

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Fenofibraat EG 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 200 mg de fénofibrate (sous forme micronisée).

Excipient à effet notoire: Chaque gélule contient 50 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules

Des gélules oranges contenant des granulés blancs.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Fenofibraat EG est indiqué en complément d'un régime alimentaire et d'autres mesures non pharmacologiques (p. ex. exercice physique, perte de poids) dans les cas suivants:

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Une gélule par jour au cours d'un des principaux repas.

En association avec le régime alimentaire, ce médicament constitue un traitement à long terme dont l'efficacité devrait être contrôlée régulièrement.

La réponse à la thérapie doit être évaluée par le dosage des taux lipidiques dans le sang (cholestérol total, LDL-C, triglycérides). 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.

Patients âgés (≥ 65 ans)

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire. La dose habituelle est recommandée, sauf en cas de diminution de la fonction rénale, le débit de filtration glomérulaire étant estimé à < 60 ml/min/1,73 m² (voir *Patients souffrant d'insuffisance rénale*).

Patients souffrant d'insuffisance rénale

Le fénofibrate ne sera pas utilisé en cas d'insuffisance rénale sévère, c.à.d. lorsque le DFGe s'élève à < 30 ml/min par 1,73 m².

Si le DFGe se situe entre 30 et 59 ml/min par 1,73 m², la dose de fénofibrate ne pourra pas excéder 100 mg standard ou 67 mg micronisé une fois par jour.

Lors du suivi, si le DFGe continue à diminuer jusqu'à < 30 ml/min par $1,73$ m², le traitement par fénofibrate doit être arrêté.

Insuffisance hépatique:

Fenofibraat EG n'est pas recommandé chez des patients avec une insuffisance hépatique due à un manque de données.

Population pédiatrique:

La sécurité et l'efficacité du fénofibrate chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas encore été établies. Seul des données pédiatriques limitées sont disponibles (voir rubrique 5.1). Pour cette raison, l'utilisation de fénofibrate chez les sujets pédiatriques en dessous de 18 ans n'est pas recommandée.

Mode d'administration:

Les gélules sont à avaler au cours de l'un des principaux repas.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au fénofibrate ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique (y compris une cirrhose biliaire et une anomalie inexplicquée et persistante de la fonction hépatique)
- Insuffisance rénale sévère (débit de filtration glomérulaire estimé à < 30 ml/min/1,73 m²)
- Antécédents d'une maladie de la vésicule biliaire
- Réactions connues de phototoxicité ou photo-allergie pendant un traitement par fénofibrate ou une substance de structure apparentée, en particulier le kétoprofène.
- Pancréatite chronique ou aiguë à l'exception d'une pancréatite aiguë due à une hypertriglycéridémie sévère

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Causes secondaires d'hyperlipidémie:

Les causes secondaires d'hyperlipidémie telles que diabète de type II non contrôlé, hypothyroïdie, syndrome néphrotique, dysprotéïnémie, choléstase hépatique, traitement pharmacologique, et l'alcoolisme devraient être traitées de manière adéquate avant de démarrer un traitement par le fénofibrate.

Pour les patients hyperlipidémiques sous oestrogènes ou sous contraceptifs contenant des oestrogènes, il faudrait s'assurer si l'hyperlipidémie est de nature primaire ou secondaire (augmentation possible des taux lipidiques provoquée par l'administration orale d'oestrogènes).

Fonction hépatique

Comme avec d'autres hypolipémiants, une élévation des transaminases (GOT, GPT) 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 puis 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 l'ASAT (SGOT) et de l'ALAT (SGPT) au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale. Si des symptômes indicatifs d'hépatite apparaissent (par ex. jaunisse et prurite) et que le diagnostic est confirmé par des contrôles de laboratoire, il faudra interrompre la thérapie avec le fénofibrate.

Fonction rénale

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

Fenofibraat EG doit être utilisé avec précaution chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale légère à modérée. Chez les patients ayant un débit de filtration glomérulaire estimé entre 30 à 59 ml/min/1,73 m², la dose doit être adaptée (voir rubrique 4.2).

Chez les patients traités par fénofibrate en monothérapie ou en association avec des statines, des élévations réversibles de la créatinine sérique ont été rapportées. En général, les élévations en

créatinine sérique étaient stables au bout d'un certain temps et des augmentations ultérieures de la créatinine sérique n'ont pas été démontrées lors d'un traitement de longue durée. Après l'arrêt du traitement, les valeurs de la créatinine tendaient à retomber à leur niveau initial.

Lors des essais cliniques, 10 % des patients ont présenté une augmentation de la créatinine de plus de 30 µmol/l par rapport à la valeur initiale en cas d'administration concomitante de fénofibrate et de simvastatine versus 4,4 % des patients traités par une statine en monothérapie. 0,3 % des patients traités par l'association des deux médicaments ont présenté des augmentations cliniquement significatives en créatinine allant à des valeurs de > 200 µmol/l.

Si le taux de créatinine dépasse la limite supérieure de la normale de 50 %, le traitement doit être interrompu. Il est recommandé de mesurer la créatinine durant les 3 premiers mois suivant l'initiation du traitement et régulièrement après.

Muscles

Des atteintes musculaires, y compris d'exceptionnels cas de rhabdomyolyse, avec ou sans une défaillance rénale, ont été rapportées avec les fibrates ou d'autres hypolipémiants. Elles peuvent survenir avec une plus grande fréquence en cas d'hypoalbuminémie et d'insuffisance rénale préexistante.

Le risque de myopathie et/ou de rhabdomyolyse est plus élevé chez les patients 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. Pour ces patients, la balance bénéfice-risque d'un traitement par le fénofibrate doit être soigneusement évaluée.

Une atteinte musculaire doit être évoquée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, myosite, crampes, une sensibilité musculaire douloureuse et/ou élévation importante de la CPK d'origine musculaire (taux supérieur à 5 fois la limite supérieure de la normale). Dans ces cas, le traitement doit être arrêté. En outre, le risque d'atteinte musculaire peut être majoré en cas d'association avec un autre fibrate ou avec un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase (statines), en particulier en cas d'une maladie musculaire préexistante. En conséquence, la co-prescription de fénofibrate avec une statine doit être réservée aux patients avec une dyslipidémie combinée sévère et un risque cardiovasculaire élevé sans antécédent d'affection musculaire. Cette association doit être utilisée avec prudence, sous étroite surveillance des symptômes de toxicité musculaire (voir rubrique 4.5).

En cas de traitement conjoint par des anticoagulants oraux, une surveillance accrue du taux de prothrombine, exprimé par l'INR, s'impose (voir rubrique 4.5).

Pancréatite

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 la formation d'agrégats entraînant une obstruction du canal biliaire commun.

Excipients

Ce médicament est contre-indiqué chez 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).

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 Co-A réductase

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).

Glitazones

Quelques cas de réduction paradoxale et réversible de HDL-Cholestérol ont été rapportés durant l'administration concomitante de fénofibrate et de glitazones. Dès lors, il est recommandé de surveiller le HDL-Cholestérol si l'un des 2 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 iso-enzymes 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

Fertilité

Des effets réversibles sur la fertilité ont été observés chez l'animal (voir rubrique 5.3). Il n'y a pas de données cliniques de l'utilisation de Fenofibraat EG sur la fertilité.

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation du fénofibrate chez la femme enceinte. Les résultats des études réalisées chez l'animal ont démontré une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

Par conséquent, Fenofibraat EG ne doit pas être utilisé durant la grossesse.

Allaitement

On ne sait pas si le fénofibrate et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque chez le nourrisson ne peut pas être exclu.

Par conséquent, Fenofibraat EG ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

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

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables sont listés par système-organe. Les effets indésirables ont été classés par ordre de fréquence en utilisant la convention suivante: très fréquent ($\geq 1/10$); fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$); peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $<1/100$); rare ($\geq 1/10000$ à $<1/1000$); très rare ($<1/10000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections hématologiques et du système lymphatique:

Rare: baisse de l'hémoglobine et du nombre de leucocytes

Affections du système immunitaire:

Rare: hypersensibilité

Affections du système nerveux:

Peu fréquent: maux de tête

Affections cardiovasculaires:

Peu fréquent: thrombo-embolie (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde)**

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales:

Fréquence indéterminée: pneumopathie interstitielle

Affections gastro-intestinales:

Fréquent: Signes et symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées et flatulence)

Peu fréquent: des cas de pancréatite*

Affections hépatobiliaires:

Fréquent: augmentation des transaminases (voir rubrique 4.4)

Peu fréquent: lithiase biliaire (voir rubrique 4.4)

Rare: hépatite

Fréquence indéterminée: ictère, complications de cholélithiase (par ex cholécystite, cholangite, colique biliaire, etc.).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané:

Peu fréquent: hypersensibilité cutanée (par ex. éruption, prurit, urticaire)

Rare: alopecie, réactions de photosensibilité

Fréquence indéterminée: réactions cutanées sévères (par ex. erythème multiforme, syndrome Stevens-Johnson, necrolyse épidermique toxique).

Affections musculo-squelettiques et systémiques:

Peu fréquent: troubles musculaires (par ex. myalgie, myosite, crampes et faiblesses musculaires)

Fréquence indéterminée: rhabdomyolyse

Affection des organes de reproduction et du sein:

Peu fréquent: dysfonctionnement sexuel (impuissance)

Troubles généraux et anomalies au site d'administration:

Fréquence indéterminée: fatigue

Etudes:

Fréquent: Taux sanguin augmenté de homocystéine***

Peu fréquent: augmentation de la créatininémie

Rare: 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).

Résumé des caractéristiques du produit

***Dans l'étude FIELD l'augmentation moyenne du taux sérique d'homocystéine chez les patients traités avec fénofibrate était de 6,5 µmol/L et était réversible après l'arrêt du traitement. Le risque augmenté de thromboses veineuses peut être lié à l'augmentation du taux d'homocystéine. La signification 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 (AFMPS) – Division Vigilance – Boîte Postale 97 – B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.afmps.be

Luxembourg

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54511 Vandoeuvre Les Nancy Cedex
Tél.: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
Fax: (+33) 3 83 65 61 33
E-mail: crpv@chru-nancy.fr

ou

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
Allée Marconi – Villa Louvigny
L-2120 Luxembourg
Tél.: (+352) 2478 5592
Fax: (+352) 2479 5615
E-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu

Lien pour le formulaire: <http://www.sante.public.lu/fr/politique-sante/ministere-sante/direction-sante/div-pharmacie-medicaments/index.html>

4.9 Surdosage

Seuls des cas anecdotiques de surdosage avec fénofibrate ont été reçus. Dans la plupart 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 réducteurs des triglycérides – fibrates, code ATC: C10AB05

Fenofibraat EG 200 mg est un médicament hypolipidémiant contenant du fénofibrate, un précurseur biologique de l'acide fénofibrique. Il favorise la diminution des taux sériques de cholestérol et de triglycérides et augmente les taux sériques du cholestérol HDL.

Les propriétés hypolipidémiantes du fénofibrate observées en clinique ont été expliquées in vivo chez les souris humanisées et sur cultures d'hépatocytes humains par l'activation du Peroxysome Proliferator Activated Receptor de type α (PPAR α). Par ce mécanisme, en diminuant la production d'Apoprotéine C-III, le fénofibrate favorise l'épuration des LDL par la voie normale de leurs récepteurs spécifiques. La diminution d'Apoprotéine C-III et l'activation de la lipoprotéine lipase permettent aussi au fénofibrate d'augmenter la lipolyse et l'élimination du plasma des particules riches en triglycérides.

L'activation du PPAR α conduit également à une augmentation de la synthèse des Apoprotéines A-I et A-II et du cholestérol-HDL.

La réduction de la cholestérolémie est due à l'abaissement des fractions athérogènes de faible densité (VLDL et LDL). La répartition du cholestérol plasmatique s'améliore par la réduction du rapport chol. total/chol. HDL, accru au cours des hyperlipidémies athérogènes.

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

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 cardiovasculaires.

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 contrôlée par placebo menée chez 5518 patients diabétiques de type 2, traités par fénofibrate en association avec la simvastatine.

Pour le critère principal combiné incluant les infarctus du myocarde non fatals, les accidents vasculaires cérébraux non fatals et les décès d'origine cardiaque, il n'a pas été observé de différences significatives 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 prédéfini de patients dyslipidémiques, définis comme ceux situés dans le tertile le plus faible pour le HDL-C (≤ 34 mg/dl ou 0,88 mmol/l) et le tertile le plus élevé pour les TG (≥ 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 prédéfini a identifié une interaction statistiquement significative ($p = 0,01$) entre le traitement et le sexe, 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.

Des données limitées pédiatriques sont disponibles. Les effets du fénofibrate chez des enfants dyslipidémiques ont été étudiés dans deux études cliniques et dans un registre de surveillance ouvert et à long terme chez 76 enfants hypercholestérolémiques de 3 à 18 ans recevant fénofibrate durant une

période allant de 1 à 11 ans. Néanmoins, du à des données limitées et des déficits de méthode, il n'est pas possible d'établir une conclusion finale concernant l'utilisation du fénofibrate chez des enfants dyslipidémiques. Les effets indésirables rapportés chez les enfants sont identiques à celles observées chez les adultes: leucopénie, test de fonction hépatique anormal, rhabdomyolyse, insuffisance rénale, hépatite, jaunisse et myosite. D'une manière générale, la sécurité et l'efficacité du fénofibrate chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établis à ce jour.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

La gélule Fenofibraat EG est une forme dosée à 200 mg de fénofibrate à haute biodisponibilité équivalente à 3 gélules fénofibrate 100 mg standard.

Absorption:

Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont obtenues 4 à 5 heures après l'administration orale. En cas de traitement continu ces concentrations sont stables pour un même individu.

L'absorption de fénofibrate augmente avec la prise de nourriture.

Distribution:

L'acide fénofibrique est fortement lié à la sérumalbumine (plus de 99%).

Métabolisme et élimination:

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

L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire. Pratiquement la quantité totale de médicament est éliminée dans les 6 jours. Le fénofibrate est principalement excrété sous forme d'acide fénofibrique ou glucuroconjugué.

Chez les patients âgés la clairance plasmatique totale apparente de l'acide fénofibrique n'est pas modifiée.

Des études cliniques suite à l'administration de dose unique et traitement continu ont démontré qu'il n'y avait pas 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 d'environ 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 gastrointestinal réversibles se sont produits chez des chiens traités pendant 3 mois. Aucune lésion gastrointestinale 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 du foie, du pancréas et des cellules Leydig ont été observées à des

Résumé des caractéristiques du produit

dosages élevés et elles ont été attribuées à une prolifération des peroxysomes. Ces changements 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 observées dans une étude de toxicité d'administration d'acide fénofibrique à doses répétées chez les chiots. Cependant, aucun effet sur la fertilité n'a été détecté dans les études sur la reproduction chez l'animal réalisées avec le fénofibrate. Les changements notés sont considérés comme étant cliniquement non pertinents pour les humains.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose monohydraté
Amidon pré-gélatinisé
Laurilsulfate de sodium
Crospovidone
Stéarate de magnésium
Silice colloïdale anhydre

Gélule:

Gélatine
Oxyde de fer jaune (E172)
Dioxyde de titane (E171)
Erythrosine (E127)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à température ambiante (15-25°C).
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/Al de 30, 90 et 98 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

Résumé des caractéristiques du produit

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

EG (Eurogenerics) SA
Esplanade Heysel b22
1020 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE237465

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

Date de première autorisation: 30/07/2001
Date de dernier renouvellement: 24/10/2013

10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte: 03/2021
Date de mise à jour du texte: 02/2021