ANSM - Mis à jour le : 19/12/2019

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FENOFIBRATE BIOGARAN 145 mg, comprimé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fénofibrate (nanoparticules)..... 145 mg

Pour un comprimé.

Excipient à effet notoire : Ce médicament contient 444,1 mg de lactose et moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

FENOFIBRATE BIOGARAN 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

Le régime alimentaire initié avant la mise en route du traitement doit être poursuivi.

La réponse au traitement doit être surveillée par détermination des taux sériques de lipides.

Si après plusieurs mois (par exemple 3 mois) de traitement les taux sériques de lipides n'ont pas suffisamment diminué, des mesures thérapeutiques complémentaires ou différentes doivent être envisagées.

Posologie

Chez l'adulte

La dose recommandée est d'un comprimé dosé à 145 mg de fénofibrate par jour.

Les patients recevant une gélule de 200 mg de fénofibrate micronisé ou un comprimé de fénofibrate dosé à 160 mg peuvent changer pour un comprimé de FENOFIBRATE BIOGARAN 145 mg sans ajustement posologique.

Populations particulières :

Sujets âgés (65 ans ou plus)

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 à des valeurs inférieures à 30 ml/min/1,73 m², le traitement par fénofibrate doit être arrêté.

Insuffisance hépatique

En raison du manque de données, l'utilisation de FENOFIBRATE BIOGARAN n'est pas recommandée chez le patient insuffisant hépatique.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité du fénofibrate chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, l'utilisation du fénofibrate n'est pas recommandée chez l'enfant et l'adolescent de moins de 18 ans.

Mode d'administration

FENOFIBRATE BIOGARAN peut être pris à n'importe quel moment de la journée, avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2). Le comprimé est à avaler entier avec un verre d'eau.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1 ;
- insuffisance hépatique (y compris la cirrhose biliaire et les anomalies persistantes et inexpliquées de la fonction hépatique) ;
- affection connue de la vésicule biliaire ;
- 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 ;

- réaction connue de photoallergie ou de phototoxicité durant un traitement par les fibrates ou le kétoprofène.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Causes secondaires d'hyperlipidémie

Avant d'envisager un traitement par fénofibrate, les causes secondaires d'hypercholestérolémie, telles que le diabète de type 2 non équilibré, l'hypothyroïdie, le syndrome néphrotique, la dysprotéinémie, la cholestase hépatique, ou l'alcoolisme, doivent être traités de manière adéquate.

Une hypercholestérolémie secondaire à un traitement pharmacologique peut être rencontrée lors de la prise de diurétiques, de bêta-bloquants, d'œstrogènes, de progestatifs, de contraceptifs oraux œstroprogestatifs, d'agents immunosuppresseurs, ou d'inhibiteurs de protéase. Dans ces cas, il convient de s'assurer si l'hyperlipidémie est de nature primaire ou secondaire (augmentation possible des taux de lipides provoquée par l'administration de ces médicaments).

Fonction hépatique

Comme avec d'autres hypolipidémiants, une élévation des transaminases a été observée chez certains patients. 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 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'aspartate-aminotransférase (ASAT) et de l'alanine-aminotransférase (ALAT) au-delà de 3 fois la limite supérieure de la normale. Lorsque des symptômes indicatifs d'une hépatite apparaissent (par exemple ictère, prurit), et que ce diagnostic a été confirmé par des tests de laboratoire, le traitement par le fénofibrate doit être arrêté.

Pancréas

Une pancréatite a été rapportée chez des patients recevant du fénofibrate (voir rubriques 4.3 et 4.8). Ceci pourrait être lié à un manque d'efficacité chez les patients ayant une hypertriglycéridémie sévère, ou à un effet direct du médicament, ou encore à un phénomène secondaire à la formation de lithiases ou de boues biliaires obstruant le canal cholédoque.

Muscle

Une toxicité musculaire, incluant de très rares cas de rhabdomyolyse, avec ou sans atteinte 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 pré?existante.

Les patients à risque de myopathie et/ou de rhabdomyolyse, y compris ceux âgés de plus de 70 ans, ou présentant des antécédents personnels ou familiaux d'atteintes musculaires héréditaires, ou 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, la balance bénéfice?risque d'un traitement par le fénofibrate doit être soigneusement évaluée.

La toxicité musculaire devrait être suspectée chez les patients présentant une myalgie diffuse, une myosite, des 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 si le médicament est administré avec un autre fibrate ou un inhibiteur de l'HMG?CoA réductase, en particulier en cas de 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 de maladie musculaire et réalisée sous surveillance étroite de signes de toxicité musculaire.

Fonction rénale

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

FENOFIBRATE BIOGARAN 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

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.

Sodium :

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire 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 majorer le risque de saignements. Il est recommandé de réduire d'un tiers la posologie des anticoagulants au début du traitement et si nécessaire de réajuster progressivement la dose en fonction de l'INR (International Normalised Ratio).

+ 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 par fénofibrate arrêté en cas de perturbations importantes 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 en association 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

Des cas de réduction paradoxale et réversible de HDL-cholestérol ont été rapportés en cas d'administration concomitante de fénofibrate et de glitazones. Par conséquent, il est recommandé de surveiller les taux de HDL?cholestérol si ces deux médicaments sont associés, et d'arrêter un des deux traitements si le taux de HDL-cholestérol est trop bas.

+ Enzymes cytochrome P450

Des études *in vitro* sur les microsomes de foie humain montrent que le fénofibrate et l'acide fénofibrique ne sont pas des inhibiteurs des isoformes CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 ou CYP1A2 du cytochrome (CYP) P450 ; par contre, ce sont de faibles inhibiteurs du CYP2C19 et du CYP2A6 et des inhibiteurs faibles à modérés du CYP2C9, à des concentrations thérapeutiques.

Les patients auxquels sont co?administrés du fénofibrate et des médicaments ayant une marge thérapeutique étroite métabolisés par le CYP2C19, CYP2A6, et surtout par le CYP2C9 doivent être soigneusement surveillés et, si nécessaire, il est recommandé d'adapter la posologie de ces médicaments.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Aucune donnée n'est disponible 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 correspondant à celles de la toxicité maternelle (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel chez l'homme reste inconnu. De ce fait, FENOFIBRATE BIOGARAN ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.

Allaitement

On ne sait pas si le fénofibrate et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Le risque pour les nouveau-nés/nourrissons allaités ne peut pas être exclu. Par conséquent, le fénofibrate ne doit 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 FENOFIBRATE BIOGARAN.

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

Le fénofibrate n'a aucun effet ou 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 le traitement par fénofibrate sont des troubles digestifs, gastriques et intestinaux.

Les effets indésirables suivants ont été observés durant les études cliniques contrôlées contre placebo (n = 2344) et les études post?commercialisation[a] selon les fréquences indiquées ci-après :

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent > 1/100, 1/10	Peu fréquent > 1/1 000, 1/100	Rare > 1/10 000, 1/1 000	Très rare 1/10 000 y compris cas isolés	Fréquence indéterminée[a] (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections hématologiques et du système lymphatique			Hémoglobine diminuée, Leucocytes diminués		
Affections du système immunitaire			Hypersensibilité		
Affections du système nerveux		Céphalées			
Affections vasculaires		Thrombo?embolie (embolie pulmonaire, thrombose veineuse profonde)*			
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales					Pneumopathie interstitielle[a]
Affections gastro? intestinales	Signes et symptômes gastro? intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée et flatulences)	Pancréatites*			
Affections hépatobiliaires	Transaminases augmentées (voir rubrique 4.4)	Lithiase biliaire (voir rubrique 4.4)	Hépatites		Ictère, complications de la lithiase biliaire[a] (cholécystite, cholangite, colique biliaire)
Affections de la peau et du tissus sous?cutané		Hypersensibilité cutanée (ex : rashs, prurit, urticaire)	Alopécie, réactions de photosensibilité		Réactions cutanées sévères [a] (e.x : érythème multiforme, syndrome Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique)
Affections musculo? squelettiques et systémiques		Troubles musculaires (ex. myalgie, myosite, crampes et faiblesses musculaires)			Rhabdomyolyse[a]

Classes de systèmes d'organes MedDRA	Fréquent > 1/100, 1/10	Peu fréquent > 1/1 000, 1/100	Rare > 1/10 000, 1/1 000	Très rare 1/10 000 y compris cas isolés	Fréquence indéterminée[a] (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)
Affections des organes de reproduction et du sein		Dysfonction sexuelle			
Troubles généraux et anomalies au site d'administration					Fatigue[a]
Investigations	Taux sanguins d'homo?cystéine augmentés**	Créatininémie augmentée	Urémie augmentée		

* On a observé dans l'étude FIELD, étude randomisée, contrôlée contre placebo, réalisée chez 9795 patients présentant un diabète de type 2, une augmentation statistiquement significative des cas de pancréatite chez des patients recevant le fénofibrate par rapport à ceux recevant le placebo (0,8 % versus 0,5 % ; p = 0,031). Dans cette même étude, il a été rapporté une augmentation statistiquement significative de l'incidence d'embolies pulmonaires (0,7 % dans le groupe placebo contre 1,1 % dans le groupe fénofibrate; p = 0,022), ainsi qu'une augmentation statistiquement non significative des thromboses veineuses profondes (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'évènements 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Seul des cas isolés de surdosage en fénofibrate ont été signalés. Dans la majorité des cas, aucun symptôme n'a été signalé.

Aucun antidote spécifique n'est connu. Si un surdosage est suspecté, un traitement symptomatique ainsi que des mesures thérapeutiques correctives devront être mis en place. Le fénofibrate n'est pas hémodialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hypolipidemiant/hypocholestérolémiant et hypotriglyceridemiant/fibrates, code ATC : C10AB05.

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

Par l'activation du PPAR ?, 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 CIII. L'activation du PPAR ? conduit également à une augmentation de la synthèse des apoprotéines AI et AII.

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 VLDL, le fénofibrate augmente la clairance des LDL et réduit le taux des LDL petites et denses. Les taux de LDL petites et denses sont fréquemment augmentés 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 55 % et le taux de HDL cholestérol augmente de 10 à 30 %.

Chez les patients hypercholestérolémiques pour lesquels les taux de LDL cholestérol ont diminué 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 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 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 de cholestérol extra vasculaires (xanthomes tendineux et tubéreux) peuvent régresser de manière importante ou même totalement disparaître lors d'un traitement par le fénofibrate.

Les patients présentant des taux de fibrinogène élevés et traités par 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 par fénofibrate.

L'effet uricosurique du fénofibrate entraînant une diminution moyenne de l'acide urique de l'ordre de 25 % devrait constituer un bénéfice supplémentaire 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

FENOFIBRATE BIOGARAN contient 145 mg de nanoparticules de fénofibrate.

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont obtenues 2 à 4 heures après l'administration orale.

Chez un même individu, ces concentrations sont stables en traitement continu.

Contrairement aux précédentes formulations de fénofibrate, la concentration plasmatique maximale et l'exposition totale de la forme nanoparticulaire est indépendante de la prise de nourriture. Par conséquent, FENOFIBRATE BIOGARAN, peut être pris sans tenir compte des repas.

En effet, une étude comparant l'administration de la nouvelle formulation du comprimé de FENOFIBRATE BIOGARAN à des volontaires sains (hommes et femmes), à jeun et 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 %).

Biotransformation et Elimination

Après administration orale, le fénofibrate est rapidement hydrolysé par les estérases en acide fénofibrique, le métabolite actif.

Il est impossible de détecter du fénofibrate inchangé dans le plasma. Le fénofibrate n'est pas un substrat du CYP 3A4. Le métabolisme microsomal hépatique n'est pas impliqué.

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 de son dérivé glucuroconjugué. Chez les patients âgés, la clairance plasmatique apparente totale 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 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 sur le fénofibrate se sont révélées négatives.

Chez le rat et la souris, des tumeurs hépatiques ont été observées à des doses élevées qui ont été attribuées à une prolifération des péroxysomes. Ces manifestations sont spécifiques des petits rongeurs et n'ont pas été observées chez d'autres espèces animales. Ceci est sans conséquence pour l'utilisation thérapeutique chez l'homme.

Des études chez la souris, le rat et le lapin n'ont mis en évidence 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 gestation et des difficultés durant la mise bas 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

Lactose anhydre, hypromellose, laurilsulfate de sodium, croscarmellose sodique, simeticone, stéarate de magnésium.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

10, 20, 28, 30, 50, 84, 90, 98, 100, 280 ou 300 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

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

BIOGARAN
15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE
92700 COLOMBES

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 392 670 3 6 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 392 672 6 5 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 392 673 2 6 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 392 674 9 4 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 392 675 5 5 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 392 676 1 6 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 392 677 8 4 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 574 717 5 0 : 98 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 574 718 1 1 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 574 719 8 9 : 280 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 574 720 6 1 : 300 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.