

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Hypolip 160mg comprimé pelliculé B/30.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE (pour un comprimé)

Fénofibrate160mg

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé sécable

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Hypolip 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 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 160 mg de fénofibrate par jour.

· Les patients recevant une gélule d'Hypolip 200 mg micronisé peuvent changer pour un comprimé d'Hypolip 160 mg, comprimé pelliculé sans ajustement posologique.

· Populations particulières :

· Sujets âgés :

· Chez les sujets âgés sans insuffisance rénale, la dose usuelle pour adulte est recommandée.

· Insuffisance rénale :

· Une diminution de la posologie est recommandée chez les insuffisants rénaux. Chez le patient atteint d'une insuffisance rénale légère à modérée.

Chez le patient atteint d'une insuffisance rénale sévère, l'utilisation du fénofibrate n'est pas recommandée.

· Insuffisance hépatique :

· En raison du manque de données, l'utilisation d'Hypolip 160 mg, comprimé pelliculé 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

Le comprimé est à avaler entier durant un repas.

4.3. Contre-indications

- Insuffisance hépatique (y compris la cirrhose biliaire et les anomalies persistantes et inexplicables de la fonction hépatique).
- Affection connue de la vésicule biliaire.
- Insuffisance rénale chronique sévère.
- 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.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients listés à la rubrique 6.1.

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 dysprotéïnémie, 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 bêtabloquants, d'œstrogènes, 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 hépatique

Comme avec d'autres hypolipémiants, 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 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 hypolipémiants. 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. Cette association doit être utilisée avec prudence, sous surveillance étroite de signes de toxicité musculaire.

Fonction rénale

Le traitement doit être interrompu en cas d'augmentation de la créatinine > 50 % à la LSN (limite supérieure de la normale). Il est recommandé de surveiller la créatinine pendant les trois premiers mois de traitement puis périodiquement (voir rubrique 4.2 pour les recommandations posologiques).

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. 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 est inconnu. De ce fait, Hypolip 160 mg ne doit être utilisé pendant la grossesse qu'après une évaluation soignée 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

Hypolip 160 mg comprimé pelliculé, n'a pas d'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-marketing^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 pas être estimée à partir 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		Thromboembolie (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 (ex. cholécystite, cholangite, lithiase biliaire)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		Hypersensibilité cutanée (ex : rashes, prurit, urticaire)	Alopécie Réactions de photosensibilité		Réactions cutanées sévères (ex érythème multiforme, syndrome de Stevens- Johnson, nécrose épidermique toxique)
Affections musculo-squelettiques et systémiques		Troubles musculaires (ex. myalgie, myosite, crampes et faiblesses)			Rhabdomyolyse ^a

		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 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).

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 éliminé par hémodialyse.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

**HYPOLIPIDEMIANANT/HYPOCHOLESTEROLEMIANT ET
HYPOTRIGLYCERIDEMIANANT/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 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 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 primaires et secondaires 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

Hypolip 160 mg, comprimé pelliculé contenant 160 mg de fénofibrate micronisé est suprabiodisponible (biodisponibilité augmentée) comparée aux précédentes formulations.

Absorption

Les concentrations plasmatiques maximales (C_{max}) sont obtenues 4 à 5 heures après l'administration orale. Chez un même individu, ces concentrations sont stables en traitement continu.

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

Distribution

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

Métabolisme et élimination

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 sérum. Le fénofibrate n'est pas un substrat du CYP 3A4. Le métabolisme microsomal 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 de l'ordre de 20 heures.

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 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. Aucun effet sur la fertilité n'a été observé.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Cellulose microcristalline, lauryl sulfate de sodium, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, macrogol 6000 et opadry 03F28436.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

36 mois

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 30°C

A conserver dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur:

Blister en PVC transparent/aluminium

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

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

Laboratoires GALPHARMA

Siège et usine :

Route de Mahdia km 10,5
3054 - Sfax – Tunisie.
Tél : 74. 831.842 – 74.831.843 - Fax : 74. 831.844
galpharma@gnet.tn

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

AMM N° : 9223222

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

Date d'AMM : 20/05/2013

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

<Sans objet.>

11. DOSIMETRIE

<Sans objet.>

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

<Sans objet.>

13. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Tableau C