ANSM - Mis à jour le : 22/01/2019

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FENOFIBRATE TEVA 100 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fénofibrate ..... 100 mg

Pour une gélule.

Excipient à effet notoire : Lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Réservé à l'adulte.

FENOFIBRATE TEVA est indiqué en complément d'un régime alimentaire adapté et d'autres mesures non pharmacologiques (telles 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

Posologie

En association avec le régime, ce médicament constitue un traitement symptomatique à long terme dont l'efficacité doit être surveillée périodiquement.

Chez l'adulte

- En traitement d'attaque, 3 gélules par jour, une au cours des principaux repas.
Lorsque le taux de cholestérol, après régime, se situe au-dessus de 4 g/l, on peut commencer par 400 mg soit 4 gélules par jour.

- Maintenir la posologie de départ jusqu'à ce que le taux de cholestérol se normalise. Lorsque ce taux est stabilisé, on peut alors conseiller une posologie de 200 mg/j soit 2 gélules par jour, à condition de contrôler la cholestérolémie tous les 3 mois.
Revenir à une posologie de 3 gélules par jour en cas de nouvelle augmentation du taux de lipides.

Chez l'enfant

L'innocuité et l'efficacité du fénofibrate chez les enfants n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent l'utilisation du fénofibrate n'est pas recommandée chez les sujets de moins de 18 ans.

Patients âgés (65 ans et plus)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire. La dose habituelle est recommandée, sauf en cas de diminution de la fonction rénale avec un débit de filtration glomérulaire estimé 60 mL/min/1,73 m^2 (voir « Insuffisance rénale »).

Insuffisance rénale

Une diminution de la posologie est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale.

Le fénofibrate ne doit pas être utilisé en présence d'une insuffisance rénale sévère, définie comme un DFGe 30 mL/min/1,73 m2.

Si le DFGe est compris entre 30 et 59 mL/min/1,73 m2, la dose ne doit pas dépasser 100 mg de fénofibrate standard ou 67 mg de fénofibrate micronisé une fois par jour.

En cas de diminution persistante du DFGe pendant le suivi à une valeur 30 mL/min/1,73 m2, le traitement par le fénofibrate doit être arrêté.

Insuffisance hépatique

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

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être prescrit dans les situations suivantes :

- 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 de la fonction hépatique persistantes et inexpliquées),

- Affection connue de la vésicule biliaire,

- Insuffisance rénale sévère,

- Réactions connues de phototoxicité ou de photo-allergie pendant un traitement par le fénofibrate ou une substance de structure apparentée et en particulier, le kétoprofène.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Des atteintes musculaires, y compris d'exceptionnels cas de rhabdomyolyse, ont été rapportées avec les fibrates. Elles peuvent survenir avec une plus grande fréquence en cas d'hypoalbuminémie.

Une atteinte musculaire doit être évoquée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une sensibilité musculaire douloureuse et/ou une élévation importante de la CPK d'origine musculaire (taux supérieur à 5 fois la normale) : dans ces conditions, 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-CoA réductase (voir rubrique 4.5).

En raison de la présence de 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.

Précautions d'emploi

- Si après une période d'administration de quelques mois (3 à 6 mois), une réduction satisfaisante des concentrations sériques de lipides n'est pas obtenue, des moyens thérapeutiques complémentaires ou différents doivent être envisagés.

- Des augmentations des transaminases ont été observées de manière généralement transitoire chez certains malades. Dans l'état actuel des connaissances, elles paraissent justifier : un contrôle systématique des transaminases tous les 3 mois pendant les 12 premiers mois de traitement, un arrêt de traitement en cas d'augmentation des ASAT et des ALAT à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.

- Pancréatites : des pancréatites ont été rapportées chez des patients recevant du fénofibrate. 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.

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

- Une hypercholestérolémie secondaire à un traitement pharmacologique peut être rencontrée lors de la prise de diurétiques, de bêtabloquants, d'oestrogènes, de progestatifs, de contraceptifs oraux oestroprogestatifs, 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 rénale

Le fénofibrate est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale sévère (voir la rubrique « Contre-indications »).

Le fénofibrate doit être utilisé avec précaution chez les patients présentant une insuffisance rénale légère à modérée. La dose doit être ajustée chez les patients dont le débit de filtration glomérulaire estimé est compris entre 30 et 59 mL/min/1,73 m^2 (voir la rubrique « Posologie et

mode d’administration »).

Des élévations réversibles de la créatininémie ont été rapportées chez des patients recevant le fénofibrate en monothérapie ou en association avec des statines. Les élévations de la créatininémie étaient généralement stables dans le temps, sans signes d’augmentations continues lors d’un traitement au long cours et les taux avaient tendance à revenir aux valeurs initiales après l’arrêt du traitement.

Au cours des études cliniques, une augmentation de la créatinine supérieure à 30 µmol/L par rapport à la valeur initiale a été observée chez 10 % des patients traités par le fénofibrate et la simvastatine en association *versus* 4,4 % des patients traités par une statine en monothérapie ; 0,3 % des patients recevant l’association présentaient des augmentations cliniquement significatives de la créatinine à des valeurs > 200 µmol/L.

Le traitement doit être interrompu lorsque la valeur de la créatinine est supérieure de 50 % à la limite supérieure de la normale. Il est recommandé de mesurer la créatinine pendant les trois premiers mois suivant le début du traitement et régulièrement ensuite.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Associations contre-indiquées

Autres fibrates

Risque majoré d'effets indésirables à type de rhabdomyolyse et d'antagonisme pharmacodynamique entre les deux molécules.

Associations déconseillées

Ezétimibe

Risque de lithiase biliaire par augmentation de l’excrétion biliaire du cholestérol.

Inhibiteur de l’HMG-CoA réductase

Risque d'addition d'effets indésirables (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse. En outre, avec le gemfibrozil, diminution du métabolisme de la simvastatine et de la rosuvastatine, ce qui majore le risque musculaire, ainsi que la néphrotoxicité de la rosuvastatine.

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 coadministrés 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.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

Antivitamine K

Augmentation de l'effet de l'anticoagulant oral et du risque hémorragique (par déplacement de ses liaisons aux protéines plasmatiques). Contrôle plus fréquent du taux de prothrombine et surveillance de l'INR. Adaptation de la posologie de l'anticoagulant oral pendant le traitement par FENOFIBRATE TEVA 100 mg, gélule et 8 jours après son arrêt.

Ciclosporine

Risque d'augmentation de la néphrotoxicité de la ciclosporine. Surveillance clinique et biologique de la fonction rénale, pendant et après l'association.

Colchicine

Risque d'addition des effets indésirables neuromusculaires et augmentation de la toxicité de la colchicine avec risque de surdosage par inhibition de son élimination par la ciclosporine, notamment en cas d'insuffisance rénale préexistante.

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 donc inconnu.

De ce fait, FENOFIBRATE TEVA 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.

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

Le fénofibrate n'a pas d'influence 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 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 après la 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

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			
Affections gastrointestinales	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
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Hypersensibilité cutanée (ex : rash, prurit, urticaire)	Alopécie, réactions de photo-sensibilité

Affections musculosquelettiques et systémiques	Troubles musculaires (ex. myalgie, myosite, crampes et faiblesses musculaires)	
Affections des organes de reproduction et du sein	Dysfonction sexuelle	
Investigations	Créatininémie augmentée	Urémie augmentée

*On a observé dans l'étude Field, étude randomisée, contrôlée contre placebo, réalisée chez 9 795 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 % (48/4 900 patients) versus fénofibrate 1,4 % (67/4 895 patients) ? p = 0,074).

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

Seuls des cas isolés de surdosage en fénofibrate ont été signalés. Dans la majorité des cas aucun symptôme de surdosage n'a été rapporté.

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 : HYPOCHOLESTEROLEMIANT ET HYPOTRIGLYCERIDEMIANT / FIBRATES, code ATC: C10AB05

Le fénofibrate peut abaisser la cholestérolémie de 20 à 25 % et la triglycéridémie de 40 à 50 %.

- 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 cholestérol total/cholestérol HDL, accru au cours des hyperlipidémies

athérogènes.

- La relation entre hypercholestérolémie et athérosclérose est établie, de même que la relation entre athérosclérose et risque coronarien. Des taux bas de HDL sont associés à un risque coronarien accru. Des taux élevés de triglycérides sont associés à une augmentation du risque vasculaire, mais l'on ne peut affirmer que cette relation soit indépendante.

- De plus, les triglycérides pourraient être impliqués dans le processus d'athérogenèse mais aussi de thrombogenèse.

- Les dépôts de cholestérol extra-vasculaires (xanthomes tendineux et tubéreux) peuvent subir sous traitement prolongé efficace (réduction importante de la cholestérolémie) une régression importante, voire une disparition totale.

- Un effet uricosurique a été démontré chez les patients hyperlipidémiques entraînant une diminution moyenne de l'uricémie de l'ordre de 25 %.

- Sous fénofibrate, l'augmentation des apoprotéines A1 et la diminution des apoprotéines B améliorent le rapport apo. A1/apo. B, qui peut être considéré comme un marqueur du risque athérogène.

- Un effet antiagrégant plaquettaire du fénofibrate a été démontré chez l'animal, puis chez l'homme au cours d'une étude clinique. Il se manifeste par une diminution de l'agrégation à l'ADP, à l'acide arachidonique et à l'épinéphrine.

- Des données limitées sont disponibles en pédiatrie. Les effets du fénofibrate chez les enfants atteints de dyslipidémie ont été étudiés dans deux petits essais cliniques et dans un registre de surveillance à long terme ouvert avec 76 enfants hypercholestérolémiques âgés de 3 à 18 ans recevant du fénofibrate pendant 1 à 11 ans. Toutefois, en raison des données limitées et des insuffisances méthodologiques, aucune conclusion définitive ne peut être tirée sur l’utilisation du fénofibrate chez les enfants présentant une dyslipidémie.

Des événements indésirables similaires à ceux observés chez les adultes ont été signalés chez les enfants : leucopénie, perturbation de la fonction hépatique, rhabdomyolyse, insuffisance rénale, hépatite, jaunisse, myosite et rhabdomyolyse.

Globalement, la sécurité et l’efficacité du fénofibrate chez les enfants et les adolescents n’ont pas encore été établies (voir rubrique 4.2).

- Par activation du Péroxysome Proliferator Activated Receptor de type ? (PPAR ?), le fénofibrate augmente la lipolyse et l'élimination du plasma des particules riches en triglycérides en activant la lipoprotéine lipase et en diminuant la production d'apoprotéine C III. L'activation du PPAR ? conduit également à une augmentation de la synthèse des apoprotéines AI et AII.

Chez le rat : traité par fénofibrate, on observe une inhibition de 80 % de l'activité de la HMG-CoA réductase microsomiale hépatique. Ce phénomène peut contribuer au mécanisme d'action du fénofibrate.

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 5 518 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Le produit inchangé n'est pas retrouvé au niveau plasmatique. Le métabolite majeur plasmatique est l'acide fénofibrique.

La concentration plasmatique maximale est atteinte en moyenne 5 heures après l'ingestion du médicament. La concentration plasmatique moyenne est de l'ordre de 15 µg/ml pour une posologie de 3 gélules par jour. Chez le même individu, les concentrations plasmatiques sont stables en traitement continu.

L'acide fénofibrique est fortement lié à l'albumine plasmatique et peut déplacer les antivitamines K des sites de fixation protéiques et potentialiser leur effet anticoagulant (voir rubrique 4.5).

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

L'élimination se fait essentiellement par voie urinaire : la quasi-totalité du produit est éliminé en 6 jours.

Le fénofibrate est principalement excrété sous forme d'acide fénofibrique et de son dérivé glucuroconjugué.

Les études cinétiques, après dose unique et traitement continu, indiquent l'absence d'accumulation.

L'acide fénofibrique n'est pas éliminé au cours de l'hémodialyse.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, stéarate de magnésium.

Composition de l'enveloppe de la gélule: gélatine, dioxyde de titane.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 60, 90, 100 ou 180 gélules sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DEFENSE CEDEX

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

- 34009 361 458 2 5 : 30 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 342 222 7 6 : 60 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 373 116 4 9 : 90 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 342 223 3 7 : 100 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 373 117 0 0 : 180 gélules sous plaquettes (PVC/Aluminium).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
Date de première autorisation:{JJ mois AAAA}
Date de dernier renouvellement:{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]
{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II