

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SANDOZ FENOFIBRATE S
Comprimés pelliculés de fénofibrate
100 mg, 160 mg et 200 mg

Régulateur du métabolisme lipidique

Sandoz Canada Inc.
145, Jules-Léger
Boucherville, QC, Canada
J4B 7K8

Date de préparation : 03 novembre 2006
Date de révision : 27 octobre 2009

No. de contrôle : 109356

Sandoz Fenofibrate S

**Comprimés pelliculés de fénofibrate
100 mg, 160 mg et 200 mg**

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Régulateur du métabolisme lipidique

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le fénofibrate abaisse le taux des lipides sériques en réduisant la fraction des lipoprotéines de faible densité (LDL) riches en cholestérol, et celle des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) riches en triglycérides. De plus, le fénofibrate augmente la fraction du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL).

L'effet du fénofibrate semble plus important sur les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) que sur les lipoprotéines de faible densité (LDL). Les doses thérapeutiques de fénofibrate produisent des élévations variables du cholestérol des HDL, une réduction du cholestérol des LDL et une réduction substantielle des triglycérides des VLDL.

De récentes observations indiquent que les effets modulateurs du fénofibrate sur le profil lipidique sont facilités par l'activation d'un récepteur nucléaire spécifique appelé récepteur alpha activé par prolifération des peroxysomes (PPAR α). Cette activation du récepteur produit:

- une réduction du taux d'apolipoprotéines C-III, et donc, une diminution du taux de particules denses de LDL athérogènes;
- une stimulation de la bêta-oxydation mitochondriale et, par conséquent, une baisse de la sécrétion des triglycérides;
- une augmentation de la production de la lipoprotéine lipase et, donc, une accélération de la dégradation des lipoprotéines riches en triglycérides;
- une hausse de la production d'apolipoprotéines A-I et d'apolipoprotéines A-II et une élévation correspondante du taux de cholestérol des HDL.

Après son administration orale avec de la nourriture, le fénofibrate est rapidement hydrolysé en acide fénofibrique, son métabolite actif.

L'absorption du fénofibrate est faible et variable lorsque le produit est administré à jeun. Elle est plus élevée lorsque le composé est administré avec des aliments. Chez l'humain, le fénofibrate est excrété principalement par le rein. Sa demi-vie est d'environ 20 heures. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, on a observé une prolongation prononcée de la demi-vie et une accumulation significative du médicament. Par conséquent, il peut être nécessaire de réduire la dose de fénofibrate, selon le taux de clairance de la créatinine.

Biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité randomisée à 2 bras, croisée et à dose unique avec nourriture, a été effectuée chez des sujets adultes mâles sains. La biodisponibilité des comprimés de fénofibrate de 160 mg relative à celle de Lipidil Supra® comprimés de 160 mg, a été déterminée à la suite d'une dose unique de 160 mg (1 comprimé de 160 mg). Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques pour chaque formulation sont montrées dans le tableau suivant pour les 16 sujets qui ont terminés l'étude.

Tableau sommaire des données de la biodisponibilité comparative acide fénofibrique (dose: 1 x 160 mg comprimé) (à partir des données mesurées)			
Paramètres	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV)		% Ratio de la moyenne géométrique
	Fénofibrate	Lipidil Supra ®*	
ASC _T (mcg·h/mL)	95,326 100,628 (30)	107,861 116,112 (38)	88,4 %
ASC _I (mcg·h/mL)	102,898 109,032 (31)	117,021 126,579 (39)	87,9 %
C _{max} (mcg/mL)	6,081 6,314 (28)	7,114 7,495 (34)	85,5 %
T _{max} ** (h)	4,50 (2,00 – 7,00)	4,75 (2,00–6,00)	--
T _{1/2} *** (h)	17,61 (28)	17,69 (35)	--

* Lipidil Supra® est produit par Laboratoires Fournier S.A., Dijon, France, et distribué par Fournier Pharma Inc., Montréal, Québec, et a été acheté au Canada.

** La médiane (l'étendue) est présentée pour T_{max}.

*** La moyenne arithmétique (CV %) est présentée pour T₂.

INDICATIONS ET EMPLOI CLINIQUE

Sandoz Fenofibrate S (comprimés de fénofibrate) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire, équivalent au moins à celui du Adults Treatment Panel III (ATP III) and Therapeutic Lifestyle Changes (régime TLC), et à d'autres mesures thérapeutiques, lorsque la réponse au régime alimentaire et à ces autres mesures a été insuffisante, dans les cas suivants :

- Traitement des patients présentant une dyslipoprotéinémie (hypercholestérolémie, hyperlipidémie mixte de type IIa et de type IIb, selon la classification de Fredrickson), y compris des patients atteints de diabète de type 2 (non insulino-dépendant), pour réguler les taux de lipides en diminuant le taux de

- triglycérides sériques et de cholestérol des LDL et en augmentant le taux de cholestérol des HDL.
- Traitement des patients adultes atteints d'une hypertriglycémie très élevée, d'une hyperlipidémie de type IV ou de type V, selon la classification de Fredrickson, qui présentent un risque élevé de séquelles et de complications (c.-à-d. : une pancréatite) en raison de cette hyperlipidémie.

Il est possible que Sandoz Fenofibrate S administré seul ne soit pas un traitement adéquat chez certains patients présentant une hyperlipidémie familiale combinée avec une hyperlipoprotéinémie de type IIb et de type IV.

Sandoz Fenofibrate S (comprimés de fénofibrate) n'est pas indiqué pour le traitement de l'hyperlipoprotéinémie de type I.

CONTRE-INDICATIONS

- Anomalie de la fonction hépatique ou anomalie grave de la fonction rénale (clairance de la créatinine <20 mL/min), y compris la cirrhose biliaire primaire.
- Maladie préexistante de la vésicule biliaire (voir MISES EN GARDE).
- Hypersensibilité au fénofibrate, à tout ingrédient du médicament ou à d'autres médicaments appartenant à la classe des fibrates.
- Le médicament ne devrait pas être utilisé durant la grossesse et l'allaitement.
- Réaction photoallergique ou phototoxique connue au cours d'un traitement avec des fibrates ou avec le kétoprofène.

MISES EN GARDE

Utilisation chez l'enfant : On a une expérience limitée de l'utilisation du fénofibrate chez les enfants et les adolescents, administré dans sa formulation originale à une dose de 5 mg/kg/jour. Toutefois, son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies dans cette sous-population de patients (voir la BIBLIOGRAPHIE).

Utilisation pendant la grossesse : Les femmes en âge de procréer doivent utiliser des méthodes contraceptives sûres. Si une grossesse survient malgré ces précautions, le traitement avec le fénofibrate devrait être interrompu. Les femmes envisageant une grossesse devraient interrompre le traitement avec le fénofibrate plusieurs mois avant la conception.

Utilisation pendant l'allaitement : En l'absence d'information sur le passage du fénofibrate dans le lait maternel humain, le fénofibrate ne devrait pas être prescrit aux patientes qui allaitent.

Lithiases biliaires : Le fénofibrate peut augmenter l'excrétion de cholestérol dans la bile et peut donc favoriser la formation de lithiases. Il est donc recommandé de procéder à des examens de la vésicule biliaire si on soupçonne la présence de lithiases. Le traitement avec le fénofibrate devrait être interrompu si ces soupçons sont fondés.

Variations des valeurs hématologiques : Une faible diminution de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des leucocytes a été observée chez certains patients après le début du traitement avec le fénofibrate. Ces valeurs se stabilisent toutefois lorsque l'administration est de longue durée. On recommande des hémogrammes périodiques durant les douze premiers mois de traitement avec le fénofibrate.

Fonction hépatique : Des tests ont, à l'occasion, révélé des anomalies de la fonction hépatique durant l'administration du fénofibrate, notamment une élévation des transaminases et une diminution ou, rarement, une augmentation de la phosphatase alcaline. Ces anomalies disparaissent cependant lorsqu'on cesse le traitement avec le fénofibrate.

On recommande donc des tests périodiques de la fonction hépatique (AST, ALT et GGT [si le taux était élevé à l'origine]), en plus des autres tests de base, après 3 à 6 mois, et au moins une fois par an par la suite. Le traitement avec le fénofibrate devrait être abandonné si des anomalies persistent.

Appareil locomoteur : Dans de rares cas, le traitement avec des médicaments de la classe des fibrates a entraîné une myosite ou une rhabdomyolyse, notamment chez les patients atteints d'insuffisance rénale. On devrait envisager une myopathie chez tout patient présentant des myalgies diffuses, des faiblesses ou des douleurs musculaires, et/ou une élévation marquée du taux de créatinine phosphokinase.

On devrait aviser les patients de signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée, surtout si elle est accompagnée de malaise ou de fièvre. Le taux de CK devrait être déterminé chez ces patients, et le traitement avec le fénofibrate devrait être abandonné si on observe un taux élevé de CK (10 fois la limite supérieure à la normale), ou si on diagnostique une myopathie.

Carcinogénicité : Des études animales de longue durée sur la toxicité et la carcinogénicité ont montré des effets oncogènes sur le foie des rats mâles lors de l'administration du fénofibrate à 12 fois la dose recommandée chez l'humain. À cette même dose chez les rats mâles, on a également noté une augmentation de tumeurs bénignes des cellules de Leydig. L'incidence des tumeurs des acini pancréatiques chez les rats mâles augmente lorsque la dose administrée est 9 et 40 fois la dose administrée chez l'humain. Cependant, des doses identiques n'affectent pas les souris et les rats femelles. Une prolifération floride du peroxyosome hépatocytaire a été observée chez les rats à la

suite de l'administration de fénofibrate. De tels changements n'ont pas été observés dans le foie humain, et ce, même après 3,5 ans de traitement avec le fénofibrate.

PRÉCAUTIONS

Traitement initial : Avant d'entreprendre un traitement avec le fénofibrate, on devrait tenter d'abaisser les taux des lipides sériques par une diète appropriée, des exercices physiques et une réduction de poids chez les patients obèses. Les autres affections médicales telles que le diabète sucré et l'hypothyroïdie devraient également être maîtrisées. Une attention toute spéciale devrait être accordée aux patients présentant un risque élevé afin de mieux contrôler les autres facteurs de risque tels que le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, l'utilisation d'hormones contraceptives et l'hypertension mal maîtrisée.

Traitement de longue durée : L'administration prolongée du fénofibrate étant recommandée, on doit soigneusement évaluer les risques et les bienfaits potentiels du traitement. On devrait vérifier les valeurs sériques avant d'entreprendre le traitement, afin de s'assurer que le patient présente effectivement un taux sérique élevé de cholestérol et/ou de triglycérides ou un faible taux de cholestérol des HDL. Des évaluations périodiques des lipides sériques, du taux de glucose à jeun, de créatinine et d'ALT devraient être faites durant le traitement avec le fénofibrate, particulièrement pendant les premiers mois.

Études sur la reproduction : Les épreuves standards visant à déterminer les effets tératogènes, ceux sur la fertilité, ainsi que les effets périnataux et postnataux chez les animaux démontrent une absence relative de risque. Toutefois, une toxicité embryonnaire a été observée chez les animaux dont les mères étaient traitées avec des doses toxiques.

Maladies hépatobiliaires : Le fénofibrate devrait être utilisé avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'ictère ou de troubles hépatiques. Le fénofibrate peut augmenter l'excrétion de cholestérol dans la bile et peut favoriser la formation de lithiases.

Fonction rénale : Chez les patients atteints d'hypoalbuminémie, ex. : en cas de syndrome néphrotique, et chez ceux qui présentent une insuffisance rénale, la dose de fibrates doit être réduite et la fonction rénale devrait faire l'objet d'une surveillance périodique (voir MISES EN GARDE, Appareil locomoteur et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On ne devrait pas administrer le fénofibrate aux patients en dialyse.

Pancréatite : Comme il est arrivé avec d'autres fibrates, on a signalé des cas de pancréatite chez les patients prenant du fénofibrate. Cette situation peut être le signe d'un manque d'efficacité du médicament chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie grave, d'un effet attribuable directement au médicament, ou indiquer un phénomène secondaire résultant de la formation de boue ou de lithiases dans les voies biliaires accompagnée d'une obstruction du canal cholédoque.

Interactions médicamenteuses

Anticoagulants oraux administrés de façon concomitante : On devrait user de prudence lorsque le fénofibrate est administré en concomitance avec des anticoagulants oraux. La dose d'anticoagulants oraux devrait être réduite afin de maintenir le temps de prothrombine au niveau souhaité pour prévenir le risque hémorragique. Il est recommandé d'effectuer un contrôle fréquent du temps de prothrombine jusqu'à ce que le taux de prothrombine soit stabilisé de façon définitive.

Statines et cyclosporine : Des cas graves de myosite ou de rhabdomyolyse lors de l'administration concomitante de fibrates et de statines ou de fibrates et de cyclosporine ont été rapportés. Les risques et les avantages d'un traitement concomitant avec ces médicaments devraient donc être évalués avec soin.

Résines : Parce que l'absorption des fibrates se trouve sensiblement diminuée par la présence de la cholestyramine ou de toute autre résine, un intervalle d'au moins deux heures devrait être respecté entre la prise des deux médicaments.

Œstrogènes: Les œstrogènes pouvant entraîner une élévation des taux lipidiques, la prescription de fibrates chez des patientes qui prennent des œstrogènes ou des contraceptifs contenant des œstrogènes doit être évaluée avec soin pour chacune d'elles.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'incidence des effets indésirables rapportés durant le traitement avec le fénofibrate était de 2 à 15 % (moyenne de 6,3 %) lors d'essais cliniques d'une durée inférieure à 12 mois menés en Europe. Au cours d'études plus longues, l'incidence se situait entre 7 et 14 % (moyenne de 11,3 %). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés se regroupent comme suit : gastro-intestinaux (douleurs épigastriques, flatulence, douleurs abdominales, nausées, diarrhée, constipation); cutanés (érythème, prurit, urticaire); appareil locomoteur (douleurs et faiblesse musculaires, arthralgie); système nerveux central (céphalées, étourdissements, insomnie); divers (baisse de la libido, chute des cheveux, perte de poids).

Au cours de deux études cliniques ouvertes et non contrôlées, menées au Canada et en Allemagne, on a évalué les effets indésirables survenus chez 375 patients recevant le fénofibrate en comprimés. Le tableau 1 énumère les effets indésirables possiblement ou probablement liés au fénofibrate et signalés par plus de 0,5 % des patients.

Tableau 1 Nombre (%) de patients ayant signalé des effets indésirables possiblement ou probablement liés au fénofibrate	
Études multicentriques canadiennes et allemandes Traitement de 12 semaines	
Effets indésirables	Fenofibrate en comprimés (n=375)
Troubles digestifs	
Troubles gastro-intestinaux	4 (1,1 %)
Nausées	3 (0,8 %)
Flatulence	2 (0,5 %)
Diarrhée	2 (0,5 %)
Tests de la fonction hépatique anormaux	2 (0,5 %)
Dyspepsie	2 (0,5 %)
Gastrite	2 (0,5 %)
Constipation	2 (0,5 %)
Troubles généraux	
Douleurs abdominales	4 (1,1 %)
Céphalées	2 (0,5 %)
Asthénie	2 (0,5 %)
Tests de laboratoire anormaux	2 (0,5 %)
Troubles métaboliques et nutritionnels	
Élévation du taux d'ALT (>3 x LSN)	3 (0,8 %)
Élévation du taux d'AST (>3 x LSN)	4 (1,1 %)
Élévation du taux de CK (>5 x LSN)	1 (0,3 %)
Troubles du système nerveux	
Étourdissements	2 (0,5 %)
Baisse de la libido	2 (0,5 %)

Durant les études cliniques, le profil d'effets indésirables du fénofibrate en comprimés, administré à la posologie thérapeutique recommandée, était semblable à celui du fénofibrate en capsules à dose quotidienne unique.

La pharmacovigilance effectuée dans les pays où le fénofibrate est commercialisé depuis plus de vingt-cinq ans indique que les effets cliniques indésirables rapportés comprennent des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée et flatulence), des douleurs musculaires (myalgies diffuses, myosite, crampes, faiblesse, rhabdomyolyse), des manifestations cutanées, telles que les éruptions, le prurit, l'urticaire, l'érythème ou les réactions de photosensibilité (accompagnées ou non d'érythème, de vésiculation, ou de nodules), la perte de poids, l'impuissance, l'asthénie sexuelle (rare), des troubles d'ordre nerveux, l'alopécie (rare), les pneumopathies interstitielles (très rares), les lithiases biliaires, la pancréatite et l'hépatite (ictère).

Épreuves de laboratoire

Dans la plupart des études, des augmentations sporadiques et transitoires des taux d'aminotransférases ont été associées à l'utilisation du fénofibrate. La fréquence rapportée des élévations du taux d'AST et d'ALT était variable; les études cliniques canadienne et allemande font état d'élévations dépassant trois fois la limite supérieure normale (LSN) chez 2,0 % des patients traités avec le fénofibrate en comprimés. Dans deux études de dosage, l'incidence d'élévation des transaminases (>3 x LSN) attribuable au traitement avec le fénofibrate semble liée à la dose; elle est de 0,6 % avec le comprimé de 80 mg, de 1,9 % avec le comprimé de 160 mg et de 4,0 % avec le comprimé de 240 mg. Ces valeurs reviennent habituellement à la normale sans interruption du traitement (voir MISES EN GARDE). On a également observé une baisse du taux de phosphatases alcalines.

On a noté à l'occasion de légères baisses de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des leucocytes chez les patients en début de traitement avec le fénofibrate, mais ces observations n'étaient pas significatives sur le plan clinique. Ces valeurs se stabilisent toutefois lorsque l'administration est de longue durée. On a observé, en outre, une baisse de la concentration d'haptoglobine chez certains patients présentant une hyperlipidémie de type IV, lors d'une administration prolongée de fénofibrate. Cette baisse n'était cependant pas associée à aucun autre signe de dyscrasie et/ou d'hémolyse.

Les taux plasmatiques moyens d'urée et de créatinine ont augmenté, notamment au cours des traitements de longue durée avec le fénofibrate, mais la plupart de ces hausses ne dépassaient toutefois pas les limites supérieures normales.

Le fénofibrate peut aussi provoquer une élévation de la CK et modifier les paramètres hématologiques, manifestations qui disparaissent habituellement lorsque le traitement est abandonné (voir MISES EN GARDE). Dans les études cliniques menées au Canada et en Allemagne, on a signalé des élévations du taux de CK dépassant cinq fois les limites supérieures normales chez environ 0,3 % des patients traités avec le fénofibrate en comprimés.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Bien qu'aucun cas de surdosage n'ait été rapporté, on devrait, le cas échéant, envisager des mesures de soutien et un traitement symptomatique. Le fénofibrate n'est pas dialysable, car son principal métabolite (acide fénofibrique) se lie fortement aux protéines plasmatiques.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les patients devraient suivre un régime hypocholestérolémiant standard (au moins équivalent à celui du Adult Treatment Panel III (ATP III TLC diet)) avant d'être traités avec Sandoz Fenofibrate S (comprimés de fénofibrate), et ils devraient continuer à suivre ce régime pendant le traitement avec Sandoz Fenofibrate S. Un programme de surveillance du poids et d'activité physique devrait être mis sur pied si le médecin le juge approprié.

Avant l'instauration du traitement avec Sandoz Fenofibrate S, on devrait exclure toutes causes secondaires d'élévations des taux plasmatiques lipidiques. On devrait également analyser le profil lipidique.

Si une amélioration significative des lipides sériques ne se produit pas après trois mois, on devrait abandonner le traitement avec Sandoz Fenofibrate S.

La dose quotidienne usuelle recommandée de Sandoz Fenofibrate S (comprimés de fénofibrate) chez l'adulte est de un comprimé de 160 mg pris avec le repas principal. La dose quotidienne totale maximale recommandée de Sandoz Fenofibrate S est de 200 mg.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (avec une clairance de la créatinine entre 20 et 100 mL/min), on devrait instaurer le traitement avec Sandoz Fenofibrate S à une dose de 100 mg par jour, puis on devrait l'augmenter seulement après avoir évalué la tolérance et les effets du médicament sur les paramètres lipidiques. On ne devrait pas administrer Sandoz Fenofibrate S lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 20 mL/min.

DONNÉES PHARMACEUTIQUES

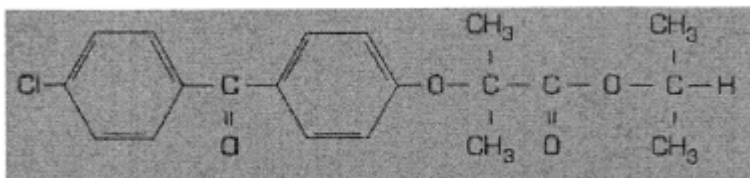
SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Nom commun : Fénofibrate

Nom chimique :

- 1) Isopropyl 2-[*p*-(*p*-chlorobenzoyl)phénoxy]-2-méthylpropionate.
- 2) 2-(4-(4-chlorobenzoyl)phénoxy)-2-méthyle- acide propanoïque 1-ester méthylétylique.

Formule moléculaire :



Poids moléculaire : 360,84

Description :

Le fénofibrate se présente sous forme de poudre cristalline de couleur blanche à crème, inodore.

Son point de fusion se trouve entre 79 à 82 °C.

Le fénofibrate est presque insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans le méthanol et librement soluble dans l'acétone et l'éther. Il est très soluble dans le chloroforme.

COMPOSITION

Sandoz Fenofibrate S (comprimés de fénofibrate) contient, en plus du fénofibrate, les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, cellulose hydroxypropylique de type LF, méthylcellulose hydroxypropylique 2910 E5, glycol polyéthylénique 8000, dioxyde de titane et eau purifiée.

STABILITÉ ET CONDITIONS D'ENTREPOSAGE

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de l'humidité et de la lumière.

DISPONIBILITÉ DES FORMES DE PRÉSENTATION

Sandoz Fenofibrate S (fénofibrate) comprimés de 100 mg : Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, pelliculé, gravé « SDZ » sur un côté et « F100 » de l'autre côté contient 100 mg de fénofibrate. Disponible en bouteilles de 90 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Sandoz Fenofibrate S (fénofibrate) comprimés de 160 mg : Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, pelliculé, gravé « SDZ » sur un côté et « F160 » de l'autre côté contient 160 mg de fénofibrate. Disponible en bouteilles de 90 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Sandoz Fenofibrate S (fénofibrate) comprimés de 200 mg : Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, pelliculé, gravé « SDZ » sur un côté et « F200 » de l'autre côté contient 200 mg de fénofibrate. Disponible en bouteilles de polyéthylène de haute densité (HDPE) de 90 comprimés.

RENSEIGNEMENTS AU PATIENT

Les médecins et les pharmaciens peuvent obtenir les renseignements d'ordonnance complets sur demande.

Sandoz Fenofibrate S réduit la quantité de cholestérol dans le sang, en particulier le cholestérol associé aux lipoprotéines de faible ou de très faible densité (mauvais cholestérol). Sandoz Fenofibrate S réduit le taux de triglycérides associé à l'hypercholestérolémie (excès de cholestérol dans le sang) et augmente la fraction du cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL) (bon cholestérol). En raison des effets sur ces paramètres, Sandoz Fenofibrate S est indiqué pour le traitement de la dyslipoprotéïnémie (lipoprotéines anormales dans le sang) chez les adultes atteints du diabète de type 2. Le taux d'acide urique dans le sang diminue aussi sous l'influence du traitement avec Sandoz Fenofibrate S.

Sandoz Fenofibrate S n'est disponible que sur ordonnance d'un médecin. Le médicament devrait être utilisé uniquement comme traitement d'appoint à un régime alimentaire, recommandé et surveillé par le médecin, pour le traitement à long terme des taux élevés de lipides dans le sang. La prescription du médicament ne remplace aucunement le traitement par le régime alimentaire. De plus, selon le cas, le médecin peut recommander des exercices physiques, une réduction de poids ou d'autres mesures.

Il importe de se conformer rigoureusement à la prescription et de ne pas en changer la posologie à moins d'avis contraire du médecin. Consultez votre médecin avant d'interrompre le traitement, car cela peut entraîner une élévation des taux des lipides sanguins.

AVANT D'ENTREPRENDRE UN TRAITEMENT AVEC CE MÉDICAMENT,
votre médecin doit savoir :

- si vous avez déjà subi une réaction allergique ou une intolérance à Sandoz Fenofibrate S, à l'un de ses ingrédients ou à un autre traitement lipidique (voir la section CONTENU DU MÉDICAMENT SANDOZ FENOFIBRATE S);
- si vous souffrez d'un problème du foie ou des reins;
- si vous souffrez d'un problème de la vésicule biliaire ou si vous présentez des calculs biliaires;
- si vous êtes enceinte ou si vous envisagez une grossesse, si vous allaitez ou si vous envisagez de le faire;
- si vous prenez d'autres médicaments, en particulier des anticoagulants oraux tels la warfarine.

MODE D'EMPLOI APPROPRIÉ DU MÉDICAMENT

- Sandoz Fenofibrate S devrait être pris avec les repas, tel que prescrit par votre médecin.
- Il est très important de suivre cette directive, car le fénofibrate est moins bien absorbé et donc moins efficace lorsqu'il est pris sans aliments.
- Le médecin vous soumettra régulièrement à un examen médical et à des analyses de laboratoire. Il est très important de respecter les dates prévues de ces examens; nous vous recommandons très fortement de ne pas manquer ces rendez-vous.
- Informez votre médecin de la prise de tout médicament obtenu avec ou sans ordonnance, ainsi que de tout problème de santé qui survient durant le traitement avec Sandoz Fenofibrate S. Si vous recevez d'autres soins médicaux, informez le médecin traitant que vous prenez Sandoz Fenofibrate S.
- Informez votre médecin de tout malaise ressenti au cours du traitement avec Sandoz Fenofibrate S (voir EFFETS DÉFAVORABLES).
- Communiquer rapidement avec votre médecin si vous subissez une douleur musculaire inexplicée, une sensibilité au toucher ou une faiblesse.
- On n'a pas encore établi l'innocuité de Sandoz Fenofibrate S chez les enfants et les jeunes adolescents.
- On ne connaît pas encore les effets préventifs de Sandoz Fenofibrate S contre les crises cardiaques, l'athérosclérose ou les maladies cardiaques.
- Sandoz Fenofibrate S est contre-indiqué durant la grossesse. Si une grossesse survient au cours du traitement avec Sandoz Fenofibrate S, la prise du médicament devrait être interrompue et votre médecin devrait en être informé.
- Il n'est pas recommandé de prendre Sandoz Fenofibrate S pendant l'allaitement.

EFFETS DÉFAVORABLES

En plus de l'effet escompté, tout médicament peut produire des effets défavorables.

Des effets défavorables peuvent se manifester chez certains patients. Ils peuvent survenir puis disparaître sans représenter de risque particulier, mais s'ils persistent ou deviennent incommodants, vous devez en informer votre médecin sans délai. Ces effets défavorables peuvent comprendre des douleurs abdominales, de la constipation, de la diarrhée, des nausées, des maux de tête, des étourdissements, des réactions cutanées, des douleurs ou des crampes musculaires et de la fatigue.

CONTENU DU MÉDICAMENT SANDOZ FENOFIBRATE S

Sandoz Fenofibrate S contient, en plus du fénofibrate, les ingrédients non médicinaux suivants : croscarmellose sodique, cellulose hydroxypropylique de type LF, méthylcellulose hydroxypropylique 2910 E5, glycol polyéthylénique 8000, dioxyde de titane et eau purifiée.

CE MÉDICAMENT VOUS EST PRESCRIT POUR LE TRAITEMENT D'UN PROBLÈME DE SANTÉ PARTICULIER ET POUR VOTRE USAGE PERSONNEL. NE LE DONNEZ PAS À D'AUTRES PERSONNES. GARDER TOUS LES MÉDICAMENTS HORS DE PORTÉE DES ENFANTS.

POUR PLUS D'INFORMATIONS, ADRESSEZ-VOUS À VOTRE MÉDECIN OU À VOTRE PHARMACIEN.

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie chez l'animal

On a étudié l'activité antilipidémique du fénofibrate chez des rats normaux et des rats hyperlipidémiques. Le fénofibrate abaisse de façon significative les taux de lipides totaux, de cholestérol des LDL et des VLDL, ainsi que des triglycérides. En même temps, on a observé que le fénofibrate élève de façon variable les concentrations du cholestérol des HDL. Son effet est plus prononcé chez les rats hyperlipidémiques et chez ceux qui sont soumis à des rations alimentaires riches en graisses que chez les rats normaux et ceux qui sont soumis à un régime standard. Les études comparant le fénofibrate au clofibrate ont démontré que le fénofibrate abaisse les taux de cholestérol de façon significative.

L'effet hypolipidémiant chez des animaux hyperlipidémiques suggère que le fénofibrate réduit le cholestérol en augmentant son taux d'élimination. Chez des rats à cholestérolémie normale, le principal effet du fénofibrate est d'inhiber la biosynthèse du cholestérol.

Le fénofibrate n'exerce aucune action anti-inflammatoire, cardiovasculaire ou respiratoire, et n'intervient pas au niveau du système nerveux central, du système nerveux autonome ou des activités du métabolisme basal.

Pharmacocinétique et pharmacologie clinique

Pharmacocinétique

Le fénofibrate est métabolisé par hydrolyse à sa forme active, l'acide fénofibrique. Chez l'humain, l'acide fénofibrique est éliminé sous forme conjuguée à l'acide glucuronique.

Chez l'humain, la demi-vie d'élimination de l'acide fénofibrique est d'environ 20 à 24 heures. Cette valeur n'est pas modifiée après administration répétée. Très peu de modifications des paramètres pharmacocinétiques ont été observées chez les sujets âgés. Cependant, chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, on note une accumulation significative et une augmentation marquée de sa demi-vie d'élimination.

Aucune différence pharmacocinétique ou métabolique n'est attribuable au sexe.

L'acide fénofibrique se lie fortement (>99 %) aux protéines plasmatiques. Cette liaison n'est pas saturable.

Dans une étude de biodisponibilité croisée, à répartition aléatoire et avec inversion de traitement, on a comparé une dose quotidienne de 200 mg de fénofibrate en capsules à une dose de 160 mg de fénofibrate en comprimés chez 24 sujets volontaires masculins en santé. Chaque sujet a reçu une dose unique par voie orale de chaque formule avec un jeûne standard. Les doses étaient administrées à une semaine d'intervalle.

**TABLEAU DES DONNÉES COMPARATIVES DE LA BIODISPONIBILITÉ
ÉTUDE AVEC DOSE UNIQUE
(Les taux plasmatiques se réfèrent à l'acide fénofibrique)**

Paramètres de biodisponibilité	Fénofibrate en comprimés de 160 mg - moyenne (CV en %)	Fénofibrate en capsules de 200 mg à posologie quotidienne – moyenne (CV en %)	Ratio des moyennes	Intervalle de confiance de 90 % Limites (%)	
				Inférieures	Supérieures
ASC_T (mcg·h/mL)	138,7 (26) arith.	152,0 (24) arith.	0,91 arith.	88	94 arith.
	134,0 (27) géom	147,8 (24) géom	0,91 géom	88	94 géom
ASC_∞ (mcg·h/mL)	141,5 (27) arith.	155,3 (25) arith.	0,91 arith.	88	95 arith.
	136,5 (28) géom	150,8 (25) géom	0,91 géom	88	94 géom
C_{MAX} (mcg/mL)	7,98 (13) arith.	8,9 (17) arith.	0,89 arith.	85	94 arith.
	7,92 (13) géom	8,8 (17) géom	0,90 géom	86	95 géom
T_{MAX} (h)	3,9 (24) arith.	4,4 (15) arith.	0,88 arith.		
t_{1/2} (h)	20,1 (21) arith.	19,4 (21) arith.	1,03 arith.		

Ces données démontrent une équivalence biologique entre le fénofibrate en comprimés et le fénofibrate en capsules à dose quotidienne unique. Au cours de l'étude de biodisponibilité, trois sujets ont rapporté une irritation gastro-intestinale après l'administration de fénofibrate en comprimés; aucune irritation n'a été rapportée après l'administration du fénofibrate, en capsules à dose quotidienne. Le lien de causalité entre ces événements et le fénofibrate en comprimés n'a pas été établi.

Études cliniques

Les effets du fénofibrate sur la mortalité globale, ainsi que sur la morbidité et la mortalité d'origine cardiovasculaire n'ont pas été déterminés.

L'action du fénofibrate a été évaluée dans plus de 150 études cliniques menées aux É.-U., au Canada et en Europe. La majorité de ces études ont porté sur le fénofibrate en capsules à dose quotidienne unique, administré à une dose quotidienne de 200 mg.

On a réalisé des études cliniques spécifiques avec le fénofibrate en capsules à dose quotidienne unique.

La première consistait en un essai de comparaison à un placebo, à double insu et en groupes parallèles. On a réparti 189 patients (120 de type IIa et 69 de type IIb) au hasard dans trois groupes : groupe recevant un placebo, groupe traité avec 200 mg de fénofibrate en capsules à dose quotidienne unique et groupe prenant 3 x 100 mg de fénofibrate en formule originale. Les patients avaient de 18 à 75 ans. L'analyse selon le principe d'intention de traiter a indiqué que le degré d'efficacité après trois mois (évalué par le nombre de patients ayant vu leur taux de cholestérol baisser de plus de 15 %) était nettement plus élevé dans le groupe recevant le fénofibrate en capsules à dose quotidienne unique (71,9 %) que dans le groupe prenant le placebo (14,8 %). Le traitement avec le fénofibrate en capsules à dose quotidienne unique agissait beaucoup plus efficacement que le placebo pour réduire le taux de cholestérol total (-18 %), de cholestérol des LDL (-22 %), de triglycérides (-19%) et d'apolipoprotéines B (-24 %).

Dans la deuxième étude, on a examiné l'efficacité du fénofibrate en capsules à dose quotidienne unique sur les paramètres lipidiques. Des 131 patients admissibles, 94 (31 de type IIa, 23 de type IIb et 40 de type IV) ont été évalués sur ce plan. Parmi les patients atteints du type IIa et IIb, 45,1 % et 69,6 %, respectivement, ont été classés comme répondant bien au traitement sur le plan du cholestérol total. Chez les patients atteints du type IIb et du type IV, on a jugé que 71,4 % et 77,7 %, respectivement, ont bien répondu au traitement pour ce qui est des triglycérides. Après trois mois de traitement, le taux moyen de cholestérol total des patients de type IIa avait diminué de 311,4 mg/dL à 258,3 mg/dL, soit une baisse moyenne de 17 %. Chez les patients de type IIb, le taux moyen de cholestérol total avait chuté de 328,0 mg/dL à 266,5 mg/dL, soit une baisse moyenne de 18,6 %. Le taux moyen de triglycérides chez les patients de type IIb avait diminué de 254,8 mg/dL à 165,7 mg/dL, soit une baisse moyenne de 34,4 %. Chez les patients atteints d'hyperlipidémie de type IV, le taux moyen de triglycérides avait chuté de 383,8 mg/dL à 231,1 mg/dL, soit une baisse moyenne de 37,9 %.

On a également mené une étude à double insu, contrôlée par placebo chez 418 patients atteints de diabète de type 2 : la Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). On a réparti les patients au hasard pour qu'ils reçoivent une dose quotidienne de 200 mg de fénofibrate ou un placebo pendant une moyenne de 38 mois. Les principaux objectifs de cette étude étaient de déterminer l'innocuité du fénofibrate à 200 mg en capsules à dose quotidienne unique chez une population de patients atteints de diabète de type 2 et de

mesurer les réponses sur le plan de l'angiographie coronarienne quantitative. Des hommes (73 %) et des femmes participaient à cette étude, ils présentaient un équilibre glycémique adéquat, un rapport cholestérol total-cholestérol des HDL ≥ 4 et, soit un taux de cholestérol des LDL de 3,5 à 4,5 mmol/L avec un taux de TG $\leq 5,2$ mmol/L, ou un taux de TG de 1,7 à 5,2 mmol/L avec un taux de cholestérol des LDL $\leq 4,5$ mmol/L. Une angiographie coronarienne quantitative satisfaisante avec des antécédents de pontage coronarien ou d'angioplastie percutanée transluminale coronaire (APTC) ou la présence d'au moins un segment coronaire présentant une sténose minimale détectable étaient aussi des critères d'admissibilité.

Le principal paramètre de l'efficacité était le paramètre moyen du segment, moyenne calculée par patient, pour tester une hypothèse de différence nulle entre les patients traités avec le fénofibrate et ceux qui ont pris le placebo. On a aussi analysé des paramètres secondaires additionnels d'efficacité sur le plan angiographique.

Les résultats angiographiques ont montré que la différence pour ce qui est du principal paramètre (diamètre moyen du segment par patient) n'a pas atteint une importance statistique significative et que la variation par rapport à la valeur initiale n'était pas significative sur le plan clinique (voir le tableau qui suit). La variation du diamètre moyen du segment était minimale dans les deux groupes durant la période de traitement, et il n'y avait aucune différence statistique entre eux.

Études DIAS: Valeurs angiographiques coronariennes moyennes (\pm E.T.), moyenne calculée par patient et par segment, au début et à la fin de l'étude (population analysée selon le principe d'intention de traiter)			
	Fénofibrate	Placebo	Valeur -p*
Analyse par patient	N=207	N=211	
- Diamètre moyen du segment (mm)			
Au début	2,70 (0,45)	2,67 (0,45)	0,494
À la fin	2,62 (0,49)	2,56 (0,50)	0,173
-Diamètre minimum du segment (mm)			
Au début	2,14 (0,44)	2,10 (0,44)	0,457
À la fin	2,05 (0,46)	1,98 (0,48)	0,028
- Pourcentage du diamètre de la sténose (%)			
Au début	21,8 (7,8)	21,8 (7,4)	0,958
À la fin	24,1 (9,8)	25,7 (10,8)	0,02

	Fénofibrate	Placebo	Valeur -p*
Analyse par segment	N=1884	N=1993	
-Diamètre moyen (mm)			
Au début	2,76 (0,84)	2,72 (0,83)	0,145
À la fin	2,68 (0,87)	2,62 (0,87)	0,037
-Diamètre minimum (mm)			
Au début	2,20 (0,82)	2,16 (0,81)	0,077
À la fin	2,11 (0,84)	2,03 (0,83)	0,541
Sténose en %			
Au début	21,0 (13,1)	21,4 (12,8)	0,309
À la fin	23,0 (15,9)	24,9 (17,2)	0,059

* valeurs -p pour le test -T (de Student) et pour l'analyse de covariance pour comparer les groupes de traitement, respectivement, au début et à la fin de l'étude (dernière valeur disponible en cours de traitement). La signification sur le plan statistique a été établie à 0,025.

On a également évalué les variations des taux de lipides des patients atteints de diabète de type 2 inclus dans l'étude DAIS. Le tableau suivant présente les principales valeurs des lipides au début et à la fin de l'étude pour le groupe ayant reçu le fénofibrate et celui ayant reçu un placebo.

Études de DAIS: Principales valeurs lipidiques moyennes (\pmE.T.) au début et à la fin de l'étude (population analysée selon l'intention de traiter)			
	Fénofibrate	Placebo	Valeurs -p*
-Cholestérol total (mmol/L)			
Au début	5,56 (0,80)	5,58 (0,72)	0,751
À la fin	4,93 (0,83)	5,42 (0,79)	< 0,001
- Triglycérides totaux (mmol/L)			
Au début	2,56 (1,23)	2,52 (1,22)	0,706
À la fin	1,65 (0,90)	2,16 (1,20)	< 0,001
- C-HDL (mmol/L)			
Au début	1,00 (0,19)	1,04 (0,21)	0,045
À la fin	1,06 (0,26)	1,06 (0,24)	0,045
- C-LDL calculé (mmol/L)			
Au début	3,36 (0,71)	3,39 (0,72)	0,532
À la fin	3,12 (0,69)	3,38 (0,73)	0,042
Rapport CT/C-HDL			
Au début	5,63 (1,08)	5,51 (1,10)	0,115
À la fin	4,87 (1,27)	5,35 (1,25)	< 0,001
Apo AI (g/L)			
Au début	1,24 (0,18)	1,26 (0,277)	0,277
À la fin	1,33 (0,22)	1,29 (0,20)	0,02
*valeurs -p pour le test -T (de Student) et pour l'analyse de covariance pour comparer les groupes de traitement au début et à la fin de l'étude (dernière valeur disponible en cours de traitement).			

Dans l'étude DAIS on a surveillé étroitement l'innocuité par les effets indésirables et les anomalies des tests de laboratoire. L'emploi du fénofibrate s'est révélé sécuritaire chez les patients atteints de diabète de type 2, puisque l'incidence globale et la gravité des effets indésirables étaient comparables dans les deux groupes de traitement. Le tableau ci-dessous résume l'incidence des effets indésirables, par système organique, observés dans le groupe ayant reçu le fénofibrate et celui ayant reçu un placebo.

Études de DAIS: Incidence des effets indésirables (EI), par système organique, ressentis par les patients atteints de diabète de type 2 pendant le traitement avec le fénofibrate ou un placebo (population analysée selon l'intention de traiter)				
Body System	Fénofibrate (N=207)		Placebo (N=211)	
	EI	Patients	EI	Patients
Nbre total de patients ayant ressenti au moins un EI	EI totaux : 1 710	201 (97,1 %)	EI totaux : 1 759	202 (95,7 %)
Organisme dans son ensemble	371 (21,7 %)	136 (65,7 %)	362 (20,6 %)	146 (69,2 %)
Cardiovasculaires	183 (10,7 %)	84 (40,6 %)	220 (12,5 %)	96 (45,5 %)
Digestifs	196 (11,5 %)	86 (41,6 %)	194 (11,0 %)	87 (41,2 %)
Endocriniens	11 (0,6 %)	10 (4,8 %)	19 (1,1 %)	11 (5,2 %)
Hémiques/lymphatiques	31 (1,8 %)	19 (9,2 %)	23 (1,3 %)	15 (7,1 %)
Métaboliques/nutritionnels	50 (2,9 %)	32 (15,5 %)	70 (4,9 %)	41 (19,4 %)
Locomoteurs	155 (9,1 %)	84 (40,6 %)	180 (10,2 %)	84 (39,8 %)
SNC	103 (6,0 %)	59 (28,5 %)	98 (5,6 %)	58 (27,5 %)
Respiratoires	301 (17,6 %)	108 (52,2 %)	279 (15,9 %)	105 (49,8 %)
Cutanés	107 (6,3 %)	58 (28,0 %)	107 (6,1 %)	48 (22,8 %)
Sens spécialisés	73 (4,3 %)	44 (21,3 %)	90 (5,1 %)	50 (23,7 %)
Génito-urinaires	118 (6,9 %)	55 (26,6 %)	103 (5,9 %)	46 (21,8 %)
Autres	11 (0,6 %)	9 (4,4 %)	14 (0,8 %)	11 (5,2 %)

Pharmacologie clinique

Action uricosurique :

Le fénofibrate a diminué les concentrations plasmatiques d'acide urique chez des sujets tant hyperuricémiques que normaux. Une étude réalisée chez 10 volontaires normaux de sexe masculin a permis de comparer des doses uniques de fénofibrate, formule originale, (300 mg) à la benzbromarone. On a observé une action uricosurique avec les deux médicaments. Lors d'une étude de 14 jours chez des patients hyperlipidémiques, on a constaté une baisse de 28 % de la concentration plasmatique d'acide urique, moins de quatre jours après le début du traitement avec une dose quotidienne de 300 mg de fénofibrate, formule originale. Cet effet est demeuré constant jusqu'à la fin de l'étude. Une étude supplémentaire menée chez des volontaires sains a confirmé le début rapide de l'effet hypo-uricémique déclenché par le fénofibrate et a démontré l'accroissement de la capacité des reins sous ces conditions à éliminer l'acide urique sans atteinte des tubules proximaux.

Effet sur l'index lithogénique :

Du fait de son analogie structurale avec les autres fibrates, on a des raisons de penser que le fénofibrate pourrait accroître le risque de lithiases biliaires en raison de l'augmentation de l'excrétion du cholestérol par la bile.

On a ainsi évalué l'index lithogénique biliaire chez des patients traités avec le fénofibrate. Dans la plupart des études, on a observé une augmentation de l'index lithogénique, mais l'effet du fénofibrate n'était pas marqué et le degré de signification variait d'une étude à

l'autre. Les proportions relatives des lipides biliaires ont également été modifiées par le fénofibrate.

On ignore comment le traitement avec le fénofibrate modifie la composition en lipides de la bile.

Biopsies de foie humain :

Deux études spécifiques chez des patients hyperlipidémiques ont été effectuées afin d'évaluer la toxicité potentielle du fénofibrate sur les cellules hépatiques. On a procédé à l'examen de biopsies hépatiques sur 38 patients dont 28 recevaient du fénofibrate, formule originale, pendant 2 ans, en moyenne. Ces biopsies n'ont pas montré de différence entre les patients recevant le traitement et les patients non traités. Les peroxyosomes étaient relativement rares. Les observations macroscopiques et électromicroscopiques n'ont révélé aucune anomalie cellulaire associée au traitement. Lors d'une étude similaire, des biopsies faites chez 10 patients ayant reçu du fénofibrate, formule originale, pendant 9 mois, en moyenne ont été comparées à des tissus prélevés sur 13 patients hyperlipidémiques à qui on avait prescrit uniquement un régime alimentaire. Aucune différence morphologique entre les deux groupes de patients ou de différence significative dans le nombre ou la dimension des peroxyosomes n'a été notée.

TOXICOLOGIE

Toutes les études de toxicologie ont été menées avec la formule originale de fénofibrate.

Toxicité aiguë

Les résultats provenant d'études réalisées chez les souris, les rats, les hamsters et les chiens montrent une faible toxicité du fénofibrate; les doses les plus élevées (3 200 à 24 000 mg/kg) n'ont provoqué aucune mort chez les espèces concernées durant une période d'observation de 7 jours. Les résultats d'autopsie étaient négatifs.

Études de toxicité chronique

Deux groupes de rats, l'un soumis à un régime alimentaire normal et l'autre à un régime riche en cholestérol, ont été traités pendant 7 jours de gavage, soit avec le fénofibrate administré à raison de 0, de 3, de 10, de 30, de 100 et de 300 mg/kg/jour, soit avec le clofibrate administré à une dose de 20, de 60, de 200 et de 600 mg/kg/jour. Bien que les niveaux d'AST aient augmenté chez les rats traités, les niveaux d'ALT se sont maintenus dans les limites de la normale chez les rats soumis au régime alimentaire normal, et se sont légèrement élevés chez les rats soumis au régime riche en cholestérol. Une hépatomégalie et une prolifération des peroxyosomes sont apparues proportionnellement aux doses excédant 30 mg/kg/jour. À l'occasion d'une étude similaire portant sur les enzymes du métabolisme des médicaments, des rats ont été traités par gavage, pendant 7 jours, soit avec le fénofibrate administré à raison de 0 ou de 100 mg/kg/jour, soit avec le clofibrate administré à une dose de 200 mg/kg/jour. L'absence de modifications significatives des paramètres mesurés suggère que les mécanismes provoquant l'hépatomégalie déclenchée par chacun des deux fibrates n'ont eu qu'un faible effet sur

les organelles cellulaires participant au métabolisme des médicaments et à la synthèse des protéines. Une troisième étude a porté sur des rats auxquels on a administré des doses orales de fénofibrate (de 0 à 1 000 mg/kg) pendant trois mois. Une baisse des lipides sanguins a été observée à tous les paliers de dosage. Les niveaux d'AST et d'ALT ont augmenté aux doses de 500 et de 1 000 mg/kg. On a observé une hépatomégalie à tous les paliers de dosage qui atteignait un maximum de 78 % en augmentation de poids, par rapport aux animaux témoins. Toutefois, elle semblait régresser rapidement. L'examen histologique n'a révélé aucune autre observation significative.

Deux études ont été menées chez les chiens, l'une d'une durée de 7 mois où on a administré des doses de 50 et de 100 mg/kg/jour, et l'autre d'une durée de 24 mois où la dose administrée était de 25 mg/kg/jour. Aucune mort n'est survenue; on a cependant noté des pertes de poids importantes associées à des lithiases biliaires et, dans quelques cas, à des néphrites interstitielles. Les paramètres biologiques ne présentaient pas de modifications notables. Le foie des animaux était d'apparence normale.

On a administré à des singes Rhésus, dans leur nourriture, soit du fénofibrate (0, 12, 50 ou 500 mg/kg/jour), soit du clofibrate (200 mg/kg/jour), pendant 12 mois. Aucun effet toxique imputable au fénofibrate n'a été observé dans aucun des groupes traités. Aucune altération histomorphologique associée au traitement n'a été décelée chez les animaux sacrifiés. Sur ce point, le singe Rhésus est semblable à l'humain, chez lequel des biopsies n'ont montré aucun signe de prolifération des peroxyosomes, pour des périodes allant jusqu'à deux ans de traitement avec le fénofibrate.

Études de cancérogénicité

Cinq études chez des rongeurs ont montré que les organes cibles pour l'effet oncogène du fénofibrate sont le foie, le pancréas et les testicules.

On a observé, chez des souris soumises durant 22 mois à une dose de 50 mg/kg/jour de fénofibrate, une augmentation du poids du foie accompagnée d'une cholestase intrahépatique, ainsi que d'une certaine dégénérescence, mais aucune tumeur hépatique.

Des augmentations de poids du foie et du rein, proportionnelles à la dose, ont été observées chez des souris recevant entre 10 et 200 mg/kg/jour de fénofibrate pendant 80 semaines.

Administrés à une dose de 200 mg/kg/jour, le fénofibrate et le clofibrate entraînent tous deux une hépatomégalie brute associée à une cholestase et, parfois, à une cholangite et à une fibrose périportale. Les lésions néoplasiques étaient limitées au foie et les carcinomes hépatocellulaires étaient, dans les deux sexes, significativement plus fréquents avec la dose la plus élevée de fénofibrate. Les adénomes hépatocellulaires étaient également augmentés chez les mâles. On a observé une augmentation de la fréquence des adénomes hépatocellulaires chez les souris femelles traitées avec le clofibrate, mais pas chez les mâles.

Dans une autre étude de toxicité de longue durée (93 semaines) menée chez les souris, le fénofibrate et le clofibrate ont augmenté l'incidence des hypertrophies hépatocellulaires, des dysplasies lobulaires et des pigmentations des cellules de Kupffer. La fréquence des tumeurs hépatiques néoplasiques et carcinomateuses était nettement plus élevée chez les deux sexes, avec la dose la plus élevée de fénofibrate (200 mg/kg). À la dose intermédiaire (60 mg/kg), l'augmentation de l'incidence totale des tumeurs était non significative chez la femelle et presque significative chez le mâle; l'incidence des carcinomes n'avait pas augmenté significativement chez le mâle et était nulle chez la femelle. Le clofibrate (400 mg/kg) a augmenté de façon significative l'incidence totale des tumeurs, mais non celle des carcinomes, chez le mâle; la femelle n'était pas affectée.

Des rats ont reçu du fénofibrate (à la dose de 0, de 10, de 45 ou de 200 mg/kg/jour) ou du clofibrate (200 mg/kg/jour), dans leur nourriture, pendant une période de 2 ans, n'ont démontré aucune différence significative sur le plan de la mortalité au cours de cette période. Les carcinomes hépatocellulaires étaient nettement plus fréquents chez les rats des deux sexes recevant la dose élevée de fénofibrate, chez les mâles recevant des doses intermédiaires et chez les mâles recevant du clofibrate. L'incidence des adénomes hépatocellulaires a augmenté considérablement chez les mâles recevant les doses intermédiaires de fénofibrate, ainsi que chez les mâles et les femelles traités avec le clofibrate. La fréquence des carcinomes et des adénomes bien différenciés des acini pancréatiques avait augmenté proportionnellement à la dose chez les mâles recevant le fénofibrate, et cette fréquence était encore plus élevée chez les rats mâles traités avec le clofibrate.

L'étude de la toxicité chronique et de la cancérogénicité du fénofibrate (0, 10 et 60 mg/kg/jour) chez les rats a été complétée par une comparaison de la réponse thérapeutique obtenue avec le clofibrate (400 mg/kg/jour) et le gemfibrozil (250 mg/kg/jour), administrés pendant une période de 117 semaines. Les poids absolus et relatifs du foie ont augmenté dans tous les groupes de traitement sauf dans celui recevant une dose de 10 mg/kg de fénofibrate. On a noté une fréquence relativement faible de carcinomes hépatocellulaires chez les rats recevant le gemfibrozil; toutefois, on a décelé des nodules néoplasiques dans le foie de 50 % des mâles ayant survécu jusqu'à la fin de l'étude. Les nodules néoplasiques étaient moins fréquents chez les rats recevant le clofibrate, mais la fréquence des carcinomes hépatocellulaires à la fin de l'étude était élevée chez ces animaux. Les adénomes des acini pancréatiques étaient significativement plus fréquents chez les rats mâles recevant 60 mg/kg de fénofibrate, tandis que l'augmentation n'était pas significative chez les femelles. Une augmentation importante des adénomes des acini et une augmentation faible des carcinomes des acini ont été notées avec le clofibrate (400 mg/kg); quelques adénomes ont aussi été observés chez les rats traités avec le gemfibrozil. La fréquence des tumeurs bénignes interstitielles du testicule avait quelque peu augmenté dans tous les groupes de traitement, à l'exception de celui recevant 10 mg/kg de fénofibrate.

Études sur la reproduction et la tératologie

À la suite de l'administration du fénofibrate chez les souris, les lapins et les rats, on n'a noté aucune augmentation de la fréquence des malformations, comparativement à celle

des groupes témoins. L'examen de la progéniture des femelles traitées avec le fénofibrate et de celle des femelles traitées avec le clofibrate n'a révélé aucune anomalie significative par comparaison avec le groupe témoin.

On a observé des signes de toxicité embryonnaire chez les rats et les lapins issus de femelles soumises aux doses les plus élevées, doses auxquelles les mères présentaient des effets adverses.

Études de toxicité génétique

Mutation génique : Les épreuves de mutagenicité *in vitro* effectuées avec le fénofibrate ou avec l'acide fénofibrique, avec ou sans activation par des préparations enzymatiques microsomales du rat ou de l'humain, ont toutes produit des résultats négatifs. Ainsi, l'acide fénofibrique n'a pas modifié la fréquence de la mutation des gènes de bactéries (Ames), de levure et de cellules lymphomateuses de souris en cultures.

Dans une seconde étude comparative réalisée avec des cellules lymphomateuses de souris, on n'a pas observé de réaction avec l'acide clofibrique, alors que la réaction observée avec la concentration la plus élevée d'acide fénofibrique a été jugée non valide du fait d'une croissance relative faible. Une activité similaire a été notée avec des concentrations toxiques de gemfibrozil et en l'absence d'activation métabolique. En conclusion, les trois fibrates ont été considérés comme étant non mutagènes selon les critères du protocole, tant en l'absence qu'en présence d'activation métabolique.

Aberrations chromosomiques : Une légère augmentation, non significative, de la fréquence des aberrations chromosomiques a été observée dans un test *in vitro* critères multiples avec des cellules lymphomateuses de souris.

Une étude comparative *in vitro* plus récente, avec des cellules d'ovaires de hamsters chinois (CHO), n'a pas montré d'aberrations chromosomiques comme telles, avec l'acide clofibrique, le gemfibrozil et l'acide fénofibrique. Par contre, l'acide clofibrique a augmenté de façon marginale la fréquence des échanges de chromatides-sœurs.

L'absence de régénération de cellules HeLa d'origine humaine incubées avec des concentrations différentes d'acide fénofibrique, avec ou sans S9, a reconfirmé la nature essentiellement non génotoxique du produit.

Effets directs sur l'ADN : La capacité d'établir des liaisons covalentes avec l'ADN des organes cibles est une propriété partagée par les substances chimiques qui agissent par initiation directe, au niveau du noyau, du processus cancérigène. Il est possible d'étudier ce type d'action génotoxique *in vivo* par analyse de l'ADN chez des rongeurs recevant le médicament marqué avec un radioélément.

On n'a pas observé de liaison à l'ADN des acides fénofibrique et clofibrique marqués au carbone radioactif (¹⁴C) bien que la liaison aux protéines soit facilement observable. Ces données excluent donc la possibilité d'attribuer l'action cancérigène hépatique des fibrates chez les rongeurs aux mutations somatiques.

Une seconde étude *in vivo* mesurant l'incorporation de la thymidine tritiée (^3H) a permis de comparer les effets de l'acide fénofibrique à ceux de l'acide clofibrique et du gemfibrozil sur la synthèse de l'ADN dans le tissu testiculaire de la souris. Toute réponse représente une modification de la synthèse de l'ADN dans les cellules testiculaires telles les cellules germinales, les cellules de Sertoli, les cellules de Leydig ou les cellules interstitielles en cours de synthèse programmée ou non.

L'acide fénofibrique et le gemfibrozil augmentent la capacité d'incorporation de la thymidine à un niveau légèrement supérieur aux valeurs de référence. Le clofibrate a entraîné une certaine inhibition de l'incorporation de la thymidine à l'ADN aux deux doses les plus faibles et une légère augmentation à la dose la plus élevée. On n'a pas utilisé d'autre produit comme témoin positif, mais on peut présumer que, par exemple, des agents alkylants génotoxiques pourraient produire une baisse de l'incorporation par inhibition de la synthèse de l'ADN. Une telle inhibition, ou ralentissement du cycle cellulaire, est bien connue avec de tels agents.

Il est difficile, en l'absence de témoin positif ou de données historiques relatives à ce nouveau test, d'évaluer l'augmentation de la synthèse de l'ADN telle qu'elle a été observée avec l'acide fénofibrique et le gemfibrozil dans les tissus testiculaires de la souris. On peut cependant s'attendre à un tel effet de la part de ces agents, dont on sait qu'ils provoquent la prolifération des peroxyosomes et qu'ils augmentent la reproduction cellulaire. Une telle augmentation serait en rapport avec un mode non génotoxique mais promoteur de ces produits chez la souris.

Lors d'une épreuve *in vitro* chez un rat sur la synthèse non programmée d'ADN (UDS) dans des hépatocytes primaires, le gemfibrozil, l'acide clofibrique et l'acide fénofibrique ont tous trois démontré une réponse négative. L'incorporation nucléaire de la radioactivité n'était pas différente avec ces produits, par rapport au témoin, et il n'y avait pas non plus de différences reliées à la dose.

Croissance cellulaire ou transformation maligne *in vitro* : L'acide fénofibrique n'a pas eu d'effet sur la croissance ou la transformation maligne de lignées cellulaires mammaliennes en milieu de culture.

BIBLIOGRAPHIE

1. Blane GF. Reviews of European clinical experience with fenofibrate. *Cardiology* 1989; 76 (Suppl. 1): 1-13.
2. Hunninghake DB. Treatment of hypertriglyceridemia with fenofibrate. *Practical Cardiology* 1989; 15 (2): 38-39.
3. Schneider AG, Ditschuneit HH, Stange EF, Ditschuneit H. Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in freshly isolated human mononuclear cells by fenofibrate. 41st Meeting of the European Atherosclerosis Group, Stockholm June 2-3, 1984, ed by: L.A. CARLSON, A.G. OLSSON in: *Treatment of hyperlipoproteinemia*, Raven Press, New-York 1984: 181-184.
4. Desager JP, Hulhoven R, Harvengt C. Uricosuric effect of fenofibrate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1980; 20(10): 560-564.
5. Blümke S, Schwartzkopff W, Lobeck H, Edmondson NA, Prentice DE, Blane GF. Influence of fenofibrate on cellular and subcellular liver structure in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 1983; 46: 105-116.
6. Gariot P, Barrat TE, Mejean L, Pointel JP, Drouin P, Debry G. Fenofibrate and human liver. Lack of proliferation of peroxisomes. *Arch Toxicol* 1983; 53(2): 151-163.
7. Blane GF, Bogaievsky Y, Bonnefous F. Fenofibrate: influence on circulating lipids and side effects in medium and long-term clinical use. *Pharmacological control of hyperlipidæmia*, ed. JR. Prous Science Publishers 1986; 187-216.
8. Blane GF. Comparative toxicity and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. *Am J Med* 1987; 83(Suppl.5B): 26-36.
9. Knopp RH, Brown WV, Dujovne CA, Farquhar JW, Feldman EB, Goldberg AC, Grundy SM, Lasser NL, Mellies MJ, Palmer RH, Samuel P, Schonfeld G, Superko HR. Effects of fenofibrate on plasma lipoproteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Am J Med* 1987; 83 (suppl. 5B): 50-59.
10. Knopp RH. Review of the effects of fenofibrate on lipoproteins, apoproteins and bile saturation. US studies. *Cardiology* 1989; 76 (Suppl. 1): 14-22 and 29-32.
11. Seidehamel RJ. Fenofibrate in type IV and type V hyperlipoproteinemia. *Cardiology* 1989; 76 (Suppl.1): 23-32.
12. Gurrieri J, Le Lous M, Renson FJ, Tourne C, Voegelin H, Majoie B, Wulfert E. Experimental study of a new potent hypolipidemic drug, isopropyl-(4'-)-p-

- chlorobenzoyl-2-phenoxy-2-methyl)-propionate (LF178).
Arzneimittelforschung 1976; 26(5): 889-894.
13. Desager JP, Harvengt C. Clinical pharmacokinetic study of procetofen, a new hypolipidemic drug, in volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1978; 16: 570-574.
 14. Podda M, Zuin M. Effects of fenofibrate on biliary lipids and bile acid pool size in patients with type IV hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1985; 55: 135-142.
 15. Brunova E, Valek J, Vondra K, Slabochova Z, Graftnetter D, Bruna J. Treatment of hyperlipoproteinemia with procetofen. *Curr Ther Res* 1982; 31(1): 37-44.
 16. Harvengt C, Heller F, Desager JP. Hypolipidemic and hypouricemic action of fenofibrate in various types of hyperlipoproteinemias. *Artery* 1980; 7(1): 73-82.
 17. Lethonen A and Viikari J. Fenofibrate and Cholestyramine in type II hyperlipoproteinemia. *Artery* 1982; 10 (5): 353-367.
 18. Avogaro P, Bittolo Bon G, Belussi F, Pontoglio E, Cassolato G. Variations in Lipids and Proteins of lipoproteins by Fenofibrate in some hyperlipoproteinæmic states. *Atherosclerosis* 1983; 47: 95-100.
 19. Chanu B, Bakir R, Goy-Loeper J, Bouthillier D, Rouffy J. Intérêt de l'évaluation d'un indice achilléen pour la surveillance thérapeutique des hyperlipoprotéinémies avec xanthomatose tendineuse (on the Evaluation of an Achilles Tendon Index for the Therapeutic Surveillance of Hyperlipoproteinemia with Tendinous Xanthomata). *Gaz Méd France*, numéro spécial du 3ème Colloque Intern. «Lipides et Athérosclérose" 13-14 mars 1982: 96-99.
 20. Rouffy J, Sauvanet JP, Chanu B, Bakir R, Goy-Loeper J, Saya C, Pinaroli F. Evaluation long terme de l'activité hypolipidémiant et de la tolérance du fénofibrate. Effet court terme du médicament sur les taux de lipides des lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL) et apoprotéines B. (Fenofibrate: Hypolipidemic activity and safety in long term treatment. Effects of HDL, LDL, VLDL and apoprotein B in short-term treatment). *Nouv Presse Méd* 1980; 9(49): 3747-3751.
 21. Drouin P. Two-year Treatment with Procetofen (Fenofibrate) in Patients with Primary Type II Hyperlipoproteinemia. Effect on Lipoprotein Lipids and Biochemical Tolerance. *Clin Ter Cardiovasc* 1982; 2: 165-170.
 22. Fromantin M, Gautier D, Quatre JM, Bon R. Efficacité et tolérance du fénofibrate au cours de traitements à long terme. *Thérapie* 1981; 36: 473-476.

23. Farnier M, Bonnefous F, Debbas N, Irvine A. Comparative Efficacy and Safety of Micronized Fenofibrate and Simvastatin in Patients With Primary Type IIa or IIb Hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 1994; 154: 441-449.
24. Chicaud P, Demange J, Debry G. Long-term (18 months) effects of fenofibrate in young in hypercholesterolemic subjects. *Presse Med* 1984; 13: 417-419.
25. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet*, 2001; 357: 905-910.
26. Guichard JP, Blouquin P, Qing Y. A new formulation of fenofibrate: suprabioavailable tablets. *Curr Med Res Opin.* 2000;16(2): 134-138.
27. Kirchgassler KU, Schmitz H, Bach G. Effectiveness and tolerability of 12-week treatment with micronized fenofibrate 200 mg in a drug-monitoring programme involving 9 884 patients with dyslipidæmia. *Clin Drug Invest.*, 1998; 15: 197-204.
28. Fodor JG, Frohlich JJ, Genest JJ Jr, McPherson PR. Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia. Report of the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. *CMAJ.* 2000;162: 1441-1447.
29. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002, 106: 3143-3421. (www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm)
30. Product Monograph - Lipidil Supra® (fenofibrate microcoated formulation), Film-Coated Tablets 100 mg, 160 mg; Distributed by Fournier Pharma Inc., Date of approval: September 11, 2003.