

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr Fenomax^{MC}
(capsules de fénofibrate)

capsules de 100 et 160 mg

Norme reconnue

Régulateur du métabolisme lipidique

Cipher Pharmaceuticals Ltd.
Bureau 201
Lauriston, Collymore Rock
Saint-Michael, Barbade

Date de révision :
Le 18 octobre 2006

Importé et distribué par :
Oryx Pharmaceuticals Inc., une filiale
d'Arrow Pharmaceuticals Inc.
6500, Kitimat Road
Mississauga (Ontario)
Canada L5N 2B8

N^{os} de contrôle :
105932
105933
105934

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	10
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	11
SURDOSAGE.....	11
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	12
CONSERVATION ET STABILITÉ	13
DIRECTIVES SPÉCIALES DE MANUTENTION	13
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE	13
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	14
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	14
ÉSSAIS CLINIQUES	15
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	22
MICROBIOLOGIE.....	23
TOXICOLOGIE	23
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	32

Pr Fenomax^{MC}
(capsules de fénofibrate)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / concentration	Ingrédients non médicinaux pertinents sur le plan clinique
Orale	Capsules de 100 et 160 mg	Lauroyle macrogol glycéride, polyéthylèneglycol, hydroxypropylcellulose et glycolate d'amidon sodique. L'enveloppe de la capsule contient du dioxyde de titane et de la gélatine.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Fenomax^{MC} est indiqué à titre de traitement complémentaire à un régime alimentaire, équivalant au moins au régime *Therapeutic Lifestyle Changes* (TLC) et au régime *Adults Treatment Panel III* (ATP III) ainsi qu'à d'autres mesures thérapeutiques, lorsque la réaction à l'alimentation et aux autres mesures ont été insuffisantes pour :

1. Le traitement des patients, y compris les patients souffrant de diabète de type 2 (non insulino-dépendant) atteints de dyslipoprotéinémie, d'hypercholestérolémie, d'hyperlipidémie de type IIa ou mixte de type IIb selon la classification de Fredrickson afin de permettre la régularisation du taux de lipides (réduction des triglycérides sériques et du cholestérol LDL et augmentation du cholestérol HDL).
2. Le traitement des patients adultes présentant un taux de triglycérides sériques très élevé (hyperlipidémie de type IV ou V selon la classification de Fredrickson) qui courent un risque élevé de séquelles et de complications (p. ex., une pancréatite) en raison de leur hyperlipidémie.

Il se pourrait que Fenomax^{MC} administré seul ne soit pas un traitement adéquat pour certains patients atteints d'hyperlipidémie familiale mixte de type IIb et d'une hyperlipoprotéinémie de type IV.

Fenomax^{MC} n'est pas indiqué pour le traitement de l'hyperlipoprotéinémie de type I.

Gériatrie (> 65 ans) :

Fenomax^{MC} est également indiqué chez les patients âgés. On a observé de très légères variations des paramètres pharmacocinétiques chez les sujets âgés.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies pour cette population (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

CONTRE-INDICATIONS

1. Grave dysfonction rénale (clairance de la créatinine < 20 ml/min) ou hépatique, y compris la cirrhose biliaire primitive.
2. Maladie préexistante de la vésicule biliaire (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
3. Hypersensibilité au fénofibrate, à tout autre ingrédient du médicament ou à d'autres médicaments appartenant à la classe des fibrates.
4. Les patients ne doivent pas prendre ce médicament pendant la grossesse ou la période d'allaitement.
5. Réaction photoallergique ou phototoxique connue lors de la prise de fibrates ou de kétoprofène.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**Généralités**

Traitement initial : Avant d'instaurer un traitement par le fénofibrate, on doit tenter de maîtriser les taux lipidiques sériques par un régime alimentaire approprié, l'exercice physique et la perte de poids chez les patients obèses. On doit aussi assurer une prise en charge adéquate des autres problèmes médicaux comme le diabète sucré et l'hypothyroïdie. Chez les patients à risque élevé, on doit prêter une attention particulière à la résolution d'autres facteurs de risque comme le tabagisme, la consommation excessive d'alcool, l'usage d'un contraceptif hormonal et l'hypertension mal maîtrisée.

Traitement à long terme : L'administration prolongée du fénofibrate étant préconisée, on doit soigneusement évaluer les risques et les bienfaits potentiels du traitement. Des analyses en laboratoire adéquates doivent être effectuées avant d'entreprendre le traitement afin de s'assurer que le patient présente effectivement un taux élevé de cholestérol et/ou de triglycérides sériques, ou encore un faible taux de cholestérol HDL. Des évaluations périodiques des lipides sériques, de la glycémie à jeun, de la créatinine et de l'ALT (SGPT) devraient être considérées lors du traitement par le fénofibrate, particulièrement pendant les premiers mois de thérapie.

Carcinogénicité et mutagénicité

Des études à long terme sur la toxicité et la cancérogénicité du fénofibrate chez les animaux ont démontré 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 aussi relevé une augmentation des tumeurs bénignes à cellules de Leydig. Les tumeurs du pancréas à cellules acineuses chez les rats mâles augmentent lorsqu'on leur administre des doses de neuf et de 40 fois la dose administrée chez l'humain. Cependant, des doses semblables n'entraînent

aucun effet ni chez la souris, ni chez le rat femelle. On a aussi observé une prolifération hépatocytaire épanouie des peroxyosomes à la suite de l'administration du fénofibrate à des rats. De telles modifications n'ont pas été observées dans le foie humain, et ce, même après 3,5 ans de traitement par le fénofibrate.

Cardiovasculaire

Sans objet.

Dépendance/tolérance

Sans objet.

Oreilles/nez/gorge

Sans objet.

Système endocrinien et métabolisme

Sans objet.

Gastro-intestinal

Sans objet.

Génito-urinaire

Sans objet.

Hématologie

À l'occasion, on a observé une légère diminution des taux d'hémoglobine, d'hématocrite et de la numération leucocytaire chez les patients qui venaient de commencer leur traitement par le fénofibrate. Ces taux se sont toutefois stabilisés lors d'une administration prolongée du médicament. On recommande des hémogrammes périodiques au cours des 12 premiers mois d'administration du fénofibrate.

Hépatique/biliaire/pancréatique

Le fénofibrate doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents d'ictère ou de troubles hépatiques.

Le fénofibrate peut accroître l'excrétion de cholestérol dans la bile et favoriser la formation de calculs biliaires. Des examens de la vésicule biliaire sont indiqués si on soupçonne la présence d'un calcul biliaire. Si ces soupçons sont confirmés, il faut cesser le traitement par le Fenomax^{MC}.

Comme c'est le cas pour d'autres fibrates, on a signalé des cas de pancréatite chez des patients prenant du fénofibrate. Cette situation pourrait être le signe d'un manque d'efficacité du médicament chez les patients atteints d'hypertriglycémie grave, effet directement attribuable au médicament, ou constituer un phénomène secondaire résultant de la présence de boues ou de lithiases dans les voies biliaires accompagnée d'une obstruction du canal cholédoque.

Immunité

Sans objet.

Neurologie

Sans objet.

Ophtalmologie

Sans objet.

Considérations péri-opératoires

Sans objet.

Psychiatrie

Sans objet.

Rénal

Chez les patients atteints d'hypoalbuminémie (p. ex, syndrome néphrotique) de même que chez ceux présentant une insuffisance rénale, on doit réduire la posologie du fénofibrate et la fonction rénale doit être surveillée régulièrement. Le fénofibrate n'est pas éliminé par l'hémodialyse et ne doit donc pas être administré aux patients dialysés.

Respiratoire

Sans objet.

Sensibilité/résistance

Sans objet.

Fonction sexuelle/reproduction

Les analyses standards visant à déterminer les effets tératogènes, les effets sur la fertilité ainsi que les effets périnataux et postnataux chez les animaux démontrent une absence relative de risque. On a toutefois relevé des cas d'embryotoxicité chez les animaux dont les mères avaient reçu des doses toxiques.

Musculosquelettique

En de rares occasions, le traitement par des médicaments de la classe des fibrates a été associé à une rhabdomyolyse ou une myosite, habituellement chez des patients dont la fonction rénale était altérée. On doit envisager la possibilité d'une myopathie lorsque le patient se plaint de myalgie diffuse, de sensibilité ou de faiblesse musculaire et/ou lorsqu'on observe une élévation marquée du taux de créatine phosphokinase.

On doit informer les patients de signaler immédiatement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicquée, particulièrement si ces symptômes sont accompagnés de malaises ou de fièvre. On doit mesurer le taux de CPK chez les patients qui rapportent de tels symptômes et cesser le traitement par le fénofibrate si le taux de CPK augmente de façon marquée (10 fois la limite supérieure de la normale) ou si l'on diagnostique une myopathie.

Peau

Sans objet.

Populations particulières

Femmes enceintes : Les femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode contraceptive sûre. Si une grossesse survient malgré ces précautions, il faut cesser le traitement par Fenomax^{MC}. Les femmes qui envisagent une grossesse doivent cesser la prise de Fenomax^{MC} plusieurs mois avant la conception.

Femmes qui allaitent : En l'absence d'information sur la présence du fénofibrate dans le lait maternel humain, les mères qui allaitent ne doivent pas utiliser le Fenomax^{MC}.

Pédiatrie (< 18 ans) : On possède une expérience limitée de l'utilisation du fénofibrate chez l'enfant et l'adolescent administré en préparation non micronisée à une dose de 5 mg/kg/jour. L'innocuité et l'efficacité de ce médicament n'ont toutefois pas été établies pour cette sous-population de patients (voir la bibliographie sélectionnée).

Gériatrie (> 65 ans) : Aucune mise en garde ou précaution précise.

Surveillance et analyses en laboratoire

Au cours de l'administration du fénofibrate, on a parfois observé des anomalies dans les analyses de la fonction hépatique, notamment une élévation des taux de transaminases et une diminution ou, rarement, une augmentation des phosphatases alcalines. Ces anomalies disparaissent toutefois après la cessation du traitement par le fénofibrate. En plus des autres tests habituels, on recommande donc de procéder à une évaluation de la fonction hépatique (AST [SGOT], ALT [SGPT] et GGT [si élevée initialement]) après trois et six mois de traitement et au moins une fois par année par la suite. On doit cesser l'administration de Fenomax^{MC} si des anomalies persistent.

EFFETS INDÉSIRABLES

Survol des effets indésirables

L'incidence des effets indésirables cliniques lors du traitement par le fénofibrate était de l'ordre de 2 à 15 % (moyenne de 6,3 %) lors des études cliniques de moins de 12 mois menées en Europe. Dans le cadre d'études à plus long terme, l'incidence des effets indésirables se situait entre 7 et 14 % (moyenne de 11,3 %). Les effets indésirables les plus fréquemment signalés se répartissent comme suit : gastro-intestinal (douleurs épigastriques, flatulences, douleurs abdominales, nausées, diarrhée, constipation), cutané (érythème, prurit, urticaire), musculosquelettique (douleurs et faiblesses musculaires, arthralgie), système nerveux central (céphalées, étourdissements, insomnie) et divers (diminution de la libido, perte de cheveux, perte de poids).

Effets indésirables survenus lors des études cliniques

Au cours de deux essais cliniques ouverts et non contrôlés menés au Canada et en Allemagne, on a évalué les effets indésirables survenus chez 375 patients recevant du fénofibrate, formulation microenrobée. Le tableau 1 présente la liste des effets indésirables possiblement ou probablement liés au fénofibrate, formulation microenrobée, rapportés par plus de 0,5 % des patients.

Tableau 1 : Nombre (%) de patients ayant rapporté des effets indésirables possiblement ou probablement liés au fénofibrate

Études multicentriques canadiennes et allemandes (12 semaines de traitement)	
Effets indésirables	Fénofibrate microenrobé (n = 375)
Système digestif	
Troubles gastro-intestinaux	4 (1,1 %)
Nausées	3 (0,8 %)
Flatulences	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 créatine-kinase (> 5 x LSN)	1 (0,3 %)
Système nerveux	
Étourdissements	2 (0,5 %)
Baisse de la libido	2 (0,5 %)

Effets indésirables moins fréquents survenus lors des essais cliniques (< 1 %)

Aucune donnée disponible.

Anomalies hématologiques et biochimiques

Lors de la plupart des essais cliniques, l'administration du fénofibrate a donné lieu à une augmentation sporadique et transitoire des taux d'aminotransférases. La fréquence des augmentations de l'AST (SGOT) et de l'ALT (SGPT) rapportée est variable. Dans le cadre des essais cliniques menées au Canada et en Allemagne, des augmentations au-delà de trois fois la limite supérieure de la normale sont survenues chez 2,0 % des patients à qui on avait administré la formulation microenrobée de fénofibrate. Lors de deux études d'évaluation de la dose, l'incidence d'élévation des taux de transaminases (> 3 x LSN) attribuable à l'administration du fénofibrate semblait être liée à la dose, soit 0,6 % (80 mg), 1,9 % (160 mg) et 4,0 % (240 mg). Les valeurs revenaient habituellement à la normale sans interruption du traitement (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). On a également observé une diminution des taux de phosphatases alcalines.

À l'occasion, on a aussi noté de légères diminutions des taux d'hémoglobine, d'hématocrite et de la numération leucocytaire chez les patients qui commencent un traitement par le fénofibrate,

mais ces observations n'étaient pas cliniquement significatives. Toutefois, on observait un retour à la normale de ces valeurs dans le cadre d'un traitement à long terme. L'administration prolongée du fénofibrate a également donné lieu, chez certains patients atteints d'hyperlipidémie de type IV, à une diminution des concentrations d'haptoglobine. Cette diminution n'a toutefois pas été associée à d'autres signes de dyscrasie sanguine et/ou à une hémolyse.

Les taux plasmatiques moyens d'urée et de créatinine ont augmenté, en particulier lors du traitement prolongé par le fénofibrate, mais ils sont demeurés dans la limite des valeurs normales dans la plupart des cas.

Le fénofibrate peut aussi provoquer une augmentation du taux de CPK et modifier les paramètres hématologiques. Ces changements disparaissent habituellement après la cessation du traitement (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Lors des études cliniques effectuées au Canada et en Allemagne, l'incidence des augmentations de la CK au-delà de cinq fois la limite supérieure de la normale chez les patients à qui on avait administré une formulation microenrobée de fénofibrate était de l'ordre d'environ 0,3 %.

Effets indésirables après la commercialisation

Parmi les effets indésirables rapportés dans le cadre de la pharmacovigilance dans les pays européens où le fénofibrate a été disponible depuis plus de 25 ans, on a rapporté des troubles gastro-intestinaux (douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, flatulences), des douleurs musculaires (myalgie diffuse, myosite, crampes, faiblesse, rhabdomyolyse) des réactions cutanées comme des éruptions cutanées, du prurit, de l'urticaire, des érythèmes ou des réactions de photosensibilité (avec ou sans érythème, vésicules ou nodules), une perte de poids, l'impuissance, l'asthénie sexuelle (rare), divers troubles nerveux, l'alopécie (rare), des pneumopathies interstitielles (très rares), des calculs biliaires, des pancréatites et des hépatites (ictère).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses

Tableau 2 - Interactions médicamenteuses avérées ou possibles

Fénofibrate	Réf	Effet	Commentaire clinique
Anticoagulants oraux	C	8 INR	On doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre en concomitance des anticoagulants oraux et le Fenomax ^{MC} . La dose d'anticoagulants oraux doit être réduite de manière à maintenir le temps de prothrombine au niveau désiré afin de prévenir les complications liées aux saignements. On recommande un suivi serré du temps de prothrombine jusqu'à ce que le taux de prothrombine soit stabilisé de manière définitive.
Statines et cyclosporine	C	Myosite, rhabdomyolyse	On a rapporté des cas graves de myosite et de rhabdomyolyse lors de l'administration concomitante de fibrates et de statines ou de fibrates et de cyclosporine. Les risques et les bienfaits possibles du traitement en concomitance doivent donc être évalués avec soins.
Résines	C	Absorption du fibrate compromise	Parce que l'absorption des fibrates est sensiblement diminuée par la présence de la cholestyramine ou de toute autre résine, un intervalle d'au moins deux heures doit être respecté entre la prise des deux médicaments.
Œstrogènes	T	↑ possible des taux lipidiques	Parce que la prise d'œstrogène peut entraîner une élévation des taux lipidiques, on doit considérer, avec soins et au cas par cas, l'administration concomitante de ces deux médicaments.

Légende : C = étude de cas; EC = étude clinique; T = théorique

Interactions entre le médicament et les aliments

Aucune interaction connue.

Interactions entre le médicament et les plantes médicinales

Aucune interaction connue.

Interactions entre le médicament et les produits de laboratoire

Aucune interaction connue.

Interactions entre le médicament et les habitudes de vie

Aucune interaction connue.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Avant d'administrer le Fenomax^{MC}, il faut prescrire au patient un régime hypocholestérolémiant standard (équivalant au moins au régime de l'*Adult Treatment Panel III* [régime TLC de l'ATP III]) et le patient doit poursuivre ce régime tout au long du traitement. Le cas échéant, on pourra aussi prescrire au patient un programme de maîtrise du poids et d'exercice physique.

Avant d'entreprendre le traitement par Fenomax^{MC}, on doit exclure les causes secondaires de l'augmentation des lipides plasmatiques et déterminer le profil lipidique du patient.

En l'absence d'une réponse significative des lipides sériques dans un délai de trois mois, il faut cesser le traitement par Fenomax^{MC}.

Posologie recommandée et ajustement posologique

Chez les adultes, la dose recommandée de Fenomax^{MC} est de 160 mg par jour. La dose maximale recommandée est de 200 mg par jour.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine entre 20 et 100 ml/min), le traitement initial recommandé est de 100 mg/jour. L'augmentation de la dose ne doit se faire qu'après l'évaluation de la tolérance et des effets sur les paramètres lipidiques. Fenomax^{MC} n'étant pas éliminé par l'hémodialyse, on ne recommande pas son administration lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 20 ml/min.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose de Fenomax^{MC}, le patient doit la prendre dès qu'il s'en rend compte de l'oubli. Toutefois, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, le patient doit sauter la dose oubliée et prendre seulement la prochaine dose au moment normalement prévu. Il ne faut pas doubler la dose de Fenomax^{MC}.

Administration

Prendre le médicament avec un repas principal.

Reconstitution : Sans objet

SURDOSAGE

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Selon des études récentes, les effets de modulation du profil lipidique du fénofibrate seraient attribués à l'activation d'un récepteur nucléaire spécifique appelé récepteur-alpha activé de la prolifération des peroxyosomes (PPAR γ) qui entraîne :

- une réduction du taux d'apo C-III et, conséquemment, une réduction du taux de particules LDL denses et 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, conséquemment, une accélération de la dégradation des lipoprotéines riches en triglycérides;
- une hausse de la production du taux d'apo A-I et d'apo A-II et une élévation correspondante du taux de HDL.

Pharmacodynamique

Le fénofibrate diminue les taux de lipides sériques en réduisant la concentration 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 concentration du cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL).

L'effet de diminution 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 une augmentation du cholestérol HDL, une diminution du cholestérol LDL et une diminution substantielle des triglycérides des VLDL.

Pharmacocinétique

Absorption : Après son administration orale, le fénofibrate est rapidement hydrolysé en acide fénofibrique, son métabolite actif. L'absorption du fénofibrate est faible et variable lorsque ce dernier est administré à jeun. Elle est plus élevée lorsque le composé est administré avec des aliments.

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

Métabolisme: Le métabolisme du fénofibrate consiste en une hydrolyse vers sa forme active, l'acide fénofibrique.

Excrétion : Chez l'humain, l'acide fénofibrique est éliminé sous forme conjuguée à l'acide glucuronique. La demi-vie d'élimination de l'acide fénofibrique se situe entre 20 et 24 heures. Cette valeur n'est pas modifiée par une administration répétée. Chez l'humain, l'excrétion s'effectue principalement par l'intermédiaire des reins.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, on a observé une accumulation significative de l'agent et une importante prolongation de la demi-vie. On doit donc, au besoin, réduire la posologie du fénofibrate en fonction du taux de clairance de la créatinine.

Populations et états particuliers

Pédiatrie : Aucune donnée rapportée.

Gériatrie : On a observé de très légères variations des paramètres pharmacocinétiques chez les sujets âgés.

Sexe : On n'a pas observé d'écart entre les sexes relativement à la pharmacocinétique et au métabolisme.

Race : Aucune donnée rapportée.

Insuffisance hépatique : Aucune donnée rapportée.

Insuffisance rénale : Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, on a observé une accumulation significative de l'agent et une importante prolongation de la demi-vie.

Polymorphisme génétique : Aucune donnée rapportée.

CONSERVATION ET STABILITÉ

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

DIRECTIVES SPÉCIALES DE MANUTENTION

Sans objet.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Fenomax^{MC}, capsules de 100 mg : capsule de gélatine dure, blanche et opaque (taille 2) contenant 100 mg de fénofibrate, sur laquelle sont imprimés en bleu clair le logo d'Oryx Pharmaceuticals et « 100 ». Fenomax^{MC} 100 mg est offert dans des flacons de 7 (échantillon pour les professionnels), de 30 et de 90 capsules.

Fenomax^{MC}, capsules de 160 mg : capsule de gélatine dure, blanche et opaque (taille 0) contenant 160 mg de fénofibrate, sur laquelle sont imprimés en bleu foncé le logo d'Oryx Pharmaceuticals et « 160 ». Fenomax^{MC} 160 mg est offert dans des flacons de 7 (échantillon pour les professionnels), de 30 et de 90 capsules.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

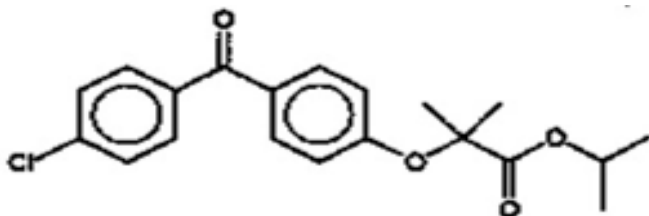
Dénomination commune : Fénofibrate

Nom chimique : Isopropyl 2-[4-(4-Chlorobenzoyl) phénoxy]-2-méthylpropionate

Formule moléculaire : C₂₀H₂₁O₄Cl

Poids moléculaire : 360,8

Formule développée :



Description : Le fénofibrate est une poudre cristalline qui va du blanc au blanc cassé.

Point de fusion : Entre 79 et 82 °C

Solubilité : Le fénofibrate est très soluble dans le dichlorométhane, soluble dans l'éthanol et insoluble dans l'eau.

ÉSSAIS CLINIQUES

Bioéquivalence aux comprimés de Lipidil Supra® (fénofibrate microenrobé)

Lors d'une étude de bioéquivalence comparant l'administration de 160 mg de Fenomax^{MC} à 160 mg de Lipidil Supra® après un petit-déjeuner à forte teneur en gras, on a pu démontrer la bioéquivalence du Fenomax^{MC} tant en ce qui a trait à la concentration maximale (C_{max}) qu'à la quantité totale absorbée dans la circulation systémique (ASC) (voir le tableau 3). Il s'agissait d'une étude en insu, à répartition aléatoire, divisée en deux volets séparés par une semaine de sevrage thérapeutique et qui comportait 25 volontaires de sexe masculin. Les échantillons sanguins ont été prélevés comme suit : avant l'administration de la dose (0) et 1, 2, 3, 3,5, 4, 4,5, 5, 5,5, 6, 6,5, 7, 8, 9, 10, 12, 24, 48 et 72 heures suivant l'administration de la dose. On a recherché la présence d'acide fénofibrique dans le plasma à l'aide de la chromatographie liquide et de la spectrométrie de masse en tandem (LC-MS/MS). La quantification limite était de 0,0500 µg/ml.

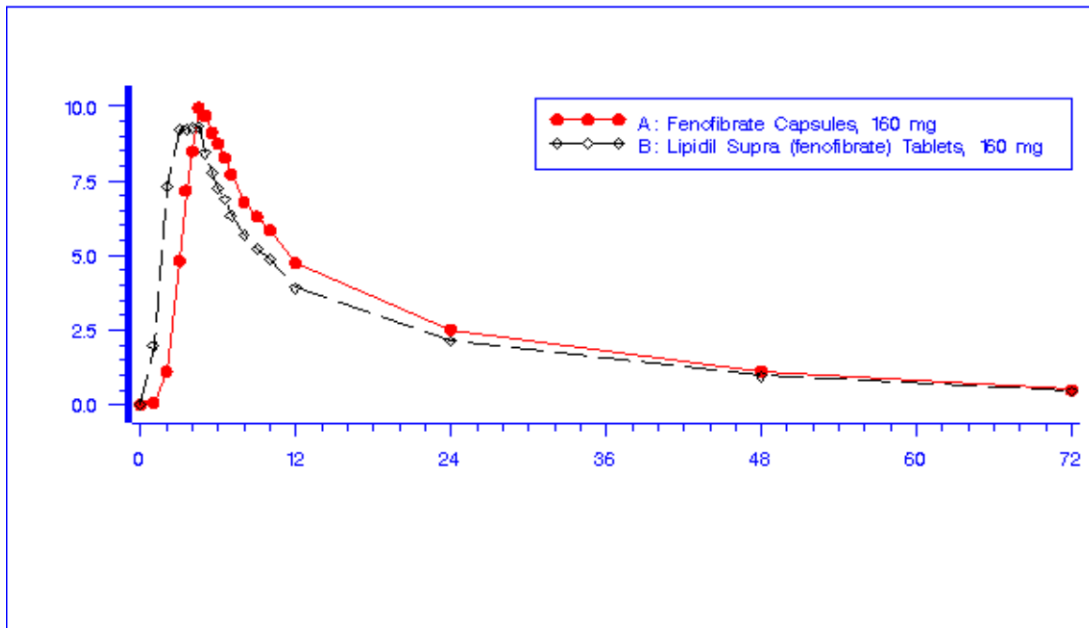
**Tableau 3 : Résumé comparatif des données de biodisponibilité pour une dose unique dans le cadre d'une étude de bioéquivalence entre Fenomax^{MC} et Lipidil Supra® chez des patients ayant pris un repas (n = 25) (1 x 160 mg)
À partir des données enregistrées
Composé à analyser : acide fénofibrique**

	Fenomax ^{MC}	Lipidil Supra® (Canada)		
Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)		Indice des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance de 90 %
ASC ₀₋₇₂ (µg. h/ml)	167,86 175,04 (28)	155,00 163,21 (32)	108,30	104,10 à 112,67
ASC _{0-inf} (µg. h/ml)	180,19 190,19 (32)	166,24 177,18 (36)	108,39	104,60 à 112,32
C _{max} (µg/ml)	10,5 10,8 (21)	10,4 10,5 (20)	101,45	94,30 à 109,14
T _{max} ^a (h)	4,5 (3,5 à 10)	3,0 (2,0 à 6,5)		-
T _{1/2} ^b (h)	18,29 (26)	18,89 (24)		-

^a Valeurs des T_{max} exprimées sous forme de moyenne (intervalle).

^b Valeurs exprimées sous forme de moyenne arithmétique (% CV) seulement.

Figure 1 : Concentration plasmatique moyenne d'acide fénofibrique ($\mu\text{g/ml}$) vs temps (h) courbes (n = 25)



A : Capsules de 160 mg de fénofibrate

B : Comprimés de 160 mg de Lipidil Supra (fénofibrate)

Les effets du fénofibrate sur la mortalité totale, la mortalité cardiovasculaire et la morbidité n'ont pas été établis.

On a évalué l'activité du fénofibrate dans le cadre de plus de 150 essais cliniques effectués aux États-Unis, au Canada et en Europe. La plupart de ces essais portaient sur une formulation micronisée de fénofibrate administrée à raison de 200 mg par jour.

Des études cliniques spécifiques ont été effectuées à l'aide d'une formulation micronisée de fénofibrate.

Le premier essai clinique était en double insu, en groupes parallèles et contrôlée par placebo. On a réparti au hasard 189 patients (type IIa : 120 et type IIb : 69) dans trois groupes à qui on a administré respectivement un placebo, 200 mg de fénofibrate micronisé ou 3 x 100 mg de fénofibrate non micronisé. Les patients étaient âgés de 18 à 75 ans. L'analyse des données relatives aux sujets sélectionnés pour le traitement a indiqué une efficacité après trois mois (déterminée par le nombre de patients ayant présenté une réduction du cholestérol > 15 %)

significativement supérieure pour le groupe prenant du fénofibrate micronisé (71,9 %) par rapport au groupe prenant un placebo (14,8 %). Le traitement à l'aide du fénofibrate micronisé s'est révélé significativement plus actif que le placebo pour réduire les taux de cholestérol total (- 18 %), de cholestérol LDL (- 22 %), de triglycérides (- 19 %) et d'apolipoprotéines B (- 24 %).

Dans le deuxième essai clinique, on a évalué l'efficacité du fénofibrate micronisé sur les paramètres lipidiques. Parmi les 131 patients admissibles, 94 (31 de type IIa, 23 de type IIb et 40 de type IV) ont fait l'objet d'une évaluation relative à l'efficacité. Parmi les patients de type IIa et de type IIb, respectivement 45,1 % et 69,6 % ont été classés comme répondant positivement au traitement quant au cholestérol total. Chez les patients de types IIb et IV, respectivement 71,4 % et 77,7 % ont été classés comme répondant positivement au traitement quant aux triglycérides. Après trois mois de traitement, la valeur moyenne du cholestérol total chez les patients de type IIa est passée de 311,4 mg/dl à 258,3 mg/dl, soit une diminution moyenne de 17 %. Chez les patients de type IIb, la valeur moyenne du cholestérol total est passée de 328,0 mg/dl à 266,5 mg/dl, une diminution moyenne de 18,6 %. La valeur moyenne des triglycérides chez les patients de type IIb est passée de 254,8 mg/dl à 165,7 mg/dl, c'est-à-dire une diminution moyenne de 34,4 %. Chez les patients de type IV, la valeur moyenne des triglycérides est passée de 383,8 mg/dl à 231,1 mg/dl, soit une réduction moyenne de 37,9 %.

On a également mené une étude en double insu, contrôlée par placebo auprès de 418 patients atteints de diabète de type 2 intitulée *The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study* (DAIS). On a réparti au hasard les patients en deux groupes auxquels on a administré respectivement 200 mg de fénofibrate une fois par jour ou un placebo pendant une moyenne de 38 mois. L'objectif premier de cette étude était de déterminer l'innocuité d'une dose de 200 mg de fénofibrate micronisé au sein d'une population de diabétiques de type 2 et de mesurer les réponses angiographiques à l'aide d'une coronarographie quantitative. Des patients de sexe masculin (73 %) et de sexe féminin ont pris part à cette étude. Chez ces patients, la glycémie était maîtrisée, la proportion cholestérol total/cholestérol HDL était de ≥ 4 et on retrouvait soit un taux de cholestérol LDL oscillant entre 3,5 et 4,5 mmol/l avec un taux de triglycérides (TG) $\leq 5,2$ mmol/l, soit un taux de TG se situant entre 1,7 et 5,2 mmol/l avec un taux de cholestérol LDL $\leq 4,5$ mmol/l. Ces patients présentaient aussi une coronarographie quantitative adéquate avec antécédents de PAC ou d'ACTP ou au moins un segment coronaire présentant une sténose minimale décelable.

Le critère d'efficacité primaire consistait en un paramètre de segment moyen dont on a fait une moyenne par patient, ce qui permettait de valider l'hypothèse d'absence de différence entre les patients traités à l'aide du fénofibrate et les patients recevant le placebo. On a aussi analysé divers paramètres secondaires d'efficacité angiographique dans le cadre de cette étude.

Les résultats des angiographies ont démontré que le critère d'efficacité primaire (diamètre moyen du segment par patient) n'a pas été statistiquement significatif et que la modification par rapport à l'état initial n'était pas cliniquement significative (voir le tableau 4). Au cours de la

période de traitement, la modification du diamètre moyen du segment a été minime pour les deux groupes et on n'a pas enregistré de différence statistique entre ces derniers.

Tableau 4 : Étude DAIS : valeurs moyennes des coronarographies (√ ET dont on a fait une moyenne par patient et par segment au début et à la fin de l'étude (population sélectionnée pour le traitement))

	Fénofibrate n = 207	Placebo n = 211	Valeur p*
Analyse par patient			
Diamètre moyen du segment (mm)			
Initial	2,70 (0,45)	2,67 (0,45)	0,494
Final	2,62 (0,49)	2,56 (0,50)	0,173
Diamètre minimum du segment (mm)			
Initial	2,14 (0,44)	2,10 (0,44)	0,457
Final	2,05 (0,46)	1,98 (0,48)	0,028
Pourcentage de sténose du diamètre (%)			
Initial	21,8 (7,8)	21,8 (7,4)	0,958
Final	24,1 (9,8)	25,7 (10,8)	0,02
	Fénofibrate n = 1 884	Placebo n = 1 993	Valeur p*
Analyse par segment			
Diamètre moyen (mm)			
Initial	2,76 (0,84)	2,72 (0,83)	0,145
Final	2,68 (0,87)	2,62 (0,87)	0,037
Diamètre minimum (mm)			
Initial	2,20 (0,82)	2,16 (0,81)	0,077
Final	2,11 (0,84)	2,03 (0,83)	0,541
Pourcentage de sténose			
Initial	21,0 (13,1)	21,4 (12,8)	0,309
Final	23,0 (15,9)	24,9 (17,2)	0,059

* Valeurs p pour le test de Student et pour l'analyse de covariance en vue de la comparaison des groupes de traitement au début et à la fin de l'étude (dernière valeur disponible pour le traitement). La signification statistique a été établie à 0,025.

On a aussi surveillé les changements des taux lipidiques chez les patients diabétiques de type 2 qui ont participé à l'étude DAIS. Les principales valeurs lipidiques au début et à la fin de l'étude sont illustrées dans le tableau 5 pour le groupe prenant du fénofibrate et pour le groupe prenant un placebo.

Tableau 5 : Étude DAIS : principales valeurs lipidiques (∀ ET) au début et à la fin de l'étude (population sélectionnée pour le traitement)

	Fénofibrate	Placebo	Valeur p*
Cholestérol total (mmol/l)			
Initial	5,56 (0,80)	5,58 (0,72)	0,751
Final	4,93 (0,83)	5,42 (0,79)	< 0,001
Triglycérides totaux (mmol/l)			
Initiaux	2,56 (1,23)	2,52 (1,22)	0,706
Finaux	1,65 (0,90)	2,16 (1,20)	< 0,001
C-HDL (mmol/l)			
Initial	1,00 (0,19)	1,04 (0,21)	0,045
Final	1,06 (0,26)	1,06 (0,24)	0,045
C-LDL calc. (mmol/l)			
Initial	3,36 (0,71)	3,39 (0,72)	0,532
Final	3,12 (0,69)	3,38 (0,73)	0,042
CT/C-HDL			
Initial	5,63 (1,08)	5,51 (1,10)	0,115
Final	4,87 (1,27)	5,35 (1,25)	< 0,001
Apo AI (g/l)			
Initiale	1,24 (0,18)	1,26 (0,277)	0,277
Finale	1,33 (0,22)	1,29 (0,20)	0,02

** Valeurs p pour le test de Student et pour l'analyse de covariance en vue de la comparaison des groupes de traitement au début et à la fin de l'étude (dernière valeur disponible pour le traitement).

Lors de l'étude DAIS, on a étroitement surveillé l'innocuité, tant en ce qui avait trait aux événements indésirables qu'aux anomalies des analyses en laboratoire. L'innocuité du fénofibrate a été démontrée chez les diabétiques de type 2 puisque l'incidence totale et la gravité des événements indésirables ont été comparables pour les deux groupes de traitement. On trouve dans le tableau 6 un résumé de l'incidence des événements indésirables observés par système et

appareil de l'organisme pour le groupe prenant du fénofibrate et pour le groupe prenant un placebo.

Tableau 6 : Étude DAIS : incidence d'événements indésirables (EI) par système et appareil de l'organisme chez les diabétiques de type 2 lors du traitement par le fénofibrate ou un placebo (population sélectionnée pour le traitement)

Système ou appareil de l'organisme	Fénofibrate (n = 207)		Placebo (n = 211)	
	EI	Patients	EI	Patients
N ^{bre} total de patients présentant au moins 1 EI	Total des EI : 1 710		Total des EI : 1 759	
Ensemble de l'organisme	371 (21,7 %)	136 (65,7 %)	362 (20,6 %)	146 (69,2 %)
Cardiovasculaire	183 (10,7 %)	84 (40,6 %)	220 (12,5 %)	96 (45,5 %)
Digestif	196 (11,5 %)	86 (41,6 %)	194 (11,0 %)	87 (41,2 %)
Endocrinien	11 (0,6 %)	10 (4,8 %)	19 (1,1 %)	11 (5,2 %)
Sanguin/lymphatique	31 (1,8 %)	19 (9,2 %)	23 (1,3 %)	15 (7,1 %)
Métabolique/ nutritionnel	50 (2,9 %)	32 (15,5 %)	70 (4,9 %)	41 (19,4 %)
Musculo- squelettique	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 %)
Respiratoire	301 (17,6 %)	108 (52,2 %)	279 (15,9 %)	105 (49,8 %)
Peau/appendices	107 (6,3 %)	58 (28,0 %)	107 (6,1 %)	48 (22,8 %)
Sens particuliers	73 (4,3 %)	44 (21,3 %)	90 (5,1 %)	50 (23,7 %)
Urogénital	118 (6,9 %)	55 (26,6 %)	103 (5,9 %)	46 (21,8 %)
Autre	11 (0,6 %)	9 (4,4 %)	14 (0,8 %)	11 (5,2 %)

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

On a évalué l'activité hypolipidémiant du fénofibrate chez des rats normaux et chez des rats hyperlipidémiques. Le fénofibrate a diminué de manière significative les taux de lipides totaux, de cholestérol LDL, de cholestérol VLDL et des triglycérides. Cet agent a aussi eu pour effet d'accroître de façon variable le taux de cholestérol HDL. Son effet était plus marqué chez les rats hyperlipidémiques et chez ceux à qui on donnait un régime à forte teneur en gras que chez les rats normaux et ceux à qui on donnait un régime alimentaire normal. Les études comparatives entre le fénofibrate et le clofibrate ont permis de déterminer que le fénofibrate était un puissant hypocholestérolémiant.

L'important effet hypolipidémiant du fénofibrate observé chez les animaux hyperlipidémiques permet de penser qu'il agit en augmentant le taux d'élimination du cholestérol. Chez les rats normocholestérolémiques, l'effet du fénofibrate serait principalement attribué à l'inhibition de la biosynthèse du cholestérol.

Le fénofibrate n'a pas d'effet anti-inflammatoire, cardiovasculaire ni respiratoire. Il n'a pas non plus d'effet sur le système nerveux central, le système nerveux autonome ou sur toute autre activité du métabolisme de base.

Pharmacologie clinique

Action uricosurique

Le fénofibrate a diminué le taux d'acide urique plasmatique tant chez les sujets normaux que chez les sujets hyperuricémiques. Lors d'une étude portant sur 10 volontaires normaux de sexe masculin, on a comparé l'effet d'une dose unique de 300 mg de fénofibrate non micronisé à du benzobromarone. Une action uricosurique a été observée pour les deux médicaments. Au cours d'une étude de 14 jours menée auprès de sujets hyperlipidémiques, on a noté une diminution de 28 % des concentrations plasmatiques d'acide urique moins de quatre jours après le début d'un traitement par 300 mg/jour d'une formulation non micronisée de fénofibrate. Cet effet est demeuré constant jusqu'à la fin de l'étude. Une autre étude menée auprès de volontaires sains a confirmé l'apparition rapide de l'effet hypouricémiant lié au fénofibrate et a démontré, dans ces circonstances, la capacité accrue d'élimination de l'acide urique par les reins sans dommages aux tubules proximaux.

Effet sur l'index lithogène

Étant donné sa ressemblance structurelle avec d'autres fibrates, on peut soupçonner le fénofibrate d'accroître le risque d'apparition de calculs biliaires en raison de l'augmentation de l'excrétion du cholestérol dans la bile.

On a évalué l'index lithogène des patients traités par le fénofibrate. Lors de la plupart des études, on a constaté un accroissement de l'index lithogène, mais l'effet du fénofibrate n'était pas marqué et la signification variait d'une étude à l'autre. Le fénofibrate a aussi eu un effet sur la proportion relative des lipides présents dans la bile.

On ne sait pas de quelle façon le fénofibrate modifie la composition lipidique de la bile.

Biopsies hépatiques chez les humains

On a mené deux études spécifiques auprès de sujet hyperlipidémiques afin d'évaluer le potentiel de toxicité hépatocellulaire du fénofibrate. On a examiné les biopsies prélevées sur 38 patients dont 28 avaient reçu une formulation non micronisée de fénofibrate au cours d'une période d'environ deux ans. On n'a pas trouvé de différence entre les échantillons prélevés chez les patients traités par le fénofibrate et sur ceux qui ne recevaient aucun traitement. Les peroxyosomes ont été relativement rares et les examens macroscopiques à la lumière et au microscope électronique n'ont révélé aucun signe d'anomalies cellulaires liées au traitement. Lors d'une étude similaire où l'on a prélevé et comparé des biopsies provenant de 10 patients traités par le fénofibrate non micronisé pendant environ 9 mois et de 13 patients hyperlipidémiques à qui on n'avait prescrit qu'un régime alimentaire, aucune différence morphologique ni de différence significative relativement au nombre et à la taille des peroxyosomes n'ont été relevées entre les deux groupes.

MICROBIOLOGIE

Sans objet.

TOXICOLOGIE

Toutes les études de toxicologie ont été réalisées à l'aide de formulations non micronisées de fénofibrate.

Toxicité aiguë

Les résultats d'études menées chez des souris, des rats, des hamsters et des chiens ont illustré la faible toxicité du fénofibrate aux doses maximales administrées (3 200 à 24 000 mg/kg) puisqu'il n'y a eu aucun décès au cours de la période d'observation de sept jours. Les autopsies n'ont rien révélé de significatif.

Études de toxicité à long terme

Des rats recevant un régime alimentaire normal ou un régime alimentaire à forte teneur en cholestérol ont été traités pendant sept jours par gavage à l'aide de 0, 3, 10, 30, 100 et 300 mg/kg/jour de fénofibrate ou de 20, 60, 200 et 600 mg/kg/jour de clofibrate. Chez les rats traités, les taux d'AST (SGOT) ont augmenté, mais les taux d'ALT (SGPT) sont demeurés dans les limites de la normale chez les rats recevant un régime alimentaire normal et n'ont été que

faiblement augmentés chez les rats à qui on donnait un régime alimentaire à forte teneur en cholestérol. On a observé l'apparition d'une hépatomégalie et d'une prolifération des peroxyosomes liées à la dose lorsque cette dernière dépassait 30 mg/kg/jour. Lors d'une deuxième étude du même genre sur les enzymes intervenant dans le métabolisme du médicament, on a gavé quotidiennement des rats pendant sept jours à l'aide de 0 ou 100 mg/kg de fénofibrate, ou de 200 mg/kg de clofibrate. L'absence de modification significative dans les paramètres mesurés laisse penser que les mécanismes entraînant une hépatomégalie causée par les deux fibrates ont peu d'effet sur les organites chargés du métabolisme du médicament et de la synthèse des protéines. Dans le cadre d'une troisième étude chez des rats, on a administré aux animaux des doses orales de fénofibrate (de 0 à 1 000 mg/kg) pendant trois mois. On a observé une diminution des lipides sanguins pour toutes les doses. Les valeurs d'AST (SGOT) et d'ALT (SGPT) ont augmenté lors de l'administration des doses de 500 et de 1 000 mg/kg. On a observé une hépatomégalie pour toutes les doses. L'hypertrophie hépatique atteignait dans certains cas jusqu'à 78 % du poids initial, mais semblait régresser rapidement. Aucune autre donnée significative n'a été relevée lors des examens histologiques.

On a aussi effectué chez des chiens une étude de sept mois à l'aide de 50 et de 100 mg/kg/jour ainsi qu'une étude de 24 mois à l'aide de 25 mg/kg/jour. Aucun chien n'est décédé, mais on a observé des pertes de poids substantielles en raison de cas de cholélithiase et de certains cas de néphrite interstitielle. Aucun changement important des paramètres biologiques n'a été observé. Les foies paraissaient normaux.

Pendant 12 mois, on a mélangé à la nourriture de singes rhésus soit 0, 12, 50 ou 500 mg/kg de fénofibrate ou 200 mg/kg/jour de clofibrate. On n'a observé aucun effet toxique lié au fénofibrate dans les groupes à l'étude. On n'a pas non plus relevé de changements histomorphologiques liés à l'agent chez les animaux sacrifiés. Le singe rhésus s'apparente donc à l'homme où l'on n'a pas relevé de signe de prolifération des peroxyosomes lors de l'étude des biopsies, et ce, même après deux ans de traitement par le fénofibrate.

Étude de cancérogénicité

Lors de cinq études menées chez des rongeurs et portant sur les effets du fénofibrate administré dans les aliments, on s'est aperçu que les organes ciblés par les effets cancérogènes étaient le foie, le pancréas et les testicules.

Chez les souris, l'administration de 50 mg/kg/jour de fénofibrate pendant 22 mois a donné lieu à un accroissement du poids du foie et à une cholestase intrahépatique de même qu'à certaines modifications dégénératives, mais n'a pas entraîné l'apparition de tumeurs hépatiques.

On a aussi observé une augmentation du poids du foie et des reins liée à la dose chez des souris à qui on avait administré de 10 à 200 mg/kg/jour de fénofibrate pendant 80 semaines. Administrés à raison de 200 mg/kg/jour, le fénofibrate et le clofibrate ont tous deux entraîné une hépatomégalie macroscopique associée à une cholestase et à une cholangite occasionnelle de

même qu'à une fibrose périporte. Les lésions néoplasiques ont été confinées au foie et on a observé un accroissement significatif de l'incidence des carcinomes hépatocellulaires avec les doses élevées de fénofibrate chez les deux sexes. L'incidence des adénomes hépatocellulaires était également accrue chez les mâles. Chez les souris traitées par le clofibrate, on a trouvé une incidence accrue des adénomes hépatiques chez les femelles, mais pas chez les mâles.

Le fénofibrate et le clofibrate ont tous deux été associés à une incidence accrue d'hypertrophie hépatocellulaire, de dysplasie lobulaire et de la pigmentation des cellules de Kupffer dans le cadre d'une autre étude de toxicité de longue durée (93 semaines) chez des souris. Chez les deux sexes, l'incidence totale de néoplasmes et de carcinomes hépatiques a significativement augmenté avec l'administration d'une forte dose de fénofibrate (200 mg/kg). Avec la dose intermédiaire (60 mg/kg), l'incidence combinée des tumeurs était presque significative chez les mâles, mais pas chez les femelles tandis que l'incidence des carcinomes n'était pas significativement augmentée chez les mâles et absente chez les femelles. De plus, le clofibrate (400 mg/kg) a significativement augmenté l'incidence totale de tumeurs, mais pas des carcinomes chez les mâles; les femelles n'étaient pas affectées.

Les rats auxquels on a administré du fénofibrate (0, 10, 45 ou 200 mg/kg/jour) ou du clofibrate (200 mg/kg/jour) mélangé à leur nourriture pendant deux ans n'ont présenté aucune différence significative quant à la mortalité pendant toute la durée de l'étude. On a toutefois relevé une incidence significativement accrue de carcinomes hépatocellulaires chez les rats des deux sexes à qui on avait administré une forte dose de fénofibrate de même que chez les mâles à qui on avait administré une dose moyenne de fénofibrate et enfin chez les mâles à qui on avait donné du clofibrate. Chez les rats mâles à qui on avait administré une dose moyenne de fénofibrate et chez les rats des deux sexes à qui on avait donné du clofibrate, on a également relevé une incidence significativement accrue des adénomes hépatocellulaires. Il y a également eu augmentation liée à la dose de l'incidence des carcinomes et des adénomes du pancréas à cellules acineuses bien différenciés chez les mâles traités avec du fénofibrate. Une incidence plus élevée de ces cancers a aussi été observée chez les rats mâles qui avaient reçu du clofibrate.

On a aussi étudié de manière plus détaillée la toxicité et la cancérogénicité à long terme du fénofibrate chez des rats (0, 10 et 60 mg/kg/jour) afin de comparer les réponses liées au traitement à celles produites par les traitements au clofibrate (400 mg/kg/jour) et au gemfibrozil (250 mg/kg/jour) pendant 117 semaines. Il y a eu augmentation du poids absolu et relatif du foie pour tous les groupes de traitement à l'exception de celui qui recevait de 10 mg/kg de fénofibrate. De plus, même si elle était comparativement faible, on a observé une incidence de carcinomes hépatocellulaires chez les rats ayant reçu du gemfibrozil et on a trouvé des nodules néoplasiques dans le foie de 50 % des mâles qui ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. On a trouvé moins de nodules néoplasiques chez les rats traités par le clofibrate, mais il y avait chez ces animaux une incidence élevée de carcinomes hépatocellulaires à la fin de l'étude. Une incidence significativement élevée des adénomes du pancréas à cellules acineuses a été observée chez les rats mâles à qui on avait administré 60 mg/kg de fénofibrate tandis que l'augmentation

n'était pas significative chez les femelles. Une incidence significativement accrue des adénomes à cellules acineuses et une légère augmentation de l'incidence des carcinomes à cellules acineuses ont été observées chez les rats traités par le clofibrate (400 mg/kg). On a également relevé quelques adénomes chez les rats traités par le gemfibrozil. On a aussi noté une incidence accrue de tumeurs bénignes à cellules Leydig des testicules chez tous les groupes de traitement à l'exception du groupe qui avait reçu 10 mg/kg de fénofibrate.

Études de reproduction et tératologie

On n'a relevé aucun signe d'accroissement de la fréquence de malformations chez les souris, les lapins et les rats par rapport aux sujets du groupe témoin à la suite de l'administration du fénofibrate. L'examen des rejetons des mères traitées par le fénofibrate et le clofibrate n'a pas révélé d'anomalie significative par rapport aux rejetons du groupe témoin.

Chez les rats et les lapins, on a relevé des signes d'embryotoxicité avec l'administration de doses maximales qui avaient entraîné des effets indésirables chez les mères.

Études de toxicité génétique

Mutations génétiques : Les études de mutagenicité *in vitro* sur le fénofibrate ou l'acide fénofibrique, en présence ou en l'absence d'un activateur métabolique, soit des préparations d'enzymes microsomales provenant de rats ou d'humains, ont tous donné des résultats négatifs. On peut donc conclure que l'acide fénofibrique n'a eu aucun effet sur la fréquence de mutation génétique des bactéries (Ames), des levures et des cultures de cellules de lymphome de la souris.

Lors d'une deuxième étude comparative sur des cellules de lymphome de la souris, on n'a observé aucune réponse à l'acide clofibrrique. On a rejeté l'évidence d'un certain degré de réponse à l'acide fénofibrique à la plus forte concentration administrée en raison du faible taux de croissance relative. En l'absence d'activation métabolique, on a observé une activité semblable pour le gemfibrozil à des concentrations toxiques. En conclusion, les trois fibrates ont été trouvés non mutagènes selon les critères du protocole, et ce, tant en l'absence qu'en présence d'activation métabolique.

Aberrations chromosomiques : On a relevé un accroissement non significatif de l'incidence des aberrations chromosomiques lors d'une étude *in vitro* comportant plusieurs critères d'évaluation menée sur des cellules de lymphome de la souris.

On n'a pas relevé d'aberrations chromosomiques lors des récentes études *in vitro* pour l'acide clofibrrique, le gemfibrozil et l'acide fénofibrique sur des cellules d'ovaire de hamster chinois. On a toutefois remarqué que l'acide clofibrrique avait un effet marginal sur l'accroissement de la fréquence des échanges entre chromatides sœurs.

L'absence de réparation des excisions sur des cellules HeLa de provenance humaine incubées dans diverses concentrations d'acide fénofibrique, avec ou sans activateur S9, a permis de réaffirmer la nature essentiellement non génotoxique du produit.

Effets directs sur l'ADN : La capacité de fixation par liaison covalente à l'ADN d'un organe cible qui engendre directement un processus cancéreux à l'échelle nucléaire est une propriété fréquemment observée chez les substances chimiques. Ce type d'activité génotoxique peut être étudié à l'aide d'essais *in vivo* sur l'ADN chez les rongeurs traités à l'aide d'un médicament radiomarqué.

Bien qu'on ait facilement observé la liaison des acides fénofibrique et clofibrique aux protéines, on n'a pas relevé de liaison à l'ADN à la suite de l'administration orale de ces acides marqués au C¹⁴. Selon ces données, on doit donc exclure l'hypothèse d'une mutation somatique pour expliquer l'activité hépatocarcinogène connue de ces fibrates chez les rongeurs.

Lors d'un deuxième essai *in vivo*, on a comparé les effets de l'acide fénofibrique à ceux de l'acide clofibrique et du gemfibrozil sur la synthèse de l'ADN au sein des tissus testiculaires de souris par l'intermédiaire de l'incorporation de ³H-thymidine. Toute réponse était représentative d'une modification de la synthèse de l'ADN, quel que soit le type de cellule testiculaire (cellules germinales, cellules de Sertoli, cellules de Leydig ou interstitielles), lorsqu'il y avait synthèse programmée ou non.

L'acide fénofibrique et le gemfibrozil ont tous deux entraîné de modestes accroissements de l'incorporation de thymidine au-delà des valeurs témoins. Le clofibrate a pour sa part causé un certain degré d'inhibition de l'incorporation de la thymidine à l'ADN pour les deux concentrations les plus faibles et un léger accroissement de ce processus pour la concentration la plus élevée. On n'a pas fait appel à une substance témoin positive, mais on peut présumer, par exemple, que l'usage d'un agent alcoylant génotoxique pourrait entraîner une diminution de l'incorporation de la thymidine en raison de l'inhibition de la synthèse de l'ADN. On connaît bien l'effet inhibiteur ou retardant de ces agents sur le cycle de la reproduction cellulaire.

Il est difficile d'évaluer l'augmentation de la synthèse de l'ADN qui a été observée sur les tissus testiculaires de souris à la suite de l'administration d'acide fénofibrique et de gemfibrozil en l'absence d'une substance témoin positive ou de données antérieures pour ce nouveau test. On peut cependant présumer d'un tel effet chez ces agents qui entraînent une prolifération des peroxysomes et une accélération de la reproduction cellulaire. La survenue de cette accélération de la reproduction cellulaire serait conforme au mode d'action non génotoxique, mais activatrice de croissance de tels agents chez la souris.

Chez les rats, lors d'un essai de synthèse d'ADN non programmée *in vitro* sur des hépatocytes primaires, le gemfibrozil, l'acide clofibrique et l'acide fénofibrique ont tous entraîné une réponse

négative. Aucun de ces agents n'a entraîné de marquage nucléaire significativement différent de celui des agents témoins et on n'a pas non plus relevé de tendance liée à la dose.

Croissance cellulaire ou apparition de malignité *in vitro* : L'acide fénofibrique n'a pas eu d'effet sur la croissance ou l'apparition de malignité dans des lignées de cellules cultivées de mammifères.

RÉFÉRENCES

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. Blumke S, Schwartzopff W, Lobeck H, Edmonson 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 hyperlipidaemia, 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, is opropyl-[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 type IV hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1985; 55: 135-142.
15. Brunova E, Valek J, Vondra K, Slabochova Z, Grafnetter 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 hyperlipoproteinaemic 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 hypolipidémiante et de la tolérance du fénofibrate. Effect á 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 á 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 II a or II b Hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 1994; 154: 441-449.
24. Chicaud P., Demange J., Debry G. Long-Term (18 months) effects of fenofibrate in young 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 9884 patients with dyslipidaemia. *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.
30. Monographie des comprimés Lipidil Supra[®] (préparation de fénofibrate microenrobée et recouverte d'une pellicule). N° de contrôle 078718, 22 août 2003.
31. Study No. 01-451 (FENPK.01.05): A Blinded, Single-Dose, Randomized, Two-Way Crossover Bioequivalence Study of Two Formulations of Fenofibrate 160 mg in Healthy Subjects, under Fed Conditions. October 29, 2001 - November 8, 2001.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

Pr **Fenomax^{MC}**
capsules de fénofibrate

Ce feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation de la vente de Fenomax^{MC} au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements sur Fenomax^{MC}. Pour toute question relative au médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Fenomax^{MC} réduit le taux de cholestérol sanguin, en particulier le cholestérol associé aux lipoprotéines de faible ou de très faible densité (« mauvais » cholestérol). Fenomax^{MC} réduit également les taux de triglycérides élevés associés à l'hypercholestérolémie (trop de cholestérol dans le sang) et augmente la portion de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL ou « bon » cholestérol). En raison de son effet sur ces paramètres, Fenomax^{MC} est également indiqué dans le traitement de la dyslipoprotéïnémie (anomalie des lipoprotéines dans le sang) chez les patients adultes atteints du diabète de type 2. Les taux d'acide urique dans le sang sont également réduits avec le traitement par Fenomax^{MC}.

Les effets de ce médicament :

Voir section précédente.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

L'innocuité (la sécurité) de l'utilisation de Fenomax^{MC} chez les enfants et les jeunes adolescents n'a pas été établie.

Fenomax^{MC} n'est pas recommandé pendant la grossesse. En cas de grossesse pendant le traitement, Fenomax^{MC} doit être arrêté et le médecin doit être informé.

Il n'est pas recommandé de prendre Fenomax^{MC} lorsque vous allaitez.

Ingrédient médicamenteux :

Fénofibrate

Ingrédients non médicamenteux importants :

Hydroxypropylcellulose, lauroyl macrogol glycéride, polyéthylène glycol, glycolate d'amidon sodique. L'enveloppe de la capsule contient du dioxyde de titane et de la gélatine.

Présentation :

Capsules de 160 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser Fenomax^{MC}, consultez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous avez déjà eu une réaction allergique à (ou si vous tolérez mal) Fenomax^{MC}, l'un de ses ingrédients, ou tout autre traitement lipidique;
- vous avez des problèmes de foie ou de reins;
- vous avez des problèmes de vésicule biliaire ou de calcul biliaire;
- vous êtes enceinte, si vous avez l'intention de devenir enceinte, si vous allaitez ou si vous avez l'intention d'allaiter;
- vous prenez d'autres médicaments, en particulier un anticoagulant oral comme la warfarine.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Les médicaments qui peuvent interagir avec Fenomax^{MC} incluent : les anticoagulants oraux, les statines, la cyclosporine, les résines et les œstrogènes.

BONNE UTILISATION DE CE MÉDICAMENT

CE MÉDICAMENT EST PRESCRIT POUR TRAITER UN PROBLÈME DE SANTÉ SPÉCIFIQUE ET POUR VOTRE USAGE PERSONNEL. NE LE DONNEZ PAS À QUELQU'UN D'AUTRE.

GARDEZ TOUT MÉDICAMENT HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

SI VOUS VOULEZ OBTENIR PLUS DE RENSEIGNEMENTS, CONSULTEZ VOTRE MÉDECIN OU VOTRE PHARMACIEN.

Ce médicament doit uniquement être utilisé pour compléter un régime alimentaire approprié recommandé par votre médecin. Vous devez être suivi par votre médecin pour le traitement à long terme de taux lipidiques élevés. La prescription de ce médicament ne remplace en aucun cas un traitement basé sur un régime alimentaire. De plus, selon la situation, votre médecin pourrait vous recommander de faire plus d'exercice physique, de perdre du poids ou d'entreprendre d'autres démarches. Respectez l'ordonnance à la lettre. Ne modifiez pas la dose sans l'avis de votre médecin. Consultez votre médecin avant de mettre fin au traitement puisque l'arrêt pourrait entraîner l'augmentation de vos taux de lipides dans le sang.

- Fenomax^{MC} doit être pris avec un repas principal, comme indiqué par votre médecin.
- Il est particulièrement important de suivre ce conseil puisque le fénofibrate est moins bien absorbé et par conséquent moins efficace lorsqu'il n'est pas pris avec de la nourriture.

- Votre médecin vous demandera de passer régulièrement des examens médicaux et des tests de laboratoire. Nous vous recommandons fortement de vous présenter à ces rendez-vous.
- Informez votre médecin de tout problème de santé qui survient alors que vous prenez Fenomax^{MC} et de tout médicament avec ou sans ordonnance que vous prenez. Si vous avez besoin d'un autre traitement médical, signalez au médecin que vous prenez Fenomax^{MC}.
- Si vous ne vous sentez pas bien alors que vous prenez Fenomax^{MC}, dites-le à votre médecin (consultez la section sur les **EFFETS SECONDAIRES**).
- Consultez immédiatement votre médecin si vous ressentez des faiblesses, une sensibilité ou des douleurs musculaires inexplicables.
- Les effets de Fenomax^{MC} dans la prévention des crises cardiaques, de l'athérosclérose ou des maladies du cœur ne sont pas encore connus.

Dose habituelle :

Une capsule par jour prise avec votre repas principal de la journée.

Surdose :

Si vous croyez avoir pris une surdose de Fenomax^{MC}, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou rendez-vous à l'urgence immédiatement.

Dose oubliée :

Si vous avez oublié une dose de Fenomax^{MC}, prenez-la dès que vous vous en rendez compte. Toutefois, s'il est presque l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et prenez seulement la prochaine dose au moment normalement prévu. Ne doublez pas la dose de Fenomax^{MC} pour compenser la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Tout médicament peut entraîner des effets indésirables en plus de son action escomptée.

Des effets indésirables peuvent survenir chez certains patients. Ils peuvent apparaître et disparaître sans danger particulier, mais si les effets indésirables persistent ou deviennent inconfortables, vous devez en informer votre médecin sans délai. De tels effets peuvent inclure : douleurs abdominales, constipation, diarrhée, nausées, maux de tête, étourdissements, éruptions cutanées, douleurs musculaires ou crampes et fatigue.

Ceci ne constitue pas une liste complète des effets secondaires. Si vous éprouvez des effets secondaires inattendus lors de la prise de Fenomax^{MC}, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

CONSERVATION DU MÉDICAMENT

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

SIGNALEMENT D'EFFETS SECONDAIRES POSSIBLES

Afin de surveiller l'innocuité des médicaments, Santé Canada recueille des renseignements concernant certains effets graves ou inattendus des médicaments. Si vous pensez avoir souffert d'une réaction grave ou inattendue à ce médicament, vous pouvez en faire mention à Santé Canada :

Téléphone (sans frais) : 866-234-2345
Télécopieur (sans frais) : 866-678-6789
Courriel : cadrmc@hc-sc.gc.ca

Courrier :
Centre national des EI
Division de l'information sur l'innocuité et l'efficacité des produits de santé commercialisés
Direction des produits de santé commercialisés
Pré Tunney, IA : 0701C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

NOTE : Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de communiquer avec Santé Canada.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

Vous pouvez vous procurer ce document et la monographie complète du produit préparée pour les professionnels de la santé à l'adresse suivante :

<http://www.oryxpharma.com>
ou en communiquant avec Oryx Pharmaceuticals Inc. au : 1-866-260-6291.

Ce feuillet a été préparé par Cipher Pharmaceuticals Ltd.

Dernière mise à jour : le 18 octobre 2006.