

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Eulitop 400 mg comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé à libération prolongée contient 400 mg de bézafibrate.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés à libération prolongée.

Comprimés blancs cylindriques à libération prolongée (portant l'inscription « D9 » sur une face).

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Eulitop est indiqué en complément d'un régime et d'autres prises en charge non pharmacologiques (p. ex. exercice physique, perte de poids) pour :

- Le traitement de l'hypertriglycéridémie, accompagnée ou non d'un taux bas de cholestérol HDL.
- L'hyperlipidémie mixte, lorsqu'une statine est contre-indiquée ou n'est pas tolérée.

4.2 Posologie et mode d'administration

La posologie recommandée chez l'adulte est de 1 comprimé par jour, à prendre au cours d'un repas.

Les comprimés d'Eulitop ne peuvent pas être utilisés en cas d'hypoalbuminémie et d'insuffisance rénale (voir rubrique 4.3. « Contre-indications » et rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi ») Utiliser les comprimés de bézafibrate à 200 mg pour adapter la posologie en fonction de la créatinine sérique et/ou de la clairance de la créatinine. Ne pas administrer le bézafibrate aux patients dialysés.

Compte tenu des données limitées disponibles chez les patients pédiatriques, l'utilisation d'Eulitop est déconseillée dans cette population.

Instructions posologiques spéciales

Chez les patients ayant des antécédents de sensibilité gastrique, la posologie peut être progressivement augmentée jusqu'à atteindre la dose d'entretien. Chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale, la posologie doit être adaptée en fonction de la créatinine sérique ou de la clairance de la créatinine.

Compte tenu de la nécessité de réduire la posologie en cas de diminution de la fonction rénale (créatinine sérique > 1,5 mg/100 ml ou > 135 µmol/l ou clairance de la créatinine < 60 ml/min), les

comprimés de bézafibrate à libération prolongée doivent être remplacés par des comprimés de bézafibrate à 200 mg, et la posologie doit être adaptée en conséquence.

Créatinine sérique	Clairance de la créatinine	
Jusqu'à 1,5 mg/100 ml ou 135 µmol/l	Plus de 60 ml/min	1 comprimé à libération prolongée par jour
1,6 - 2,5 mg/100 ml ou 136 - 225 µmol/l	60 à 40 ml/min	Contre-indiqué
2,6 - 6 mg/100 ml ou 226 - 530 µmol/l	40 à 15 ml/min	Contre-indiqué
Plus de 6 mg/100 ml ou 530 µmol/l	Moins de 15 ml/min	Contre-indiqué

Il faut tenir compte du fait que la clairance de la créatinine est un paramètre plus fiable que la créatinine sérique (surtout chez les personnes âgées). La clairance de la créatinine peut être estimée au moyen de la formule de Cockcroft et Gault. Cette formule ne peut être utilisée que chez les adultes :

$$\text{Hommes : } \text{ClCr} = \frac{(140 - \text{âge [ans]}) \times \text{poids (kg)}}{72 \times \text{CCr (mg/dl)}} \text{ (ml/min)}$$

ClCr = clairance de la créatinine
CCr = créatinine sérique

Chez les femmes, le résultat de cette équation doit être multiplié par 0,85.

Chez les patients dialysés, l'utilisation du bézafibrate est contre-indiquée. La posologie du bézafibrate doit être soigneusement adaptée sur la base de la fonction rénale et d'une évaluation détaillée du rapport bénéfice-risque. Pour éviter tout surdosage (et donc pour éviter la survenue d'une rhabdomyolyse, p. ex.), il est conseillé de mesurer régulièrement les taux plasmatiques de bézafibrate.

Les patients âgés présentent une diminution physiologique de la fonction rénale avec l'âge. La posologie du bézafibrate doit être adaptée en fonction de la créatinine sérique et de la clairance de la créatinine, comme indiqué dans le tableau ci-dessus. Les comprimés de bézafibrate à libération prolongée ne peuvent pas être utilisés chez les patients âgés, car la clairance de la créatinine est habituellement inférieure à 60 ml/min après l'âge de 70 ans.

4.3 Contre-indications

Le bézafibrate ne doit pas être utilisé en cas de :

- affection hépatique (à l'exception de la stéatose hépatique, souvent observée en cas d'hypertriglycéridémie).
- affections biliaires, s'accompagnant ou non d'une lithiase biliaire (car une atteinte hépatique éventuelle ne peut être exclue).
- Comprimés de bézafibrate à libération prolongée (400 mg) : patients atteints d'insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine > 1,5 mg/100 ml ou > 135 µmol/l ou clairance de la créatinine < 60 ml/min et patients dialysés).
- Traitement combiné par le bézafibrate et un inhibiteur de la HMG-coA-réductase chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie, comme une diminution de la fonction rénale, une infection sévère, un traumatisme, une chirurgie, des anomalies hormonales ou des troubles de

l'équilibre électrolytique.

- Hypersensibilité à la substance active (bézafibrate), à l'un des excipients mentionnés ou aux autres bézafibrates.
- Réactions photoallergiques ou phototoxiques connues aux fibrates.
- Pendant la grossesse et la période d'allaitement (voir rubrique 4.6 « Fécondité, grossesse et allaitement »).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il est extrêmement important de respecter le régime prescrit ainsi que les autres mesures visant à atténuer les troubles lipidiques, telles que l'exercice physique, la perte de poids et la prise en charge appropriée des autres troubles métaboliques (notamment le diabète et la goutte).

- La réponse du patient au traitement doit être contrôlée à intervalles réguliers ; si aucune réponse suffisante n'est obtenue après 3 à 4 mois, le traitement doit être arrêté.
- L'évaluation des indications pour l'utilisation du bézafibrate chez l'enfant doit être particulièrement soignée. Une recommandation posologique précise ne peut pas être donnée pour les enfants.
- Étant donné que les œstrogènes peuvent augmenter les taux sériques de lipides, la décision de prescrire du bézafibrate à des patientes sous œstrogènes ou sous contraceptifs à base d'œstrogènes doit être soigneusement pesée, au cas par cas.
- Chez les patients souffrant d'hypoalbuminémie, p. ex. en cas de syndrome néphrotique et chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale, les comprimés de bézafibrate à libération prolongée (Eulitop 400 mg comprimés à libération prolongée) doivent être remplacés par des comprimés de bézafibrate plus faiblement dosés (Cedur 200 mg comprimés pelliculés) et la fonction rénale doit être régulièrement contrôlée. Chez les patients qui présentent une insuffisance rénale préexistante, il existe un risque de survenue d'une insuffisance rénale aiguë si les recommandations posologiques basées sur la créatinine sérique ou la clairance de la créatinine ne sont pas rigoureusement respectées.
- Une faiblesse musculaire, des douleurs musculaires et des crampes musculaires peuvent survenir, souvent accompagnées d'une forte augmentation de la créatine kinase (CK). Dans quelques cas isolés, une atteinte musculaire sévère (rhabdomyolyse) a été observée. Ce syndrome était généralement induit par un surdosage de bézafibrate ou par un usage inapproprié des comprimés de bézafibrate à libération prolongée, le plus souvent chez des patients présentant une diminution de la fonction rénale.
- Compte tenu du risque de rhabdomyolyse, le bézafibrate ne sera administré qu'exceptionnellement en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA-réductase, et uniquement en cas d'indication stricte. Les patients qui suivent ce traitement combiné doivent recevoir une information détaillée sur les symptômes de myopathie et faire l'objet d'une surveillance étroite. Dès les premiers signes de myopathie, le traitement combiné doit être arrêté immédiatement.
- Le bézafibrate modifie la composition de la bile. Des cas isolés de calculs biliaires ont été signalés. On ne sait pas avec certitude si l'incidence de calculs biliaires augmente avec l'utilisation prolongée du bézafibrate, comme cela a été observé pour d'autres médicaments dotés d'un mécanisme d'action similaire. De même, on ignore si les calculs biliaires préexistants voient leur taille augmenter pendant le traitement par bézafibrate.
- Étant donné que l'on ne peut exclure la survenue d'une lithiase biliaire (un effet indésirable éventuel d'un traitement par bézafibrate), des procédures diagnostiques appropriées doivent être mises en place en cas d'apparition de symptômes de lithiase biliaire (voir rubrique 4.8 « Effets indésirables »).
- Si le bézafibrate est administré en association avec des résines échangeuses d'anions (comme la colestyramine), les deux médicaments doivent être pris à au moins 2 heures d'intervalle.

Eulitop 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.

Eulitop contient du sodium

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

Si le bézafibrate est utilisé avec d'autres médicaments ou substances, il faut prendre en compte les interactions suivantes :

- Le bézafibrate peut renforcer l'effet des anticoagulants coumariniques. Dès lors, la posologie de l'anticoagulant doit être réduite de 30 à 50% lors de l'instauration du traitement par bézafibrate, puis doit être adaptée en fonction des paramètres de coagulation.
- Le bézafibrate peut renforcer l'effet des dérivés de la sulfonylurée et de l'insuline. Ce phénomène pourrait être imputable à une meilleure consommation de glucose, combinée à une diminution simultanée des besoins en insuline.
- Dans des cas isolés, une baisse importante mais réversible de la fonction rénale (s'accompagnant d'une augmentation correspondante de la créatininémie) a été rapportée chez des patients ayant subi une transplantation d'organe et ayant reçu des immunosuppresseurs en association avec du bézafibrate. La fonction rénale doit donc être rigoureusement surveillée chez ces patients ; en cas de modification significative des paramètres de laboratoire, le traitement par bézafibrate sera interrompu si nécessaire.
- Si le bézafibrate est utilisé en association avec des résines échangeuses d'anions (comme la colestyramine), les deux médicaments doivent être pris à au moins 2 heures d'intervalle, faute de quoi l'absorption du bézafibrate pourrait être réduite.
- Le maléate de perhexiline et les IMAO (à potentiel hépatotoxique) ne peuvent pas être administrés simultanément avec le bézafibrate.
- L'interaction entre les inhibiteurs de la HMG-coA-réductase (statines) et les fibrates peut être de nature et d'intensité variables selon l'association des médicaments administrés. Dans certains cas, la présence d'une interaction pharmacodynamique entre ces deux classes de médicaments peut éventuellement aussi contribuer à une augmentation du risque de myopathie.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Compte tenu de l'absence d'expérience clinique suffisante, le bézafibrate est contre-indiqué pendant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »).

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

Sans objet.

4.8 Effets indésirables

Le profil de sécurité général du bézafibrate se fonde d'une part sur les données cliniques émanant de l'ex-compagnie Boehringer Mannheim, et d'autre part sur l'expérience acquise après la mise sur le marché.

Au total, 3 581 patients ont été inclus dans 48 études cliniques. Les effets indésirables observés dans le cadre du développement clinique et de l'utilisation ultérieure en pratique clinique consistaient

essentiellement en des symptômes gastro-intestinaux, généralement de nature transitoire et nécessitant rarement l'arrêt du médicament. La plupart des cas de myopathie (rhabdomyolyse) ont été observés lorsque la posologie n'avait pas été réduite chez les patients présentant une diminution de la fonction rénale. Aucun de ces effets indésirables n'a influencé la sécurité à long terme, car ils sont habituellement apparus au cours des premiers mois du traitement, étaient de nature transitoire et ou disparaissaient à l'arrêt du traitement.

La fréquence des effets indésirables selon les classes de systèmes d'organes de la terminologie MedDRA est présentée dans le tableau ci-dessous. Les fréquences sont définies comme suit : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), très rare ($< 1/10\ 000$).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rares : pancytopénie, thrombopénie.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité, notamment réactions anaphylactiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition :

Fréquent : diminution de l'appétit.

Affections du système nerveux :

Peu fréquents : étourdissement, céphalées.

Rares : neuropathie périphérique, paresthésie

Affections gastro-intestinales :

Fréquent : troubles gastro-intestinaux.

Peu fréquents : ballonnement abdominal, douleurs abdominales, constipation, diarrhée, dyspepsie, nausées.

Rare : pancréatite

Affections hépatobiliaires :

Peu fréquent : cholestase.

Très rare : lithiase biliaire (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané :

Peu fréquents : prurit, urticaire, réaction de photosensibilisation, alopécie, éruption cutanée.

Très rares : purpura thrombocytopénique, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.

Affections musculo-squelettiques et systémiques :

Peu fréquents : faiblesse musculaire, douleurs musculaires, crampes musculaires.

Très rare : rhabdomyolyse.

Affections du rein et des voies urinaires :

Peu fréquent : insuffisance rénale aiguë.

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent : troubles de l'érection (sans autre précision).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales :

Très rare : pneumonie interstitielle.

Affections psychiatriques :

Rares : dépression, insomnie.

Investigations :

Peu fréquent : Augmentation des taux sanguins de créatinine phosphokinase, augmentation des taux sanguins de créatinine, augmentation des taux sanguins de phosphatase alcaline.

Très rare : Diminution des taux d'hémoglobine, augmentation du nombre de plaquettes sanguines, diminution du nombre de globules blancs, augmentation des taux de gamma-glutamyl transférase, augmentation des taux de transaminases.

Anomalies biologiques :

Les anomalies biologiques suivantes ont été observées pendant les études cliniques et ont également été rapportées après la commercialisation du médicament :

Peu fréquent : augmentation des taux sanguins de créatinine phosphokinase, augmentation du nombre de plaquettes sanguines, diminution des taux d'hémoglobine, diminution de l'hématocrite, diminution du nombre de globules blancs, augmentation des taux de transaminases. Diminution des taux de phosphatase alcaline. Diminution des taux de gamma-glutamyl transférase et la comparaison des taux de phosphatase alcaline pourrait constituer un indicateur de l'observance du traitement par le patient.

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 le système national de déclaration :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

Division Vigilance

EUROSTATION II

Place Victor Horta, 40/40

B-1060 Bruxelles

Site internet : www.afmps.be

e-mail : adversedrugreactions@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

La symptomatologie d'un surdosage éventuel n'est pas connue. Il n'existe aucun antidote spécifique. En cas de surdosage, le traitement sera donc symptomatique.

En cas de rhabdomyolyse (souvent observée chez les patients insuffisants rénaux), le traitement par bézafibrate sera immédiatement arrêté et la fonction rénale sera étroitement surveillée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hypolipédiant/fibrate.

Code ATC : C10A B02

Le bézafibrate diminue le taux sanguins de lipides (triglycérides et cholestérol). Le traitement par bézafibrate abaisse les taux élevés de cholestérol VLDL et de LDL et augmente les taux de cholestérol HDL. Le bézafibrate accroît l'activité des triglycéride-lipases (lipoprotéine lipase et lipoprotéine lipase

hépatique), qui interviennent dans le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides. Lors de la dégradation intensive de ces lipoprotéines riches en triglycérides (chylomicrons, VLDL), les précurseurs du cholestérol HDL sont formés, ce qui explique l'augmentation du HDL. Le bézafibrate réduit en outre la biosynthèse du cholestérol, ce qui favorise le métabolisme des lipoprotéines régi par les récepteurs LDL.

Outre la lipidémie, le tabagisme et l'hypertension, un taux élevé de fibrinogène constitue un facteur de risque majeur de développement de plaques d'athérome. Le fibrinogène influence de manière déterminante la viscosité et donc également la circulation sanguine, et s'avère également jouer un rôle important dans le développement et la lyse des thrombus.

Le bézafibrate exerce un effet sur les facteurs thrombogènes. Il peut réduire de façon significative des taux plasmatiques élevés de fibrinogène, ce qui peut notamment entraîner une diminution de la viscosité sanguine et plasmatique. Une inhibition de l'agrégation plaquettaire a également été observée.

Par ailleurs, une réduction de la glycémie, sous l'effet d'une amélioration de la tolérance au glucose, a été rapportée chez des patients diabétiques. Chez ces patients, le bézafibrate a réduit les taux à jeun et postprandiaux d'acides gras libres.

Des données probantes indiquent que le traitement par des fibrates permet de réduire l'incidence des maladies coronariennes, mais il n'a pas été prouvé qu'il permette de réduire la mortalité globale dans la prévention primaire ou secondaire des maladies cardiovasculaires.

Efficacité / études cliniques :

Pas des données disponibles

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption :

Le bézafibrate est rapidement et quasi entièrement absorbé après la prise du comprimé pelliculé standard (connu sous le nom de Cedur et contenant 200 mg de bézafibrate). Une concentration plasmatique maximale d'environ 8 mg/l est atteinte 1 à 2 heures après l'administration d'une dose unique de 200 mg à des volontaires en bonne santé. Dans le cas des comprimés de bézafibrate de 400 mg à libération prolongée (connus sous le nom d'Eulitop et contenant 400 mg de bézafibrate), une concentration maximale d'environ 6 mg/l est atteinte au bout de 3 à 4 heures.

Par rapport à la forme standard, la biodisponibilité relative des comprimés de bézafibrate à libération prolongée est d'environ 70%.

Distribution :

Dans le sérum humain, la liaison du bézafibrate aux protéines est de 94 à 96% et le volume de distribution apparent est d'environ 17 l.

Biotransformation :

Cinquante pour cent de la dose de bézafibrate administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines et 20% est excrétée sous forme de glucuroconjugués.

Élimination :

L'élimination est rapide et s'effectue quasi exclusivement par voie rénale. Nonante-cinq pour cent de l'activité du médicament marqué au ¹⁴C se retrouve dans l'urine et 3% dans les fèces dans un délai de 48 heures. Cinquante pour cent de la dose de bézafibrate administrée est excrétée sous forme inchangée dans les urines et 20% est excrétée sous forme de glucuroconjugués. La clairance rénale est de 3,4 à 6,0 l/heure.

La demi-vie d'élimination du bézafibrate est de 1 à 2 heures. La demi-vie apparente des comprimés de bézafibrate à libération prolongée est d'environ 2 à 4 heures.

Pharmacocinétique chez les populations particulières :

Les études pharmacocinétiques menées chez les patients âgés indiquent que l'élimination peut être retardée en cas de diminution de la fonction hépatique. La maladie hépatique (à l'exception de la stéatose hépatique) est une contre-indication à l'utilisation du bézafibrate (voir rubrique 4.3 « Contre-indications »).

Les patients âgés présentent une diminution physiologique de la fonction rénale avec l'âge.

La posologie du bézafibrate doit être adaptée en fonction de la créatinine sérique et de la clairance de la créatinine, comme indiqué dans le tableau ci-dessus. Les comprimés de bézafibrate à libération prolongée ne peuvent pas être utilisés chez les patients âgés, car la clairance de la créatinine est normalement inférieure à 60 ml/min après l'âge de 70 ans.

L'élimination du bézafibrate est réduite chez les patients qui présentent une diminution de la fonction rénale ; la posologie doit donc être adaptée chez ces patients, afin de prévenir toute accumulation du médicament et l'apparition d'effets toxiques. Il n'est pas surprenant qu'il existe une corrélation entre la clairance de la créatinine et la demi-vie d'élimination du bézafibrate : la demi-vie d'élimination augmente à mesure que la clairance de la créatinine diminue.

Compte tenu de sa liaison élevée aux protéines, le bézafibrate ne peut pas être éliminé par dialyse (membrane en cuprophane). L'utilisation du bézafibrate est contre-indiquée chez les patients dialysés.

5.3 Données de sécurité préclinique**Toxicité aiguë**

Rats femelles	DL50	442 mg/kg i.p.
		2 163 mg/kg p.o.
Rats mâles	DL50	515 mg/kg i.p.
		2 486 mg/kg p.o.
Souris femelles	DL50	545 mg/kg i.p.
		2 285 mg/kg p.o.
Souris mâles	DL50	534 mg/kg i.p.
		2 136 mg/kg p.o.

Toxicité subchronique et chronique*Toxicité à 3 mois*

Les rats ont reçu la substance par voie alimentaire à des concentrations de 0,2, 0,5 et 1,5%. La dose la plus élevée (posologie moyenne de la substance : 1 016 - 1 041 mg/kg/jour) s'est avérée toxique.

Les animaux ont toléré la posologie médiane (posologie moyenne de la substance 340 - 357 mg/kg/jour). La posologie la plus faible (posologie moyenne de la substance 135 - 145 mg/kg/jour) n'a provoqué aucun signe de toxicité (NOEL).

Une posologie quotidienne de 40 mg/kg s'est avérée toxique chez le chien (beagle). Les transaminases ont augmenté avec cette posologie, et un seul animal est décédé. Lors de l'administration d'une posologie de 20 mg/kg/jour, des modifications ont été observées (élévation des SGPT, dégénérescence des cellules hépatiques), mais ces anomalies ont disparu au cours de la période de suivi sans administration de substance.

Chez le singe rhésus, la posologie quotidienne de 500 mg/kg a provoqué des réactions toxiques (légère diminution du nombre d'érythrocytes, diminution des phosphatases alcalines, augmentation du taux d'azote uréique du sang (BUN)).

Toxicité à 6 mois

La substance a été administré à des singes rhésus pendant 6 mois à une posologie allant jusqu'à 350 mg/kg/jour. Cette posologie a encore été tolérée. La posologie de 170 mg/kg/jour a été tolérée sans apparition de réactions toxiques.

Toxicité à 12 mois

Des singes rhésus ont reçu des doses allant jusqu'à 500 mg/kg/jour pendant 12 mois. La posologie élevée de 500 mg/kg était toxique (augmentation de la mortalité, baisse du poids corporel, modification des paramètres cliniques, chimiques et hématologiques). Des posologies allant jusqu'à 250 mg/kg/jour ont été tolérées.

Toxicité à 18 mois

Des rats albinos en croissance ont reçu du bézafibrate pendant 18 mois par voie alimentaire à une posologie de 1 500, 3 500 et 7 000 ppm. À la posologie la plus élevée, la prise quotidienne moyenne s'élevait à 394 mg/kg/jour. Une augmentation des enzymes et des substrats sériques a été observée, tout comme une augmentation du poids relatif des organes, en particulier du foie. Ces observations peuvent être imputables à la prolifération des peroxyosomes. Les mâles ont réagi avec une plus grande sensibilité que les femelles. Au cours de la phase de suivi sans substance, les réactions observées lors de la phase d'administration de substance se sont avérées réversibles. Chez un seul animal inclus dans le groupe à la posologie la plus élevée, un hépatome a été relevé.

Autres investigations chez le rat

Lors d'études complémentaires menées chez le rat, des modifications hépatiques (prolifération de peroxyosomes, hépatomégalie, tumeurs) ont été observées avec la posologie élevée. Ces observations sont toutefois spécifiques aux petits rongeurs et n'ont pas été relevées chez les autres espèces (chiens, singes).

Des études comparatives chez le rat ont montré que les modifications macroscopiques du foie observées lors de l'administration de seulement 3,5 fois la dose efficace de clofibrate surviennent également avec le bézafibrate, mais uniquement lorsqu'une posologie 24 fois supérieure à la dose efficace est administrée.

Ces modifications, qui ont été observées chez le rat, ne sont pas pertinentes pour l'utilisation thérapeutique chez l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé : Lactose monohydrate, polyvidone K25, laurylsulfate sodique, hypromellose 100 mPas, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Enrobage du comprimé : Hypromellose 3 mPas, polyméthacrylate dispersible 800.000, lactose monohydrate, macrogol 10.000, talc, dioxyde de titane (E171), polysorbate 80, citrate de sodium.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

5 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Conserver à température ambiante (15 – 25°).

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Eulitop est disponible en boîtes de 30 comprimés comprenant 3 plaquettes (PVC) de 10 comprimés.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE167517

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

A. Date de première autorisation : 13/12/1994

B. Date de dernier renouvellement : validité illimité

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

Date de mise à jour du texte : 12/2020.

Date d'approbation du texte : 01/2021.