l'animal réalisées avec le fénofibrate.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

Noyau :

Saccharose,

Lactose monohydraté,

Cellulose microcristalline silicée,  
Crospovidone,  
Hydroxypropylméthylcellulose,  
Laurylsulfate de sodium,  
Docusate de sodium,  
Stéarate de magnésium.

Enrobage :

Alcool polyvinylique,  
Dioxyde de titane (E171),  
Talc,  
Lécithine de soja,  
Gomme xanthane.

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

10 ou 14 comprimés pelliculés sous plaquette (PVC/PE/PVDC transparent scellé avec un complexe d'aluminium).

Boîtes de 10, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100 comprimés pelliculés.

Emballage hospitalier : 280 (10 x 28) et 300 (10 x 30) comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation**

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Viatrix Healthcare  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

## **8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

BE:  
BE280716

LU: 2006040005

- 0430113: 1\*10 cpr. ss blist.
- 0430127 : 1\*20 cpr. ss blist.
- 0430131 : 1\*28 cpr. ss blist.

- 0430144 : 1\*30 cpr. ss blist.
- 0430158 : 1\*50 cpr. ss blist.
- 0430161 : 1\*84 cpr. ss blist.
- 0430175 : 1\*90 cpr. ss blist.
- 0430189 : 1\*100 cpr. ss blist.
- 0430192 : 1\*280 cpr. ss blist.
- 0430208 : 1\*300 cpr. ss blist.

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 06/03/2006  
Date de dernier renouvellement: 23/11/2014

#### **10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

02/2023

Date d'approbation: 02/2023