

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

BEFIZAL L.P. 400 mg, comprimé enrobé à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Bézafibrate..... 400 mg

Pour un comprimé enrobé à libération prolongée.

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé à libération prolongée.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Befizal 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

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

La posologie est de 1 comprimé par jour, pris de préférence au cours d'un repas.

En cas d'insuffisance rénale, BEFIZAL LP 400 mg ne doit pas être utilisé (voir rubrique 4.3).

Utiliser les comprimés à 200 mg de bézafibrate qui permettent une adaptation de la posologie en fonction de la créatininémie et/ou de la clairance de la créatinine.

4.3. Contre-indications

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

- Insuffisance hépatique chez l'enfant,
- hypersensibilité au bézafibrate, à un de ses composants ou aux autres fibrates,

- réactions de photosensibilité ou de photoallergie connues aux fibrates,
- en association avec les autres fibrates (voir rubrique 4.5),
- insuffisance rénale avec créatininémie > 15 mg/l (> 135 µmol/l) ou clairance de la créatinine < 60 ml/mn et patients sous dialyse,
- Affection de la vésicule biliaire avec ou sans cholélithiase (car une atteinte hépatique ne peut être exclue),

Ce médicament est généralement déconseillé pendant l'allaitement (voir rubrique 4.6).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde spéciales

Des atteintes musculaires, (myalgie, faiblesse et crampes musculaires) souvent accompagnées d'une élévation importante de la CPK (créatine phosphokinase) peuvent se produire. Dans des cas isolés des dommages musculaires graves (rhabdomyolyse) ont été rapportés.

Dans la plupart des cas, ces atteintes résultent d'un surdosage en bésafibrate ou de l'utilisation inappropriée de bésafibrate à libération prolongée, le plus souvent en présence d'une insuffisance rénale ou d'une 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 (supérieure 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).

L'association à un inhibiteur de l'HMG CoA réductase ne doit pas être utilisée chez les patients ayant des facteurs prédisposants de myopathies (insuffisance rénale, infection sévère, traumatismes, chirurgie, troubles hormonaux ou électrolytiques)

Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).

Précautions d'emploi

Chez les patients présentant une hypoalbuminémie par exemple lors d'un syndrome néphrotique, et chez les patients ayant une fonction rénale diminuée, la forme BEFIZAL comprimé à libération prolongée doit être remplacée par la forme à libération immédiate à une posologie plus faible et la fonction rénale doit être surveillée régulièrement. Chez les patients souffrant d'une atteinte rénale, une insuffisance rénale aiguë peut se développer si les recommandations posologiques en fonction de la créatininémie et de la clairance de la créatinine ne sont pas strictement respectées.

Pour les patients hyperlipidémiques sous oestrogènes ou sous contraceptifs contenant des oestrogènes, 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'oestrogènes).

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.

Le bézafibrate altère la composition de la bile. Des cas isolés de lithiases biliaires ont été observés. De ce fait, une surveillance appropriée doit être envisagée en cas d'apparition de signes cliniques.

En cas de traitement conjoint par les antivitamines K, ceux-ci doivent être donnés à des doses réduites ajustées en fonction de l'INR (voir rubrique 4.5).

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

+ Inhibiteurs de l'HMG CoA réductase

Risque d'addition d'effets indésirables musculaires (dose-dépendants) à type de rhabdomyolyse.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Anticoagulant oraux

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique

Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par bézafibrate et 8 jours après son arrêt.

+ Colchicine

Risque de majoration des effets indésirables musculaires de ces substances, et notamment de rhabdomyolyse. Surveillance clinique et biologique, particulièrement au début de l'association.

Associations à prendre en compte

L'action des sulfonyles et de l'insuline peut être potentialisée par le bézafibrate. Cela est dû à une amélioration de l'utilisation du glucose avec simultanément une réduction du besoin en insuline.

Des cas isolés de détérioration marquée, quoique réversible, de la fonction rénale (accompagnée d'une augmentation correspondante du taux de créatinine sérique) ont été rapportés lors de transplantation d'organe chez des patients recevant à la fois une thérapie immunosuppressive et du bézafibrate. En conséquence, la fonction rénale chez ces patients doit être étroitement surveillée et dans le cas d'une variation significative des constantes biologiques le bézafibrate doit être, si nécessaire, arrêté.

Lorsque le bézafibrate est donné en association avec des résines échangeuses d'ions (par exemple cholestyramine), il faut espacer la prise des deux médicaments d'au moins deux heures car l'absorption du bézafibrate peut être affectée par la résine.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les résultats des études réalisées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène.

En clinique, aucun effet malformatif ou f?totoxique n'est apparu à ce jour. Toutefois, le suivi des grossesses exposées au bézafibrate est insuffisant pour exclure tout risque.

Il n'y a pas d'indication à la prescription des fibrates au cours de la grossesse, à l'exception des hypertriglycémies majeures (> 10 g/l) insuffisamment corrigées par la diététique et qui exposent au risque maternel de pancréatite aiguë

Allaitement

Il n'existe pas d'informations sur le passage du bézafibrate dans le lait maternel. La prescription est en conséquence déconseillée.

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

Les patients doivent être avertis que le bézafibrate peut réduire la capacité de réaction et l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Cela est dû à des effets secondaires possibles tels que vertiges, fatigue et faiblesse musculaire (voir rubrique 4.8).

4.8. Effets indésirables

Le profil d'innocuité global du bézafibrate est fondé à la fois sur les données cliniques et sur l'expérience acquise depuis la mise sur le marché.

La fréquence des effets indésirables selon la classification MedDRA est définie en utilisant la convention suivante : fréquent (? 1/100, < 1/10) ; peu fréquent (? 1/1000, <1/100) ; rare (? 1/10 000, < 1/1 000) ; très rare (< 1/10 000).

Affections hématologiques et du système lymphatique

Très rare : leucopénie, thrombocytopénie ;

Rare : anémie, pancytopénie.

Affections du système immunitaire

Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité y compris réactions anaphylactiques.

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Peu fréquent : diminution de l'appétit.

Troubles psychiatriques

Rare : dépression, insomnie.

Affections du système nerveux

Peu fréquent : vertiges, maux de tête ;

Rare : neuropathie périphérique, paresthésie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Très rare : pneumopathie interstitielle.

Affections gastro-intestinales

Fréquent : troubles gastro-intestinaux ;

Peu fréquent : distension abdominale, douleur abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, nausée ;

Rare : pancréatite.

Troubles hépatobiliaires

Peu fréquent : cholestase, cholélithiase.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Peu fréquent : prurit, urticaire, alopecie, éruption cutanée ;

Rare : réaction de photosensibilité ;

Très rare : érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, syndrome de Lyell.

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Peu fréquent : faiblesse musculaire, myalgie, crampe musculaire ;

Très rare : rhabdomyolyse (notamment chez les patients ayant des problèmes rénaux).

Affections du rein et des voies urinaires

Rare : insuffisance rénale aiguë.

Affections de l'appareil reproducteur et du sein

Peu fréquent : impuissance.

Investigations

Peu fréquent : élévation du taux sanguin de la créatinine phosphokinase, élévation du taux sanguin de la créatinine, élévation du taux de la phosphatase alcaline, diminution du taux sanguin de la phosphatase alcaline, diminution de la gamma-glutamyl transférase.

Très rare : diminution de l'hémoglobine, élévation de la gamma-glutamyl transférase, élévation des transaminases (ASAT, ALAT).

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.ansm.sante.fr.

4.9. Surdosage

Le tableau clinique spécifique de l'intoxication avec le bésafibrate n'est pas connu à l'exception de la rhabdomyolyse. Par conséquent, un traitement symptomatique approprié est nécessaire en cas de surdosage. Il n'y a pas d'antidote spécifique.

Dans les cas de rhabdomyolyse, principalement chez les patients insuffisants rénaux, l'administration de bésafibrate doit être arrêtée et la fonction rénale doit être attentivement surveillée.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : HYPOLIPIDEMIANTE / HYPOCHOLESTEROLEMIANT ET HYPOTRIGLYCERIDEMIANTE / FIBRATE, code ATC : C10AB02 (Système cardiovasculaire).

Le bésafibrate inhibe la biosynthèse du cholestérol et des acides gras (triglycérides).

Chez l'homme, en présence d'hyperlipidémie, on observe une baisse du cholestérol et des triglycérides liés aux lipoprotéines de faible densité (VLDL et LDL).

Chez le sujet hyperlipidémique comme chez le sujet sain, on note une augmentation du cholestérol lié aux lipoprotéines de forte densité (HDL).

Il a été mis en évidence que le traitement par les fibrates peut réduire la survenue d'évènements coronaires. Cependant, les fibrates n'ont pas montré de diminution de la mortalité toutes causes en prévention primaire et secondaire des maladies cardiovasculaires.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

La biodisponibilité des comprimés est de l'ordre de 60%. Dans le sang, le bézafibrate est fortement lié (95%) aux protéines plasmatiques. Le bézafibrate est presque entièrement éliminé par voie urinaire, sous forme inchangée ou sous forme de glycuronide. L'élimination du bézafibrate étant réduite en cas d'insuffisance rénale, ce dosage est contre-indiqué en cas d'insuffisance rénale (voir rubriques 4.2 et 4.3).

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, povidone K25, laurilsulfate de sodium, hypromellose 100 mPas, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose 3 mPas, poly(éthylacrylate, méthylacrylate)*, lactose monohydraté, macrogol 10 000, talc, dioxyde de titane (E171), polysorbate 80, citrate de sodium.

*correspond à « Polyacrylate dispersion 30% ».

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

4 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30, 90 ou 100 comprimés enrobés sous plaquettes (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

ARROW GENERIQUES

26 AVENUE TONY GARNIER

69007 LYON

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

- 34009 329 314 9 1 : 30 comprimés enrobés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 371 773 8 2 : 90 comprimé enrobés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 555 661 8 2 : 100 comprimés enrobés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT 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