

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LIPANTHYL 67 Micronised, 67 mg gélules

LIPANTHYL 200 Micronised, 200 mg gélules

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lipanthyl 67 Micronised

Chaque gélule contient 67,0 mg de fénofibrate (micronisé).

Excipients à effet notoire : chaque gélule contient :

- 33,8 mg de lactose monohydraté

Lipanthyl 200 Micronised

Chaque gélule contient 200,0 mg de fénofibrate (micronisé).

Excipients à effet notoire : chaque gélule contient :

- 101,0 mg de lactose monohydraté

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélules.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Lipanthyl Micronised 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

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.

Posologie :

Adultes :

Lipanthyl 67 Micronised

En moyenne, 3 gélules/jour en une prise au cours de l'un des principaux repas. En cas d'hypercholestérolémie se situant après régime, aux environs de 400 mg/dl, la dose initiale sera de 4 gélules/jour en une ou deux prises. Chez certains malades hypertriglycéridémiques ayant répondu de façon favorable à la thérapeutique, la dose d'entretien peut être de 2 gélules/jour en une prise.

Lipanthyl 200 Micronised

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

Personnes âgées (≥ 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 m² (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 m²).

Si le débit filtration glomérulaire estimé est compris entre 30 et 59 ml/min/1,73 m², 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 m², le traitement par fénofibrate doit être arrêté.

Insuffisance hépatique :

Lipanthyl 67/200 Micronised 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

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

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, cholestase hépatique, traitement pharmacologique, 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 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 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.

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 une défaillance rénale 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.

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.

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 (statines), 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 réservée aux patients avec une dyslipidémie combinée sévère et un risque cardio-vasculaire élevé sans antécédent d'affection musculaire. Cette association doit être utilisée avec prudence, sous étroite surveillance des signes de toxicité musculaire.

En cas de traitement conjoint par les anticoagulants oraux, une surveillance accrue du taux de prothrombine, exprimé par l'INR, s'impose (cf. Interactions).

Fonction rénale :

Lipanthyl Micronised est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (voir rubrique 4.3). Lipanthyl Micronised 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 m² (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 :

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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par gélule, 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).

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 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

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 Lipanthyl Micronised 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, Lipanthyl Micronised 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, Lipanthyl Micronised 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 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) avec des fréquences mentionnées ci-dessous :

MedDRA - classes de systèmes d'organes	Fréquent (≥ 1/100, < 1/10)	Peu fréquent (≥ 1/1000, < 1/100)	Rare (≥ 1/10000, < 1/1000)	Très rare (< 1/10000) y inclus des cas isolés
Affections hématologiques et du système lymphatique			diminution de l'hémoglobine et du nombre de leucocytes	
Affections du système immunitaire			hypersensibilité	
Affections du système nerveux		Maux de tête		
Affections vasculaires		thrombo-embolie (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde)**		
Affections gastro-intestinales :	Signes et symptômes gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhées et flatulence)	pancréatite*		
Affections hépatobiliaires	augmentation des transaminases (voir rubrique 4.4)	lithiase biliaire (voir rubrique 4.4)	hépatite	
Affections de la peau et du tissu sous-		hypersensibilité cutanée (ex. rash,	alopécie réactions de	

cutané		prurit, urticaire)	photosensibilité	
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Troubles musculaires (par ex. myalgie, myosite, spasmes musculaires et faiblesses musculaires)		
Affection des organes de reproduction et du sein		Dysfonctionnement sexuel		
Etudes	Taux sanguin augmenté de homocystéine***	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 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.

En plus de ces effets rapportés durant des études cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément durant l'utilisation post marketing de fénofibrate. Une fréquence réelle ne peut pas être estimée sur base des données disponibles et est dès lors classée comme « non connue ».

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Pneumopathies interstitielles.

Affections musculo-squelettiques, troubles du tissu conjonctif et troubles osseux :

Rhabdomyolyse.

Affections hépatobiliaires : jaunisse, complications de cholélithiase (par ex cholécystite, cholangite, colique biliaire, etc.).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : réactions cutanées sévères (par ex. érythème multiforme, syndrome Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).

Troubles généraux et anomalies au site d'administration: Fatigue

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

e-mail : 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

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

Produit hypolipidémiant / Hypocholestérolémiant et hypotriglycéridémiant / Fibrates - Code ATC : C10 AB 05

LIPANTHYL 67 / 200 Micronised (gélules dosées à 67 / 200 mg) est un hypolipidémiant contenant du fénofibrate, précurseur biologique de l'acide fénofibrique. Il diminue à la fois les taux sériques de cholestérol et des triglycérides; il permet aussi d'augmenter les taux sériques du HDL-cholestérol.

- 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). Elle améliore la répartition du cholestérol plasmatique en réduisant le 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 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 (≤ 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 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'événements 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 LIPANTHYL 67 Micronised est une forme de Lipanthyl dosée à 67 mg de fénofibrate à haute biodisponibilité équivalente à 1 gélule fénofibrate 100 mg standard.

La gélule LIPANTHYL 200 Micronised est une forme de Lipanthyl 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 glucuronoconjugué.

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 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 du foie, du pancréas et des cellules Leydig ont été observées à des dosages élevés et elles ont été attribuées à une prolifération des peroxysomes.

Ces changements sont spécifiques aux petits rongeurs et n'ont pas été observés 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

Lipanthyl 67 Micronised

Excipients :

Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon prégélatinisé, laurylsulfate de sodium, crospovidone.

Enveloppe de la gélule :

Gélatine, dioxyde de titane (E171), jaune de quinoléine (E104), érythrosine (E127).

Lipanthyl 200 Micronised

Excipients :

Lactose monohydraté, stéarate de magnésium, amidon prégélatinisé, laurylsulfate de sodium, crospovidone.

Enveloppe de la gélule :

Gélatine, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer rouge (E172), oxyde de fer jaune (E172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Lipanthyl 67 Micronised

3 ans

Lipanthyl 200 Micronised

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver dans l'emballage d'origine à une température ne dépassant pas 30°C.

Il y a lieu de se référer à la date de péremption figurant sur l'emballage en regard du sigle "EXP", les premiers chiffres représentant le mois (dernier jour), les derniers chiffres, l'année en cours de laquelle le produit est périmé.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Lipanthyl 67 Micronised

30 gélules sous plaquette Alu/PVC.

Boîtes de 30 gélules (1 plaquette) et de 90 gélules (3 plaquettes).

Lipanthyl 200 Micronised

15 gélules sous plaquette Alu/PVC.

Boîtes de 30 gélules (2 plaquettes) et de 90 gélules (6 plaquettes).

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 MARCHÉ

Viatis Healthcare
Terhulpsessesteenweg 6A
B-1560 Hoeilaart

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

BE:

Lipanthyl 67 Micronised : BE198256

Lipanthyl 200 Micronised : BE157972

LU:

Lipanthyl 67 Micronised : 2011010944

- 0270619 : 1*30 gélules

- 0270622 : 1*90 gélules

Lipanthyl 200 Micronised : 2011010945

- 0192994 : 1*30 gélules

- 0283939 : 1*90 gélules

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

Date de première autorisation :

LIPANTHYL 200 Micronised: 06-03-1992

LIPANTHYL 67 Micronised: 17-12-1998

Date de dernier renouvellement: 30-05-2005

10. DATE DE DERNIERE MISE A JOUR / APPROBATION DE LA NOTICE

01/2023

Date d'approbation: 03/2023