

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

FENOFIBRATE ARROW 160 mg, comprimé.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Fénofibrate 160 mg
Pour un comprimé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Réservé à l'adulte.

FENOFIBRATE 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

Chez l'adulte :

La dose recommandée est d'un comprimé contenant 160 mg de fénofibrate par jour. Les patients recevant une gélule contenant 200 mg de fénofibrate micronisé peuvent changer avec un comprimé de FENOFIBRATE ARROW 160 mg, comprimé sans ajustement posologique.

Sujets âgés :

La dose usuelle pour adultes est recommandée.

Insuffisance rénale:

Une diminution de la posologie est recommandée chez les insuffisants rénaux. L'utilisation d'autres formes contenant une moindre dose de principe actif (67 mg de fénofibrate micronisé en gélule ou 100 mg de fénofibrate standard en gélule) est recommandée chez ces patients.

Chez l'enfant :

L'utilisation de la forme dosée à 160 mg est contre-indiquée.

Insuffisance hépatique :

Cette pathologie n'a pas fait l'objet d'étude clinique.

Les mesures diététiques instaurées avant le traitement doivent être continuées.

Si après plusieurs mois (p.ex. 3 mois) d'administration de fénofibrate les taux sériques de lipides n'ont pas baissé suffisamment, d'autres mesures thérapeutiques ou des thérapies complémentaires doivent être envisagées.

Le comprimé est à avaler entier durant un repas.

4.3. Contre-indications

- Insuffisance hépatique (y compris la cirrhose biliaire)
- Insuffisance rénale
- Chez l'enfant
- Hypersensibilité au fénofibrate ou à l'un des excipients de ce médicament
- Réaction connue de photoallergie ou de phototoxicité durant un traitement par les fibrates ou le kétoprofène
- Affection de la vésicule biliaire
- Utilisation durant la grossesse et l'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Fonction hépatique

Comme avec d'autres hypolipidémifiants, une élévation des transaminases a été observée sous traitement par fénofibrate 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. 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 ou 100 UI.

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.

Muscle

Une toxicité musculaire, incluant de très rares cas de rhabdomyolyse, a été rapportée lors de l'administration de fibrates ou d'autres hypolipidémifiants. L'incidence de ces troubles augmente en cas d'hypoalbuminémie et d'insuffisance rénale pré-existante. La toxicité musculaire devrait être suspectée chez les patients présentant une myalgie diffuse, 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.

Les patients à risque de myopathie 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 bénéfique/risque d'un traitement par le fénofibrate doit être soigneusement évaluée.

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 une statine devrait être réservée aux patients avec une dyslipidémie combinée sévère et un risque cardio-vasculaire élevé sans antécédent de maladie musculaire. Cette association doit être utilisée avec prudence, sous surveillance étroite de signes de toxicité musculaire.

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

Fonction rénale

Le traitement doit être interrompu en cas d'augmentation de la créatinine > 50 % de la LSN (limite supérieure de la normale). Il est recommandé de surveiller la créatinine pendant les trois premiers mois de traitement.

Liées aux excipients

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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 des anticoagulants au début du traitement et si nécessaire de réajuster progressivement la dose en fonction de l'INR (International Normalised Ratio). De ce fait, 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 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).

4.6. Grossesse et allaitement

Il n'y a pas de données disponibles sur l'utilisation du fénofibrate chez la femme enceinte. Les 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 est inconnu.

De ce fait, ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation soigneuse du rapport bénéfice/risque.

Il n'y a pas de données sur le passage du fénofibrate et/ou de ses métabolites dans le lait maternel.

Par conséquent, ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

Aucun effet n'a été noté.

4.8. Effets indésirables

La fréquence des effets indésirables est définie comme suit :

- très fréquent (> 1/10)
- fréquent (> 1/100, < 1/10)
- peu fréquent (> 1/1 000, < 1/100)
- rare (> 1/10 000, < 1/1 000)
- très rare (< 1/10 000) incluant les cas isolés

Troubles gastro-intestinaux

- Fréquent : troubles digestifs, gastriques ou intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée et flatulence) d'intensité modérée.
- Très rare : des cas de pancréatite ont été rapportés lors d'un traitement par le fénofibrate.

Troubles hépato-biliaires

- Fréquent : élévations modérées des transaminases sériques (voir rubrique 4.4).
- Peu fréquent: lithiase biliaire.
- Très rare : épisodes d'hépatite. Si des symptômes indicatifs d'hépatite (ictère, prurit) apparaissent, il faut vérifier les paramètres hépatiques et interrompre le traitement par fénofibrate si nécessaire (voir rubrique 4.4).

Peau et troubles des tissus sous-cutanés

- Peu fréquent : éruptions, prurit, urticaire ou réactions de photosensibilité.
- Rare : alopécie.
- Très rare : des cas de photosensibilité cutanée peuvent apparaître avec érythème, vésicules ou formation de papules sur des parties de la peau exposées aux rayons solaires ou à une source artificielle de lumière UV (par ex. lampe à UV) même après une utilisation sans complications pendant plusieurs mois.

Troubles osseux et musculo-squelettiques et troubles du tissu conjonctif

- Rare : myalgie diffuse, myosite, crampes et faiblesses musculaires
- très rare : rhabdomyolyse.

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique

- Rare : diminution de l'hémoglobine et des leucocytes.

Troubles du système nerveux

- Rare : asthénie sexuelle.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux

- Très rare : pneumopathies interstitielles.

Examens biologiques

- Peu fréquent : augmentation de la créatininémie et de l'urémie.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté. Aucun antidote spécifique n'est connu. Si un surdosage est suspecté, démarrer un traitement symptomatique et instaurer des mesures thérapeutiques correctives. Le fénofibrate n'est pas hémodialysable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: **HYPOLIPIDIANTS / HYPOCHOLESTEROLEMIANTS ET HYPOTRIGLYCERIDIANTS / 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 alfa (PPAR α).

Par l'activation du PPAR α , 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 α 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 à 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.

Compte tenu de son effet significatif sur le LDL cholestérol et les triglycérides, le traitement par fénofibrate devrait être bénéfique pour les patients atteints d'hypercholestérolémie avec ou sans hypertriglycéridémie, y compris l'hyperlipoprotéïnémie secondaire comme le diabète type 2.

A l'heure actuelle, aucun résultat d'essai clinique contrôlé à long terme ne permet de démontrer l'efficacité du fénofibrate dans la prévention primaire ou secondaire des complications athéroscléreuse.

Les dépôts de cholestérol extravasculaires (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.

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'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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

FENOFIBRATE ARROW 160 mg comprimé pelliculé est suprabiodisponible (biodisponibilité augmentée) comparé aux précédentes formulations.

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.

L'administration concomitante de nourriture augmente l'absorption du fénofibrate.

Distribution

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

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

Métabolisme et excrétion

Il est impossible de détecter du fénofibrate inchangé dans le sérum où le métabolite principal est l'acide fénofibrique. 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.

5.3. Données de sécurité préclinique

Des études de toxicité chronique n'ont pas apporté d'informations majeures sur la toxicité spécifique du fénofibrate. 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 peroxyosomes. 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. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, cellulose microcristalline, hypromellose (E464), laurilsulfate de sodium, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium.

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

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

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

ARROW GENERIQUES

26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

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

- 372 832-8 ou 34009 372 832 8 1: 10 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/PVDC).
- 372 833-4 ou 34009 372 833 4 2: 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/PVDC).
- 372 834-0 ou 34009 372 834 0 3: 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/PVDC).
- **372 835-7 ou 34009 372 835 7 1: 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/PVDC).**
- 372 836-3 ou 34009 372 836 3 2: 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/PVDC).
- 372 838-6 ou 34009 372 838 6 1: 84 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/PVDC).
- **372 839-2 ou 34009 372 839 2 2: 90 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/PVDC).**
- 568 260-7 ou 34009 568 260 7 0: 98 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/PVDC).
- 568 261-3 ou 34009 568 261 3 1: 100 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/PVDC).
- 568 263-6 ou 34009 568 263 6 0: 280 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/PVDC).
- 568 264-2 ou 34009 568 264 2 1: 300 comprimés sous plaquettes thermoformées (Aluminium/PVC/PVDC).

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

30 janvier 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Mai 2013

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste II.