

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrPRO-FENO-SUPER – 100
PrPRO-FENO-SUPER – 160
PrPRO-FENO-SUPER – 200

Fénofibrate en comprimés pelliculés
Norme Pro Doc
100 mg, 160 mg et 200 mg

Régulateur du métabolisme des lipides

PRO DOC LTÉE
2925, boul. Industriel
Laval, Québec
H7L 3W9

DATE DE RÉVISION :
12 septembre 2014

Numéro de contrôle ; 177779

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}PRO-FENO-SUPER – 100
^{Pr}PRO-FENO-SUPER – 160
^{Pr}PRO-FENO-SUPER – 200
fénofibrate en comprimés pelliculés
Norme Pro Doc
100 mg, 160 mg et 200 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE
Régulateur du métabolisme des lipides

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le fénofibrate abaisse le taux des lipides sériques en diminuant 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 des lipoprotéines de haute densité (HDL).

L'effet du fénofibrate semble plus important sur les VLDL que sur les LDL. Les doses thérapeutiques de fénofibrate produisent une élévation du cholestérol-HDL, une réduction du cholestérol-LDL et une réduction substantielle des triglycérides des VLDL.

Le fénofibrate est un dérivé de l'acide fibrique dont les effets modulateurs sur le profil lipidique observés chez l'humain découlent de l'activation d'un récepteur nucléaire spécifique appelé récepteur-alpha activé de la prolifération des peroxysomes (PPAR α), qui entraîne :

- une réduction du taux d'apolipoprotéines C-III et, par conséquent, une diminution de la concentration de particules athérogènes denses des LDL;
- 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, par conséquent, une accélération de la dégradation des lipoprotéines riches en triglycérides;
- une augmentation de la production d'apolipoprotéines A-I et A-II.

Métabolisme et excrétion

Après son administration par voie orale, le fénofibrate est rapidement hydrolysé en acide fénofibrique. Chez l'humain, le fénofibrate est excrété principalement par le rein. Sa demi-vie est d'environ 20 heures.

Absorption

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 de la nourriture.

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, on observe une prolongation prononcée de la demi-vie et une accumulation importante du médicament. Par conséquent, il pourrait être nécessaire de réduire la dose de fénofibrate selon le taux de clairance de la créatinine.

Pédiatrie

On a 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. Toutefois, son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies dans cette sous-population de patients (voir la bibliographie sommaire).

Distribution

L'acide fénofibrique est fortement lié (> 99 %) à l'albumine plasmatique. Cette liaison n'est pas saturable.

BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Une étude de biodisponibilité à dose unique, randomisée, croisée à deux phases, a été menée chez des hommes adultes nourris, en bonne santé. La biodisponibilité des comprimés de PRO-FENO-SUPER à 160 mg par rapport aux comprimés de Lipidil Supra® à 160 mg, a été déterminée après administration d'une dose unique de 160 mg (1 comprimé à 160 mg). Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques déterminées pour chacune des préparations sont présentées au tableau suivant pour les 16 sujets ayant terminé l'étude.

| Résumé des données de biodisponibilité comparative | | | |
|--|--|-------------------------|--|
| Acide fénofibrique (Dose : 1 comprimé à 160 mg) (d'après les mesures) | | | |
| Paramètre | Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (C.V.) | | Ratio en %des moyennes géométriques |
| | PRO-FENO-SUPER | 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 fabriqué par Laboratoires Fournier S.A., Dijon, France et distribué par Fournier Pharma Inc., Montréal, Québec, et a été acheté au Canada.

** La médiane (écart) est présentée pour T_{max}.

*** La moyenne arithmétique (CV en %) est présentée pour T_{1/2}.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

PRO-FENO-SUPER (comprimés de fénofibrate) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire équivalant au moins au régime alimentaire TLC du ATP III (Adult Treatment Panel III) et à d'autres mesures thérapeutiques, lorsque la réponse à ce régime alimentaire et ces autres mesures thérapeutiques est insuffisante, dans les cas suivants :

1) Traitement des patients présentant une dyslipoprotéïnémie (hypercholestérolémie, hyperlipidémie de type IIa ou mixte 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 les taux de triglycérides sériques et de cholestérol-LDL et en augmentant le taux de cholestérol HDL.

2) Traitement des adultes atteints d'une hypertriglycéridémie très élevée, d'une hyperlipidémie de type IV et de type V, selon la classification de Fredrickson, qui présentent un risque important de séquelles et de complications (p. ex., une pancréatite) en raison de cette hyperlipidémie.

Il est possible que PRO-FENO-SUPER (comprimés de fénofibrate) administré seul ne soit pas un traitement adéquat chez certains patients présentant une hyperlipidémie familiale mixte de type IIb et une hyperlipoprotéïnémie de type IV.

PRO-FENO-SUPER (comprimés de fénofibrate) n'est pas indiqué pour le traitement de l'hyperlipoprotéïnémie de type I.

CONTRE-INDICATIONS

- Insuffisance hépatique (notamment cirrhose biliaire primitive et anomalie persistante et inexplicée de la fonction hépatique).
- Maladie préexistante de la vésicule biliaire (voir MISES EN GARDE).
- Insuffisance rénale grave.
- Pancréatite chronique ou aiguë.
- Hypersensibilité au fénofibrate, à tout ingrédient du médicament ou à d'autres médicaments appartenant à la classe des fibrates.
- Allergie aux arachides, à l'huile d'arachide, à la lécithine de soja ou à des produits connexes en raison du risque de réactions d'hypersensibilité.
- Le médicament ne doit pas être administré durant la grossesse ou la période d'allaitement.
- Réaction photoallergique ou phototoxique connue au cours d'un traitement par des fibrates ou le kétoprofène.
- PRO-FENO-SUPER ne doit pas être administré en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) chez des patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie.
- Âge inférieur à 18 ans.

MISES EN GARDE

Fénofibrate et inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase

(statines)

L'administration concomitante de PRO-FENO-SUPER (formule microenrobée de fénofibrate) et d'une statine doit être évitée à moins que les avantages obtenus sur les taux de lipides l'emportent sur le risque accru lié à cette association.

Chez des adultes en bonne santé, l'administration concomitante de PRO-FENO-SUPER et de pravastatine (40 mg) à raison d'une fois par jour, pendant 10 jours a élevé la C_{max} moyenne et l'ASC moyenne de la pravastatine de 36 % (écart : d'une diminution de 69 % à une augmentation de 321 %) et de 28 % (écart : d'une diminution de 54 % à une augmentation de 128 %), respectivement. L'administration concomitante de fénofibrate et de pravastatine a aussi augmenté la C_{max} moyenne et l'ASC moyenne du principal métabolite, soit 3-alpha-hydroxy-isopravastatine, de 55 % (écart : d'une diminution de 32 % à une augmentation de 314 %) et de 39 % (écart : d'une diminution de 24 % à une augmentation de 261 %), respectivement.

L'utilisation concomitante de dérivés de l'acide fénofibrique et d'inhibiteurs de l'HMG- CoA réductase a été associée, en l'absence d'une action pharmacocinétique marquée, à une rhabdomyolyse, à une élévation importante des taux de créatine kinase (CK) et à une myoglobulinurie, entraînant dans une proportion importante de cas une insuffisance rénale aiguë comme le révèlent de nombreux rapports de cas.

Cette association médicamenteuse ne doit pas être administrée à des patients qui présentent des facteurs prédisposant à la myopathie (myopathie préexistante, âge > 70 ans, atteinte rénale, atteinte hépatique, infection grave, chirurgie ou traumatisme, santé fragile, hypothyroïdie ou déséquilibre électrolytique, antécédents personnels ou familiaux de maladies musculaires héréditaires, antécédents de toxicité musculaire avec un autre médicament de la classe des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, utilisation concomitante d'un fibrate, de niacine ou d'ézétimibe, abus d'alcool, activité physique excessive, diabète avec stéatose hépatique qui risque d'entraîner des situations susceptibles de provoquer une augmentation du taux plasmatique de l'ingrédient actif).

Pour obtenir des renseignements sur un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase en particulier, consulter la monographie de produit correspondante.

L'utilisation des fibrates seuls, y compris PRO-FENO-SUPER, peut à l'occasion entraîner une myosite, une myopathie ou une rhabdomyolyse. Les patients traités par PRO-FENO-SUPER qui présentent une sensibilité, une faiblesse ou des douleurs musculaires, doivent consulter sans tarder un médecin afin qu'il détermine la présence

d'une myopathie ainsi que le taux de créatine kinase sérique. Si une myopathie ou une myosite est soupçonnée ou diagnostiquée, le traitement par PRO-FENO-SUPER doit être arrêté.

Fonction hépatique

Des tests de la fonction hépatique ont, à l'occasion, révélé des anomalies durant l'administration de fénofibrate, notamment une élévation des transaminases et une diminution ou, rarement, une augmentation de la phosphatase alcaline. Au cours de cinq études comparatives avec placebo, d'une durée de 2 à 6 mois, des augmentations allant jusqu'à > 3 fois la limite supérieure de la normale sont survenues chez 2,9 % (14/477) des patients traités par le fénofibrate comparativement à 0,5 % (2/386) des patients ayant reçu le placebo. Dans l'étude DAIS, d'une durée de 3 ans, des augmentations allant jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale sont survenues chez 1,9 % (4/207) des patients traités par le fénofibrate comparativement à 0 % des patients ayant reçu le placebo (0/211). Des tests de suivi, réalisés soit à la fin du traitement soit pendant la poursuite du traitement, ont montré que les valeurs des transaminases revenaient généralement à la normale. **Par conséquent, des épreuves fonctionnelles hépatiques périodiques (ASAT, ALAT et GGT), en plus des autres tests de référence, sont recommandées tous les 3 mois durant les 12 premiers mois et au moins une fois par an par la suite. Le traitement par PRO-FENO-SUPER doit être interrompu si des anomalies persistent et (ou) les taux d'ASAT et d'ALAT deviennent plus de 3 fois plus élevés que la limite supérieure de la normale.**

Lithiase biliaire

Le fénofibrate peut augmenter l'excrétion de cholestérol par la bile, ce qui peut favoriser la formation de calculs biliaires. Des examens de la vésicule biliaire sont recommandés si l'on soupçonne la présence de calculs. Le traitement par PRO-FENO-SUPER doit être interrompu si ces soupçons sont fondés.

Changements hématologiques

De faibles diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de leucocytes ont été observées à l'occasion chez certains patients après l'instauration du traitement par le fénofibrate. Toutefois, ces valeurs se stabilisent lorsque l'administration est de longue durée. On recommande d'obtenir périodiquement une numération globulaire durant les 12 premiers mois de traitement par le fénofibrate.

PRÉCAUTIONS

Traitement initial

Avant d'instaurer un traitement par PRO-FENO-SUPER, il faut réaliser des analyses de laboratoire pour s'assurer que les taux lipidiques sont constamment anormaux. On doit tenter d'abaisser les taux lipidiques sériques à l'aide d'un régime approprié, d'exercices physiques et d'une perte de poids chez les patients obèses. Les causes secondaires d'hypercholestérolémie, telles que le diabète de type 2 non maîtrisé, l'hypothyroïdie, le syndrome néphrotique, la dysprotéïnémie, une maladie du foie obstructive, le traitement pharmacologique et la consommation excessive d'alcool, doivent être adéquatement traitées avant qu'un traitement par le fénofibrate soit amorcé. Chez les patients exposés à un risque élevé, une attention particulière doit être accordée aux autres facteurs de risque tels que le tabagisme, l'emploi de préparations contenant des œstrogènes et l'hypertension mal maîtrisée.

Traitement de longue durée

Puisque l'administration de fénofibrate à long terme est recommandée, les risques et les avantages potentiels du traitement doivent être évalués avec soin. Avant d'entreprendre le traitement, il faut réaliser des analyses de laboratoire appropriées pour s'assurer que les patients ont un taux sérique élevé de cholestérol et (ou) de triglycérides ou un faible taux de cholestérol-HDL. La réponse au traitement doit être surveillée par une détermination des valeurs lipidiques sériques (p. ex., cholestérol total, C-LDL, triglycérides). Si une réponse lipidique sérique importante n'est pas obtenue en trois mois, le traitement par PRO-FENO-SUPER doit être arrêté.

Troubles musculo-squelettiques

Dans de rares cas, le traitement par des médicaments de la classe des fibrates a entraîné une myosite ou une rhabdomyolyse, généralement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale et dans les cas d'hypoalbuminémie. Une myopathie doit être envisagée chez tout patient qui présente des myalgies diffuses, une myosite, des crampes musculaires, une sensibilité, une faiblesse et (ou) une élévation marquée du taux de créatine kinase (CK).

On doit recommander aux patients de signaler sans tarder toute douleur, faiblesse ou sensibilité musculaire inexplicée, surtout si elle est accompagnée de malaises ou de fièvre. Le taux de CK doit être déterminé chez ces patients, et le traitement par le fénofibrate doit être interrompu si on observe une élévation marquée du taux de CK (5 fois la limite supérieure de la normale), ou si une myopathie est diagnostiquée.

Les patients qui présentent des facteurs prédisposant à la myopathie peuvent être exposés à un risque accru de rhabdomyolyse (voir **MISES EN GARDE**). Pour ces patients, les risques et les avantages potentiels du traitement par le fénofibrate doivent être soigneusement évalués.

Le risque de toxicité musculaire peut être accru si le médicament est administré avec un autre fibrate ou un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, surtout en cas de maladie musculaire préexistante (voir **MISES EN GARDE**). Par conséquent, l'administration du fénofibrate en concomitance avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre fibrate doit être réservée aux patients atteints de dyslipidémie mixte grave chez qui le risque de maladies cardiovasculaires est élevé, mais qui ne présentent aucun antécédent de maladie musculaire, ni aucun facteur prédisposant à la myopathie (voir **MISES EN GARDE**), et cet usage nécessite que l'on surveille étroitement tout signe de toxicité musculaire.

Études sur la reproduction

Les épreuves standard visant à déterminer les effets tératogènes, ceux sur la fertilité et les effets périnataux et postnataux chez les animaux ont montré une absence relative de risque. Toutefois, une toxicité embryonnaire est survenue chez les animaux dont les mères recevaient des doses toxiques.

Grossesse

L'innocuité chez la femme enceinte n'a pas été établie. Le fénofibrate a produit un effet embryocide chez les rates lorsqu'il a été administré à des doses de 7 à 10 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH), et chez les lapines lorsqu'il a été administré à des doses 9 fois plus élevées que la DMRH (exprimée en mg/m^2 de surface). Il n'existe pas d'étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. Le fénofibrate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Allaitement

On ignore si le fénofibrate et (ou) ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. On ne peut pas écarter un risque pour le nourrisson. Par conséquent, PRO-FENO-SUPER ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

Carcinogénicité

Au cours d'études de longue durée sur la toxicité et la carcinogénicité menées chez les animaux, le fénofibrate s'est révélé oncogène sur le foie de rats mâles ayant reçu des doses 12 fois plus élevées que celles recommandées chez l'humain. À ces doses, on a également noté une augmentation du nombre de tumeurs bénignes à cellules de Leydig chez les rats mâles. L'incidence des tumeurs des cellules acineuses du pancréas chez les rats mâles augmente lorsque les doses administrées sont de 9 à 40 fois supérieures à celles administrées chez l'humain. Cependant, à des doses similaires, les souris et les rates ne sont

pas affectées. Une prolifération hépatocellulaire de peroxyosomes a été observée après l'administration de fénofibrate à des rats. De tels changements n'ont pas été observés dans le foie humain, même après 3,5 ans de traitement par le fénofibrate.

Maladie hépatobiliaire

L'utilisation de PRO-FENO-SUPER n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique en raison du manque de données disponibles.

Le fénofibrate peut augmenter l'excrétion de cholestérol dans la bile et favoriser la formation de calculs biliaires.

Fonction rénale

PRO-FENO-SUPER ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, notamment chez les patients dialysés. Chez les patients atteints d'hypoalbuminémie (p. ex., en cas de syndrome néphrotique), et chez ceux qui présentent une insuffisance rénale, la dose de fibrate doit être réduite et la fonction rénale doit être surveillée périodiquement (voir **PRÉCAUTIONS, Muscle squelettique** et **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Le traitement doit être interrompu en cas d'élévation du taux de créatinine à plus de 50 % de la limite supérieure de la normale. Il est recommandé de mesurer le taux de créatinine durant les trois premiers mois suivant l'instauration du traitement.

Pancréatite

À l'instar des autres fibrates, on a signalé des cas de pancréatite chez les patients traités par le fénofibrate. Cette situation pourrait être le signe d'un manque d'efficacité du médicament chez les patients présentant une hypertriglycéridémie grave, d'un effet attribuable directement au médicament ou d'un phénomène secondaire causé par la formation de calculs ou d'agrégats dans les voies biliaires entraînant une obstruction du canal cholédoque. Des cas de pancréatite aiguë ont été signalés chez des patients atteints d'hypertriglycéridémie grave traitée entre autres par le fénofibrate.

Gériatrie

Le fénofibrate est excrété par les reins. Par conséquent, les personnes âgées présentant une insuffisance rénale peuvent être exposées à un risque plus élevé d'effets secondaires avec PRO-FENO-SUPER. Puisque les personnes âgées sont davantage susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, la posologie doit être déterminée avec prudence (voir **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du fénofibrate n'ont pas été établies chez les enfants. Seules des données limitées sont disponibles sur cette population. Par conséquent, l'utilisation de PRO-FENO-SUPER n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans.

Interactions médicamenteuses

Généralités

Le fénofibrate est fortement lié aux protéines (> 99 %), principalement à l'albumine. On doit envisager la possibilité d'interactions médicamenteuses résultant du déplacement d'autres médicaments fortement liés aux protéines.

Statines

Aucune étude sur l'interaction médicamenteuse entre PRO-FENO-SUPER et les statines n'a été menée auprès de patients.

Les études d'interactions pharmacocinétiques menées avec les médicaments auprès de sujets en bonne santé ne permettent pas de mettre en évidence une possible interaction médicamenteuse chez certains patients en raison des différences liées aux maladies sous-jacentes et à l'utilisation concomitante d'autres médicaments (voir **MISES EN GARDE**).

Pravastatine

L'administration concomitante de fénofibrate et de pravastatine chez 23 adultes en bonne santé a élevé la C_{max} moyenne et l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de la pravastatine de 36 % (écart : d'une diminution de 69 % à une augmentation de 321 %) et de 28 % (écart : d'une diminution de 54 % à une augmentation de 128 %), respectivement. La coadministration de fénofibrate et de pravastatine a aussi augmenté la C_{max} moyenne et l'ASC moyenne du principal métabolite, 3-alpha-hydroxy-isopravastatine, de 55 % (écart : d'une diminution de 32 % à une augmentation de 314 %) et de 39 % (écart : d'une diminution de 24 % à une augmentation de 261 %), respectivement.

Atorvastatine

L'administration concomitante de fénofibrate et d'atorvastatine (20 mg) une fois par jour pendant 10 jours a entraîné une diminution de 14 % de l'ASC moyenne de l'atorvastatine (écart : d'une diminution de 67 % à une augmentation de 44 %) chez 22 hommes en bonne santé. Aucun changement (0 %) n'a été observé pour la C_{max} moyenne de l'atorvastatine (écart : d'une diminution de 60 % à une augmentation de 136 %). Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée pour l'ASC moyenne de l'acide fénofibrique (diminution de 2,3 %, écart : d'une diminution de 39 % à une augmentation de 40 %) ou dans la moyenne (diminution de 3,8 %, écart : d'une diminution de 29 % à une augmentation de 42 %), lorsque le fénofibrate a été administré en concomitance à de multiples doses d'atorvastatine.

Simvastatine

Au cours d'une étude d'une durée de 10 jours, une dose de fénofibrate était administrée une fois par jour. Le dixième jour, 40 mg de simvastatine étaient ajoutés au fénofibrate. L'ASC moyenne de la simvastatine acide, le principal métabolite actif, a diminué de 42 % (écart : d'une diminution de 77 % à une augmentation de 50 %) en présence de fénofibrate. Le fénofibrate n'a eu aucun effet (0 %) sur la C_{max} moyenne de la simvastatine acide (écart : d'une diminution de 67 % à une augmentation de 92 %). La C_{min} sérique moyenne de l'acide fénofibrique a augmenté de 14 % (écart : d'une diminution de 7 % à une augmentation de 48 %) après la coadministration de simvastatine, ce qui montre que les concentrations d'acide fénofibrique ne sont pas significativement affectées par l'ajout d'une dose de 40 mg de simvastatine.

Rosuvastatine

La coadministration de fénofibrate (67 mg, trois fois par jour) et de rosuvastatine (10 mg, une fois par jour) pendant sept jours n'a pas entraîné de changement cliniquement important dans les concentrations plasmatiques des deux médicaments.

Ézétimibe

L'innocuité et l'efficacité de l'ézétimibe administré conjointement à un fibrate n'ont pas été établies, par conséquent, on ne recommande pas leur administration concomitante tant que des études cliniques n'auront pas été menées.

Anticoagulants oraux

Il faut user de prudence quand des anticoagulants oraux sont administrés en même temps que PRO-FENO-SUPER. La posologie de l'anticoagulant administré par voie orale doit être réduite afin de maintenir le temps de prothrombine à la valeur souhaitée pour prévenir le risque de complications hémorragiques. Il est recommandé d'effectuer une détermination fréquente du temps de prothrombine jusqu'à ce que celui-ci se 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 par PRO-FENO-SUPER et ces médicaments doivent donc être évalués avec soin.

Des cas graves d'atteinte de la fonction rénale réversible ont été signalés durant l'administration concomitante de fénofibrate et de cyclosporine. La fonction rénale de ces patients doit donc faire l'objet d'une surveillance étroite et le traitement par PRO-FENO-SUPER doit être arrêté en cas de modification importante des paramètres biologiques.

Chélateurs des acides biliaires

Lorsqu'un fibrate est utilisé conjointement à une cholestyramine ou à toute autre résine, un intervalle d'au moins 2 heures doit être respecté entre l'administration des deux médicaments puisque la cholestyramine diminue l'absorption des fibrates.

Œstrogènes

Les œstrogènes pouvant entraîner une élévation des taux lipidiques, la prescription de PRO-FENO-SUPER chez des patientes qui prennent des œstrogènes ou des contraceptifs contenant des œstrogènes doit être analysée de façon critique et individuelle.

Rosiglitazone

Certains rapports de cas et études épidémiologiques laissent entendre qu'une diminution marquée du taux de C-HDL chez certains patients est attribuable à l'interaction entre la rosiglitazone et le fénofibrate ou le bézafibrate. Des résultats de laboratoire dans certains rapports de cas publiés montrent que, dans certains cas, c'est la combinaison de la rosiglitazone et du fénofibrate qui entraîne une diminution du taux de C-HDL et non l'utilisation séparée de chacun de ces médicaments.

EFFETS INDÉSIRABLES

Au cours de cinq études cliniques contrôlées par placebo, menées aux États-Unis et en Europe, on a évalué les effets indésirables survenus chez 477 patients recevant le fénofibrate et 386 patients recevant le placebo pendant une période de 2 à 6 mois.

La présence d'effets indésirables a entraîné l'arrêt du traitement chez 5,5 % des patients (26/477) traités par le fénofibrate, les symptômes les plus courants étaient une élévation anormale du taux de transaminases, des réactions cutanées et des troubles digestifs. Parmi les patients ayant reçu le placebo, 2,6 % (10/386) ont abandonné le traitement en raison des effets indésirables.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : les effets sur l'appareil digestif (épigastralgie, flatulence, douleur abdominale, nausées, diarrhée, constipation), les effets dermatologiques (érythème, prurit, urticaire), les effets sur l'appareil locomoteur (faiblesse et douleurs musculaires, arthralgie), les effets sur le système nerveux central (céphalées, étourdissements, insomnie), les effets divers (baisse de la libido, chute des cheveux, perte pondérale).

Les effets indésirables, indépendamment de leur cause, signalés chez plus de 1 % des patients sont énumérés au Tableau 1.

Tableau 1 : Nombre (%) de patients ayant signalé des effets indésirables

| | Fénofibrate n = 477 | Placebo n = 386 |
|--|--------------------------------|----------------------------|
| Organisme entier | 68 (14,3 %) | 51 (13,2 %) |
| Douleur abdominale | 12 (2,5 %) | 8 (2,1 %) |
| Asthénie | 14 (2,9 %) | 7 (1,8 %) |
| Céphalées | 15 (3,1 %) | 11 (2,8 %) |
| Appareil cardiovasculaire | 15 (3,1 %) | 13 (3,4 %) |
| Appareil digestif | 63 (13,2 %) | 47 (12,2 %) |
| Diarrhée | 10 (2,1 %) | 13 (3,4 %) |
| Nausées | 12 (2,5 %) | 7 (1,8 %) |
| Constipation | 6 (1,3 %) | 3 (0,8 %) |
| Dyspepsie | 5 (1,0 %) | 6 (1,6 %) |
| Flatulence | 10 (2,1 %) | 10 (2,6 %) |
| Système endocrinien | 1 (0,2 %) | 1 (0,3 %) |
| Systèmes hématopoïétique et lymphatique | 3 (0,6 %) | 1 (0,3 %) |
| Métabolisme et nutrition | 18 (3,8 %) | 14 (3,6 %) |
| Élévation du taux d'ALAT | 12 (2,5 %) | 4 (1,0 %) |
| Élévation du taux d'ASAT | 8 (1,7 %) | 1 (0,3 %) |
| Élévation du ratio | 9 (4,9 %) | 0 |
| ALAT/ASAT Élévation du | 1 (0,2 %) | 5 (1,3 %) |
| taux de CK Élévation de la | 8 (1,7 %) | 1 (0,3 %) |
| Appareil locomoteur | 31 (6,5 %) | 21 (5,4 %) |
| Arthralgie | 11 (2,3 %) | 11 (2,8 %) |
| Myalgie | 3 (0,6 %) | 4 (1,0 %) |
| Système nerveux | 31 (6,5 %) | 11 (2,8 %) |
| Étourdissements | 5 (1,0 %) | 4 (1,0 %) |
| Appareil respiratoire | 34 (7,1 %) | 25 (6,5 %) |
| Rhinite | 10 (2,1 %) | 4 (1,0 %) |
| Peau et annexes cutanées | 24 (5,0 %) | 12 (3,1 %) |
| Éruptions cutanées | 11 (2,3 %) | 3 (0,8 %) |
| Prurit | 10 (2,1 %) | 3 (0,8 %) |
| Organes sensoriels | 14 (2,9 %) | 10 (2,6 %) |
| Appareil urogénital | 14 (2,9 %) | 9 (2,3 %) |

L'étude DAIS (voir **Études cliniques**) comparative avec placebo, d'une durée de 3 ans, a évalué l'innocuité du médicament à la recherche d'effets indésirables et d'anomalies de laboratoire. L'utilisation du fénofibrate s'est révélée sécuritaire chez les patients atteints de diabète de type 2, car la fréquence et la gravité des effets indésirables ont été comparables dans les groupes recevant soit le fénofibrate, soit le placebo. Le tableau 2 résume l'incidence des effets indésirables, par appareil ou système organique, observés dans les deux groupes traités.

Tableau 2 : Étude DAIS – Incidence des effets indésirables (EI), par système, survenus chez des patients atteints de diabète de type 2 recevant soit le fénofibrate, soit le placebo (population en ITT)

| Appareil ou système | Fénofibrate (n = 207) | | Placebo (n = 211) | |
|--|--------------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | EI | Patients | EI | Patients |
| Total des patients présentant 1 EI ou plus | Total des EI 1 710 | 201 (97,1 %) | Total des EI 1 759 | 202 (95,7 %) |
| Organisme entier | 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 %) |
| Hématopoïétique et lymphatique | 31 (1,8 %) | 19 (9,2 %) | 23 (1,3 %) | 15 (7,1 %) |
| Métabolisme et nutrition | 50 (2,9 %) | 32 (15,5 %) | 70 (4,9 %) | 41 (19,4 %) |
| Locomoteur | 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 et annexes | 107 (6,3 %) | 58 (28,0 %) | 107 (6,1 %) | 48 (22,8 %) |
| Organes sensoriels | 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 %) |
| Autres | 11 (0,6 %) | 9 (4,4 %) | 14 (0,8 %) | 11 (5,2 %) |

Au cours de deux études cliniques ouvertes et non comparatives, menées au Canada et en Allemagne, on a évalué les effets indésirables survenus chez 375 patients recevant le fénofibrate, formule microenrobée. Le Tableau 3 énumère les effets indésirables peut-être ou probablement liés au fénofibrate, formule microenrobée, et signalés par plus de 0,5 % des patients.

Tableau 3 : Nombre (%) de patients ayant signalé des effets indésirables peut-être ou probablement liés au fénofibrate

| Études multicentriques canadiennes et allemandes (12 semaines de traitement) | |
|---|--------------------------------------|
| Effets indésirables | Fénofibrate microenrobé (n = 375) |
| Appareil digestif | |
| Trouble gastro-intestinal | 4 (1,1 %) |
| Nausées | 3 (0,8 %) |
| Flatulence | 2 (0,5 %) |
| Diarrhée | 2 (0,5 %) |
| Résultats anormaux au test de laa fonction hépatique | 2 (0,5 %) |
| Dyspepsie | 2 (0,5 %) |
| Gastrite | 2 (0,5 %) |
| Constipation | 2 (0,5 %) |
| Organisme entier | |
| Douleur abdominale | 4 (1,1 %) |
| Céphalées | 2 (0,5 %) |
| Asthénie | 2 (0,5 %) |
| Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire | 2 (0,5 %) |
| Troubles métaboliques et nutritionnels | |
| Élévation du taux d'ALAT | 3 (0,8 %) |
| (> 3 x LSN) Élévation du taux | 4 (1,1 %) |
| d'ASAT (> 3 x LSN) | 1 (0,3 %) |
| Système nerveux | |
| Étourdissements | 2 (0,5 %) |
| Baisse de la libido | 2 (0,5 %) |

Certains rapports de cas et études épidémiologiques corroborent la diminution paradoxale du taux de C-HDL observée avec le fénofibrate.

D'autres effets secondaires incluent des cas fréquents de vomissements. On a rapporté des cas peu fréquents de pancréatite et de thromboembolie veineuse (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde). De rares cas d'alopecie, d'asthénie sexuelle, de myosite et de crampes musculaires ont également été rapportés. On a signalé, très rarement, des cas de rhabdomyolyse et de pneumopathies interstitielles. Des épisodes d'hépatite ont été signalés. Lorsque des symptômes évocateurs d'une hépatite surviennent (p. ex., ictère, prurit) et que le diagnostic est confirmé au moyen d'analyses de laboratoire, le traitement par le fénofibrate doit être interrompu (voir **MISES EN GARDE**).

Des réactions de photosensibilité, l'apparition de calculs biliaires et d'une hypersensibilité cutanée accompagnée d'érythème et de vésicules ou de nodules sur des régions cutanées exposées aux rayons du soleil ou à un éclairage ultraviolet artificiel ont également été signalées dans des cas individuels (même après plusieurs mois d'utilisation sans complication).

Postcommercialisation :

En plus de ces effets signalés dans le cadre d'études cliniques, les effets secondaires suivants ont été signalés de façon spontanée après la commercialisation du médicament :

Troubles hépatobiliaires :

Ictère, complications de la lithiase biliaire (par exemple, cholécystite, cholangite, colique hépatique, etc.).

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés :

Réactions cutanées graves (par exemple, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique)

Épreuves de laboratoire :

Au cours de la plupart des études, des augmentations sporadiques et transitoires des taux d'aminotransférase ont été associées à l'utilisation du fénofibrate. La fréquence des élévations du taux d'ASAT et d'ALAT était variable; dans les études cliniques menées au Canada et en Allemagne, des élévations à plus de trois fois la limite supérieure de la normale (LSN) ont été observées chez 2,0 % des patients (7/375) traités par le fénofibrate, formule microenrobée. Dans deux études de dosage, la fréquence d'élévation des transaminases ($> 3 \times$ LSN) attribuable au traitement par le fénofibrate semble liée à la dose : 0,6 % (1/157) (avec le comprimé à 80 mg), 1,9 % (3/158) (avec le comprimé à 160 mg) et 4,0 % (6/149) (avec le comprimé à 240 mg). Ces valeurs reviennent à la normale sans interruption du traitement (voir **PRÉCAUTIONS**). Une diminution du taux de phosphatase alcaline a aussi été observée.

De faibles diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de leucocytes ont été observées chez certains patients après l'instauration du traitement par le fénofibrate, mais ces observations n'étaient pas significatives sur le plan clinique. Toutefois, ces valeurs se stabilisent lorsque l'administration est de longue durée. De plus, une baisse de la concentration d'haptoglobine a été observée chez certains patients présentant une hyperlipidémie de type IV, lors d'une utilisation prolongée de fénofibrate. Cependant, cette baisse d'haptoglobine n'a été associée à aucun autre signe de dyscrasie sanguine et (ou) d'hémolyse.

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

Le fénofibrate peut aussi provoquer une élévation de la CK et des modifications des paramètres hématologiques, généralement ces manifestations disparaissent lorsque le traitement est abandonné (voir **PRÉCAUTIONS**). Dans les études cliniques menées au Canada et en Allemagne, on a signalé des élévations du taux de CK à plus de 5 fois la limite supérieure de la normale chez environ 0,3 % (2/375) des patients traités par le fénofibrate, formule microenrobée.

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 doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard (équivalant au moins au régime alimentaire TLC du ATP III Adult Treatment Panel III]) avant d'être traités par PRO-FENO-SUPER , et continuer à le suivre pendant le traitement par ce médicament. Un programme de surveillance du poids et d'activité physique doit être mis sur pied si le médecin le juge approprié.

Avant de prescrire PRO-FENO-SUPER, il faut exclure les causes secondaires pouvant expliquer une élévation des taux lipidiques. Il faut également procéder à un bilan lipidique.

Si, après trois mois de traitement, aucune amélioration significative du taux de lipides n'est obtenue, il faut cesser l'administration de PRO-FENO-SUPER.

La dose habituellement recommandée pour PRO-FENO-SUPER (comprimés de fénofibrate) chez les adultes est de un comprimé de 160 mg par jour pris avec le repas principal.

La dose quotidienne maximale totale recommandée de PRO-FENO-SUPER est de 200 mg

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (avec une clairance de la créatinine entre 20 et 100 mL/min), il faut instaurer le traitement par PRO-FENO-SUPER à la dose de 100 mg par jour, puis augmenter progressivement la dose après avoir évalué la tolérance et les effets du médicament sur les paramètres lipidiques. On ne doit pas administrer PRO-FENO-SUPER lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 20 mL/min.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

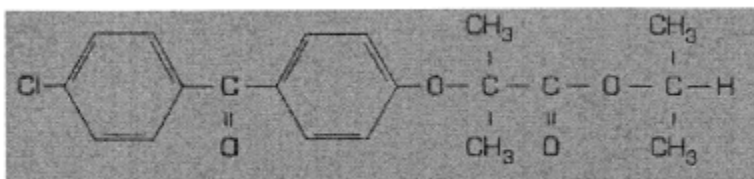
SUBSTANCE MÉDICAMENTEUSE

Dénomination commune : fénofibrate

Nom chimique :

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

Formule développée :



Poids moléculaire : 360,84

Description :

Le fénofibrate se présente sous forme de poudre cristalline de couleur crème, inodore et insipide. Il dispose d'une gamme de point de fusion de 79° à 82 °C. Le fénofibrate est pratiquement insoluble dans l'eau, peu soluble dans le méthanol, et soluble dans l'acétone et l'éther. Il est très soluble dans le chloroforme.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

PRO-FENO-SUPER (comprimés de fénofibrate) contient aussi les excipients suivants : croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose Type LF, hydroxypropylméthylcellulose 2910 E5, polyéthylène glycol 8000, dioxyde de titane, et eau.

PRO-FENO-SUPER (fénofibrate) à 100 mg en comprimés : Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription «FEN100 » sur une face, uni sur l'autre contient 100 mg de fénofibrate. Disponible en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

PRO-FENO-SUPER (fenofibrate) à 160 mg en comprimés : Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription «FEN160 » sur une face, uni sur l'autre contient 160 mg de fénofibrate. Disponible en flacons de 100 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

PRO-FENO-SUPER (fenofibrate) à 200 mg en comprimés : Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription «FEN200 » sur une face, sur l'autre contient 200 mg de fénofibrate. Disponible en flacons de PEHD de 100 comprimés.

STABILITÉ ET ENTREPOSAGE

Conserver entre à une température comprise entre 15 et 30 °C. Protéger de l'humidité et de la lumière.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Les médecins et les pharmaciens peuvent obtenir les renseignements thérapeutiques complets sur demande.

PRO-FENO-SUPER abaisse le taux de cholestérol sanguin, particulièrement celui du cholestérol lié aux lipoprotéines de faible ou de très faible densité (« mauvais cholestérol»). PRO-FENO-SUPER réduit aussi les taux élevés de triglycérides associés à l'hypercholestérolémie (excès de cholestérol dans le sang) et augmente la fraction du cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (« bon cholestérol »). Parce qu'il produit ces effets, PRO-FENO-SUPER est indiqué pour le traitement de la dyslipoprotéïnémie (taux anormaux de lipoprotéines dans le sang) chez les patients adultes atteints de diabète de type 2. PRO-FENO-SUPER réduit aussi le taux d'acide urique.

PRO-FENO-SUPER est vendu uniquement sur ordonnance. Le médicament doit être utilisé uniquement comme traitement d'appoint à un régime alimentaire recommandé et surveillé par le médecin, pour le traitement de longue durée des taux élevés de lipides dans le sang. La prescription du médicament ne dispense aucunement de l'observance du régime alimentaire. De plus, selon le cas, le médecin peut recommander la pratique d'une activité physique, une réduction de poids ou d'autres mesures.

Prenez le médicament comme votre médecin vous l'a prescrit. Ne changez pas la dose sans l'avis du médecin. Consultez votre médecin avant d'interrompre le traitement, car cela peut entraîner une élévation des taux de lipides sanguins.

NE PRENEZ PAS PRO-FENO-SUPER SI :

- vous êtes atteint d'un trouble du foie ou des reins;
- vous êtes atteint d'un trouble de la vésicule biliaire;
- vous souffrez d'une pancréatite (inflammation du pancréas causant une douleur abdominale);
- vous êtes allergique au fénofibrate ou à un médicament semblable, ou encore à l'un ou l'autre des ingrédients contenus dans un comprimé PRO-FENO-SUPER (voir **QUE CONTIENT PRO-FENO-SUPER?**);
- vous êtes allergique (hypersensible) aux arachides ou à l'huile d'arachide ou à la lécithine de soja ou à des produits connexes en raison du risque de réactions allergiques;
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir; si vous devenez enceinte durant le traitement, vous devez en informer votre médecin et cesser de prendre PRO-FENO-SUPER;

- vous allaitez ou prévoyez allaiter votre bébé;
- vous manifestez une réaction photoallergique (sensibilité cutanée au soleil ou aux rayons ultraviolets) à un fibraté (classe de médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol, à laquelle appartiennent PRO-FENO-SUPER et le gemfibrozil) ou au kétoprofène, un anti-inflammatoire;
- vous prenez des statines et vous présentez des problèmes musculaires ou un risque de problèmes musculaires;
- vous avez moins de 18 ans.

AVANT D'ENTREPRENDRE UN TRAITEMENT PAR CE MÉDICAMENT :

Avant d'entreprendre un traitement par ce médicament, vous devez dire à votre médecin si :

- vous avez eu une réaction allergique à PRO-FENO-SUPER (ou si vous le tolérez mal), à **l'un de ses ingrédients** (voir **Que contient PRO-FENO-SUPER?**) ou à un autre traitement contre la dyslipidémie;
- vous êtes atteint d'un trouble du foie ou des reins;
- vous souffrez d'une inflammation du foie (hépatite) – les signes d'hépatite comprennent un jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse) et une augmentation du taux d'enzymes hépatiques (d'après les résultats des analyses sanguines);
- vous êtes atteint de troubles du pancréas;
- vous êtes atteint d'un trouble de la vésicule biliaire ou présentez des lithiases (calculs) biliaires;
- vous présentez une activité insuffisante de la glande thyroïde (hypothyroïdie);
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, ou vous allaitez ou envisagez d'allaiter;
- vous prenez d'autres médicaments sur ordonnance ou en vente libre, en particulier :
 - o des statines (classe de médicaments comprenant notamment l'atorvastatine, la pravastatine, la simvastatine, etc., employés pour abaisser le taux de cholestérol) – prendre une statine en même temps que PRO-FENO-SUPER peut augmenter le risque de problèmes musculaires;
 - o de l'ézétimibe (un autre hypocholestérolémiant);
 - o des anticoagulants par voie orale (médicament visant à éclaircir le sang, comme la warfarine);
 - o de la cyclosporine (médicament souvent prescrit après une greffe d'organe);
 - o de la cholestyramine ou un médicament du même type (un autre hypocholestérolémiant);
 - o des œstrogènes (hormones susceptibles d'être présentes dans les contraceptifs oraux ou une hormonothérapie de substitution);
 - o une certaine classe de médicaments pour traiter le diabète (comme la rosiglitazone ou la pioglitazone).

Votre médecin vous demandera de vous soumettre régulièrement à un examen médical et à des analyses de laboratoire appropriées. Nous vous recommandons fortement de respecter vos rendez-vous à ces examens. En vous y rendant au moment convenu, vous contribuerez en

effet au dépistage rapide d'une éventuelle anomalie. Ces problèmes peuvent comprendre une inflammation et une dégradation musculaires, qui peuvent entraîner des lésions rénales ou même la mort. Le risque de dégradation musculaire est plus élevé chez certains patients. Informez votre médecin si :

- vous avez plus de 70 ans;
- vous êtes atteint de troubles rénaux;
- vous êtes atteint de troubles thyroïdiens;
- vous ou un membre de votre famille immédiate êtes atteint de problèmes musculaires qui sont courants dans la famille;
- vous buvez beaucoup d'alcool;
- vous prenez des médicaments appelés « statines » qui abaissent le taux de cholestérol, comme la simvastatine, l'atorvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine ou la fluvastatine;
- vous avez déjà eu des problèmes musculaires pendant un traitement par des fibrates, comme le fénofibrate, le bézafibrate ou le gemfibrozil.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT :

- Prenez PRO-FENO-SUPER avec les repas, tel que vous l'a prescrit votre médecin. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Il ne faut pas les écraser ni les croquer.
- Il est très important de suivre cette directive, car le fénofibrate est moins bien absorbé et donc moins efficace lorsqu'il est pris sans nourriture.
- La posologie de PRO-FENO-SUPER recommandée est d'un comprimé à 160 mg par jour.
- Ne changez pas la dose de votre médicament sans la recommandation de votre médecin.
- L'administration de PRO-FENO-SUPER aux enfants n'est pas recommandée.
- L'innocuité liée à l'administration de PRO-FENO-SUPER en association avec une statine n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez des patients. Par conséquent, la prise du fénofibrate en association avec une statine doit être évitée à moins d'avis contraire de la part de votre médecin.
- Informez votre médecin de tout malaise ressenti au cours du traitement par PRO-FENO-SUPER. Si vous devez recevoir un autre traitement médical, informez votre médecin que vous prenez PRO-FENO-SUPER.
- Si vous oubliez une dose, prenez la prochaine dose suivant votre horaire habituel. Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES

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

Informez votre médecin de tout malaise ressenti au cours du traitement par PRO-FENO-SUPER (voie EFFETS SECONDAIRES).

Les effets secondaires les plus fréquents peuvent comprendre des douleurs abdominales, de la constipation, de la diarrhée, des flatulences, des nausées, des vomissements, des maux de tête, des étourdissements, des réactions cutanées, de la fatigue et une augmentation du taux

d'enzymes hépatiques dans le sang. Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. Si vous éprouvez d'autres symptômes inattendus lors de la prise de PRO-FENO-SUPER, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

Cessez de prendre PRO-FENO-SUPER et consultez un médecin immédiatement si vous éprouvez un des effets secondaires graves suivants – vous pourriez avoir besoin d'un traitement médical d'urgence :

- Réaction allergique – les signes peuvent comprendre une enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, susceptible d'entraîner une difficulté respiratoire
- Douleur à l'estomac – peut être un signe d'inflammation du pancréas (pancréatite)
- Douleur thoracique et essoufflement – peuvent être des signes d'un caillot sanguin dans les poumons (embolie pulmonaire)
- Douleur, rougeur ou enflure aux jambes – peuvent être des signes d'un caillot sanguin dans la jambe (thrombose veineuse profonde)
- Jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse) ou augmentation du taux d'enzymes hépatiques – peuvent être des signes d'inflammation du foie (hépatite).

Des douleurs, des crampes ou une faiblesse musculaires constituent des effets secondaires rares, mais plus graves. Si vous ressentez des douleurs musculaires inexplicables, cessez de prendre votre médicament et communiquez avec votre médecin immédiatement.

QUE CONTIENT PRO-FENO-SUPER?

PRO-FENO-SUPER (comprimés de fénofibrate) contient aussi les excipients suivants : croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose Type LF, hydroxypropylméthylcellulose 2910 E5, polyéthylène glycol 8000, dioxyde de titane, et eau.

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. GARDEZ TOUS LES MÉDICAMENTS HORS DE LA PORTÉE DES ENFANTS.

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

Date de la dernière révision : 12 septembre 2014

PHARMACOLOGIE

PHARMACOLOGIE ANIMALE

L'activité antilipidémique du fénofibrate a été étudiée chez le rat normal et le rat hyperlipidémique. Le fénofibrate a significativement réduit les lipides totaux, le cholestérol des LDL et des VLDL et les taux de triglycérides. De plus, on a observé que le fénofibrate augmente de façon variable le taux de cholestérol-HDL. Son action est plus marquée chez le rat hyperlipidémique et chez le rat soumis à un régime riche en gras que chez le rat normal ou nourri avec un régime standard. Les études comparant le fénofibrate au clofibrate ont révélé que le fénofibrate est un hypocholestérolémiant puissant.

L'effet hypolipidémique marqué chez des animaux hyperlipidémiques laisse entendre que le fénofibrate réduit le taux de cholestérol en augmentant son élimination. Chez les rats normocholestérolémiques, le principal effet du fénofibrate est une inhibition de la biosynthèse du cholestérol.

Le fénofibrate ne possède aucune action de nature anti-inflammatoire, cardiovasculaire ou respiratoire et il n'a aucun effet sur le SNC, le système nerveux autonome ou le métabolisme basal.

Pharmacocinétique

Le fénofibrate est métabolisé par hydrolyse en 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 de l'acide fénofibrique causée par une augmentation de sa demi-vie d'élimination.

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

L'acide fénofibrique est fortement lié à l'albumine plasmatique (> 99 %). Cette liaison n'est pas saturable.

Dans une étude de biodisponibilité croisée à deux phases, à répartition aléatoire, on a comparé une dose de 200 mg de fénofibrate, formule micronisée à une dose de 160 mg de fénofibrate, formule microenrobée chez 24 sujets volontaires masculins en bonne santé. Chaque sujet a reçu une dose unique par voie orale de chaque forme avec un petit déjeuner standard. Les doses étaient administrées à une semaine d'intervalle.

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ – ÉTUDE AVEC DOSE UNIQUE

(Les taux plasmatiques se réfèrent à l'acide fénofibrique.)

| Paramètres de biodisponibilité | Fénofibrate microenrobé à 160 mg – moyenne (CV en %) | Fénofibrate, micronisé à 200 mg - moyenne (CV en %) | Rapport des moyennes | Limites de l'intervalle de confiance à 90 % (%) | |
|--------------------------------|--|---|---------------------------|---|-----------------------|
| | | | | Inf. | Sup. |
| ASC _T (mcg.h/mL) | 138,7 (26) arith. 134,0 (27) géom. | 152,0 (24) arith. 147,8 (24) | 0,91 arith. 0,91 géom. | 88 88 | 94 arith. 94 géom. |
| ASC _∞ (mcg.h/mL) | 141,5 (27) arith. 136,5 (28) géom. | 155,3 (25) arith. 150,8 (25) | 0,91 arith. 0,91 géom. | 88 88 | 95 arith. 94 géom. |
| C _{max} (mcg/mL) | 7,98 (13) arith. 7,92 (13) géom. | 8,9 (17) arith. 8,8 (17) géom. | 0,89 arith. 0,90 géom. | 85 86 | 94 arith. 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 sous forme microenrobée et le fénofibrate sous forme micronisée. Au cours de l'étude de biodisponibilité, trois sujets ont rapporté une irritation gastro-intestinale après l'administration de fénofibrate microenrobé; aucune irritation n'a été rapportée après administration du fénofibrate, formule micronisée. Aucun lien de causalité entre ces événements et la préparation microenrobée de fénofibrate n'a été établi.

Études cliniques

Les effets du fénofibrate sur la mortalité totale, la mortalité et la morbidité liées aux maladies cardiovasculaires n'ont pas été établis.

L'activité du fénofibrate a été évaluée au cours de plus de 150 études cliniques menées aux États-Unis, au Canada et en Europe. La majorité de ces études ont porté sur l'administration du fénofibrate, formule micronisée, à une dose quotidienne de 200 mg.

Des études cliniques spécifiques ont été réalisées avec le fénofibrate, formule micronisée.

La première étude clinique était à double insu, en groupes parallèles et comparative avec placebo. On a réparti de façon aléatoire 189 patients (120 de type IIa; 69 de type IIb) dans trois groupes : placebo, 200 mg de fénofibrate micronisé et 3 x 100 mg de fénofibrate, formule originale. Les patients étaient âgés de 18 à 75 ans. L'analyse en intention de traiter a montré un taux d'efficacité après 3 mois (évalué par le nombre de patients ayant présenté une réduction

supérieure à 15 % du taux de cholestérol) significativement plus important dans le groupe recevant le fénofibrate micronisé (71,9 %) que dans le groupe recevant le placebo (14,8 %). Le traitement par le fénofibrate micronisé était significativement plus actif que le placebo pour réduire le taux de cholestérol total (-18 %), de cholestérol des LDL (-22 %), de triglycérides (-19 %) et d'apolipoprotéine B (-24 %).

La deuxième étude clinique a évalué l'efficacité du fénofibrate micronisé sur les paramètres lipidiques. On a évalué 94 (31 de type IIa, 23 de type IIb et 40 de type IV) des 131 patients admissibles pour déterminer l'efficacité du traitement. Parmi les patients atteints d'hyperlipidémie de type IIa et de type IIb, 45,1 % et 69,6 %, respectivement, ont été classés parmi les bons répondants en ce qui concerne les valeurs de cholestérol total. Parmi les patients atteints d'hyperlipidémie de type IIb et de type IV, 71,4 % et 77,7 %, respectivement, ont été considérés comme de bons répondants pour ce qui est des triglycérides. Après 3 mois de traitement, la valeur moyenne du cholestérol total est passée de 311,4 mg/dL à 258,3 mg/dL, soit une baisse moyenne de 17 % chez les patients présentant une hyperlipidémie de type IIa. Chez les patients de type IIb, la valeur moyenne du cholestérol total est passée de 328,0 mg/dL à 266,5 mg/dL, soit une diminution moyenne de 18,6 %. La valeur moyenne des triglycérides chez les patients présentant une hyperlipidémie de type IIb est passée de 254,8 mg/dL à 165,7 mg/dL, ce qui correspond à 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 diminution moyenne de 37,9 %.

La *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study* (DAIS), une étude à double insu comparative avec placebo a été menée auprès de 418 patients atteints de diabète de type 2. Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans le groupe recevant 200 mg de fénofibrate une fois par jour ou dans le groupe recevant le placebo, pour une période moyenne de 38 mois. Les principaux objectifs de l'étude étaient de déterminer l'innocuité de 200 mg de fénofibrate, formule micronisée, dans une population de patients atteints de diabète de type 2, et de mesurer les réponses angiographiques à l'aide d'une coronarographie quantitative. Des hommes (73 %) et des femmes ont participé à l'étude. Ils présentaient une maîtrise adéquate de la glycémie, un rapport cholestérol total/cholestérol-HDL ≥ 4 et, soit un taux de C-LDL de 3,5 à 4,5 mmol/L avec un taux de triglycérides (TG) $\leq 5,2$ mmol/L, soit un taux de TG compris entre 1,7 et 5,2 mmol/L avec un taux de C-LDL $\leq 4,5$ mmol/L. Une coronarographie quantitative adéquate avec des antécédents de pontage aortocoronarien ou d'angioplastie coronarienne transluminale percutanée (ACTP) ou au moins un segment de coronaire avec une sténose minimale décelable étaient aussi nécessaires pour prendre part à l'étude.

Le principal paramètre d'efficacité était le paramètre du segment moyen, établi par patient, pour vérifier l'hypothèse nulle selon laquelle il n'existe aucune différence entre les patients traités par le fénofibrate et les patients recevant le placebo. D'autres paramètres secondaires d'efficacité évalués par angiographie ont aussi été analysés.

Les résultats angiographiques ont montré que le critère d'évaluation principal (diamètre moyen du segment par patient) n'était pas concluant sur le plan statistique et que la variation depuis le début de l'étude n'était pas significative du point de vue clinique (voir le tableau suivant). La variation du diamètre moyen du segment était minimale dans les deux groupes durant la période de l'étude, sans différence statistiquement significative entre les groupes.

Étude DAIS : Valeurs moyennes de la coronarographie (\pm É.T.), établies par patient et par segment, au début et à la fin de l'étude (population en ITT)

| | Fénofibrate | Placebo | Valeur <i>p</i> * |
|---|----------------|----------------|-------------------|
| Analyse par patient | N = 207 | n = 211 | |
| - 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 minimal 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 |
| - Sténose en pourcentage 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 | Placebo | Valeur p* |
|--------------------------------|--------------------|------------------|------------------|
| Analyse par segment | N = 1 884 | N = 1 993 | |
| - 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 minimal (mm) | | | |
| Initial | 2,20 (0,82) | 2,16 (0,81) | 0,077 |
| Final | 2,11 (0,84) | 2,03 (0,83) | 0,541 |
| Sténose en % | | | |
| 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 t (test de Student) et pour l'analyse de la covariance afin de comparer les groupes traités au début et à la fin de l'étude (dernières données obtenues pendant le traitement), respectivement. Le degré de signification statistique a été établi à 0,025.

On a également vérifié les variations des taux lipidiques chez les patients atteints de diabète de type 2 inscrits à l'étude DAIS. Les taux des principaux lipides, obtenus au début et à la fin de l'étude, sont présentés au tableau suivant pour les groupes ayant reçu le fénofibrate et le placebo.

Étude DAIS : Valeurs moyennes des principaux lipides (\pm É.T.) obtenues au début et à la fin de l'étude (population en ITT)

| | Fénofibrate | Placebo | Valeurs 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) | | | |
| Initial | 2,56 (1,23) | 2,52 (1,22) | 0,706 |
| Final | 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 calculé (mmol/L) | | | |
| Initial | 3,36 (0,71) | 3,39 (0,72) | 0,532 |
| Final | 3,12 (0,69) | 3,38 (0,73) | 0,042 |
| - Rapport 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) | | | |
| Initial | 1,24 (0,18) | 1,26 (0,277) | 0,277 |
| Final | 1,33 (0,22) | 1,29 (0,20) | 0,02 |

* valeurs p pour le test t (test de Student) et 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 secondaires étaient comparables dans les deux groupes de traitement. Le tableau ci-dessous résume l'incidence des effets indésirables, par système organique, observés dans les groupes ayant reçu le fénofibrate et un placebo.

Étude DAIS : Incidence des effets indésirables (EI), par système, survenus chez des patients atteints de diabète de type 2 recevant soit le fénofibrate, soit le placebo (population en ITT)

| Appareil ou système | Fénofibrate (n = 207) | | Placebo (n = 211) | |
|--|--------------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | ES | Patients | ES | Patients |
| Nbre total de patients ayant présenté au moins un EI | Total des ES 1 710 | 201 (97,1 %) | Total des ES 1 759 | 202 (95,7 %) |
| Organisme entier | 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 %) |
| Hémique/lymphatique | 31 (1,8 %) | 19 (9,2 %) | 23 (1,3 %) | 15 (7,1 %) |
| Métabolisme/nutrition | 50 (2,9 %) | 32 (15,5 %) | 70 (4,9 %) | 41 (19,4 %) |
| Locomoteur | 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 %) |
| Peau/annexes cutanées | 107 (6,3 %) | 58 (28,0 %) | 107 (6,1 %) | 48 (22,8 %) |
| Organes sensoriels | 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 %) |
| Autres | 11 (0,6 %) | 9 (4,4 %) | 14 (0,8 %) | 11 (5,2 %) |

Pharmacologie clinique

Action uricosurique

Le fénofibrate diminue la concentration plasmatique d'acide urique tant chez les sujets normaux que chez les sujets hyperuricémiques. Au cours d'une étude regroupant 10 volontaires de sexe masculin en bonne santé, on a comparé l'administration de doses uniques de 300 mg de fénofibrate, formule non micronisée, à celle de la benzbromarone. Un effet uricosurique a été observé après l'administration des deux médicaments. Au cours d'une étude d'une durée de 14 jours menée auprès de patients hyperlipidémiques, une baisse de 28 % de la concentration plasmatique d'acide urique a été observée moins de quatre jours après le début du traitement par 300 mg de fénofibrate une fois par jour, formule non micronisée. Cet effet est demeuré constant jusqu'à la fin de l'étude. Une autre étude menée chez des sujets volontaires en bonne santé a confirmé l'apparition rapide de l'effet uricosurique induit par le fénofibrate et a mis en évidence la capacité accrue des reins dans

de telles conditions d'éliminer l'acide urique sans causer de dommage aux tubes contournés proximaux.

Effet sur l'indice lithogène

En raison de sa structure similaire à celle des autres fibrates, le fénofibrate peut favoriser la formation de calculs biliaires du fait de l'excrétion accrue de cholestérol par la bile.

L'indice lithogène biliaire a été évalué chez les patients traités par le fénofibrate. Dans la plupart des études, on a observé une augmentation de l'indice lithogène, mais l'effet du fénofibrate n'était pas marqué et le degré de signification variait d'une étude à l'autre. Le traitement par le fénofibrate a aussi agi sur les proportions relatives des lipides biliaires.

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

Biopsies du foie chez l'humain

On a mené deux études spécifiques auprès de patients hyperlipidémiques pour évaluer le potentiel de toxicité hépatocellulaire du fénofibrate. L'examen des échantillons prélevés au cours de biopsies du foie effectuées chez 38 patients, dont 28 traités par le fénofibrate, formule originale, pendant une période moyenne d'environ 2 ans n'a montré aucune différence entre les patients traités et ceux qui ne l'étaient pas. Les peroxyosomes étaient relativement rares et les observations aux microscopes électroniques et optiques n'ont révélé aucun signe d'anomalie cellulaire liée au traitement. Une étude similaire, qui consistait à prélever des biopsies chez 10 patients traités par le fénofibrate, formule originale, pendant une période moyenne de 9 mois, et à les comparer avec des tissus prélevés auprès de 13 patients hyperlipidémiques ayant seulement suivi un régime alimentaire, n'a montré aucune différence morphologique entre les deux groupes. De plus, aucune différence significative n'a été observée dans le nombre ou la taille des peroxyosomes.

TOXICOLOGIE

Toutes les études de toxicologie ont été réalisées avec le fénofibrate, formule non micronisée.

TOXICITÉ AIGUË

Les résultats obtenus chez les souris, les rats, les hamsters et les chiens indiquent une faible toxicité pour le fénofibrate aux plus fortes doses administrées (3 200 à 24 000 mg/kg), n'entraînant aucun décès au cours de la période d'observation de 7 jours. Les résultats d'autopsie se sont révélés négatifs.

ÉTUDES DE TOXICITÉ CHRONIQUE

Des rats ayant suivi soit un régime normal soit un régime riche en cholestérol ont été traités, pendant 7 jours, par gavage à raison 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, on a observé une élévation des taux d'ASAT, mais les taux d'ALAT sont demeurés dans les limites normales chez les rats nourris avec le régime habituel tandis que les taux étaient légèrement élevés chez les rats soumis au régime riche en cholestérol. Une hépatomégalie et une prolifération de peroxysomes liées à la dose sont survenues à des doses supérieures à 30 mg/kg/jour. Au cours d'une seconde étude similaire à la première portant sur les enzymes responsables du métabolisme des médicaments, des rats ont été traités quotidiennement par gavage, pendant 7 jours, avec 0 ou 100 mg/kg de fénofibrate ou 200 mg/kg de clofibrate. L'absence de changements significatifs dans les paramètres mesurés laisse croire que les mécanismes responsables de l'hépatomégalie causée par les deux fibrates avaient peu d'effet sur les organites cellulaires liés au métabolisme des médicaments et à la synthèse des protéines. Au cours d'une troisième étude réalisée chez des rats, on a administré des doses de fénofibrate (de 0 à 1 000 mg/kg) par voie orale pendant 3 mois. Une diminution des taux de lipides sanguins a été observée à toutes les doses administrées. Les taux d'ASAT et d'ALAT ont augmenté aux doses de 500 et 1 000 mg/kg. L'hépatomégalie a été observée à chaque dose administrée atteignant une augmentation maximale de 78 % du poids comparativement aux témoins. Mais cette situation a régressé rapidement après le traitement. L'examen histologique n'a permis d'obtenir aucun autre résultat significatif.

On a mené chez des chiens une étude au cours de laquelle on a administré des doses de 50 et de 100 mg/kg/jour pendant 7 mois, et une étude de 24 mois où des doses de 25 mg/kg/jour ont été administrées. Aucun des chiens n'est mort, mais on a noté une perte de poids importante associée à une cholélithiase et, dans quelques cas, à une néphrite interstitielle. Aucun changement important n'a été observé sur le plan des paramètres biologiques. Les foies semblaient normaux.

Le fénofibrate (0, 12, 50 ou 500 mg/kg/jour) ou le clofibrate (200 mg/kg/jour) a été ajouté à la nourriture de singes rhésus pendant 12 mois. En ce qui concerne la toxicité du fénofibrate, aucun effet n'a été noté chez les sujets des groupes traités. Aucune modification histomorphologique liée au traitement n'a été observée chez les animaux sacrifiés. Les résultats de l'examen des biopsies chez le singe rhésus ressemblent à ceux obtenus chez l'humain et ne révèlent aucun signe de prolifération de peroxysomes pendant un traitement de 2 ans par le fénofibrate.

ÉTUDES DE CARCINOGENICITÉ

Cinq études réalisées chez les rongeurs ont montré que les organes touchés par les effets oncogènes du fénofibrate sont le foie, le pancréas et les testicules.

Chez la souris, l'administration d'une dose de 50 mg/kg/jour pendant 22 mois a entraîné une augmentation du poids du foie avec une cholestase intrahépatique et certains changements dégénératifs, mais aucune tumeur hépatique.

Une augmentation du poids du foie et des reins liée à la dose administrée a été observée chez des souris traitées par le fénofibrate à raison de 10 à 200 mg/kg/jour pendant 80 semaines.

Lorsqu'ils ont été administrés à des doses de 200 mg/kg/jour, le fénofibrate et le clofibrate ont causé une hépatomégalie importante associée à une cholestase et à une cholangite et à une fibrose périportale occasionnelles. Les lésions néoplasiques étaient limitées au foie et une augmentation significative du nombre de carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les deux sexes aux doses élevées de fénofibrate. La fréquence des adénomes hépatocellulaires a aussi augmenté chez les mâles. Chez les souris traitées par le clofibrate, une augmentation de l'incidence des adénomes hépatiques a été observée non pas chez les mâles, mais chez les femelles.

Le fénofibrate et le clofibrate ont été associés à une augmentation de la fréquence d'hypertrophie des cellules hépatiques, de dysplasie lobulaire et de pigmentation des cellules de Kupffer au cours d'une autre étude évaluant la toxicité à long terme (93 semaines) chez la souris. Chez les deux sexes, la fréquence des néoplasmes et des carcinomes hépatiques était significativement plus grande chez les sujets recevant des doses élevées de fénofibrate (200 mg/kg). À la dose intermédiaire (60 mg/kg), l'incidence combinée des tumeurs était presque significative chez les souris mâles, mais pas chez les femelles, tandis que l'incidence des carcinomes n'avait pas significativement augmenté chez les mâles et était absente chez les femelles. De plus, le clofibrate (400 mg/kg) a accru de façon significative l'incidence totale de tumeurs chez les mâles, mais non dans le cas des carcinomes; les femelles n'ont pas été touchées.

Des rats recevant pendant 2 ans du fénofibrate (à raison de 0, de 10, de 45 ou de 200 mg/kg/jour) ou du clofibrate (200 mg/kg/jour) dans leur ration quotidienne n'ont montré aucune différence significative sur le plan de la mortalité pendant la période à l'étude. Une augmentation significative de la fréquence des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les deux sexes dans le groupe d'animaux recevant la dose élevée de fénofibrate, chez les mâles recevant la dose intermédiaire de fénofibrate et chez les mâles recevant le clofibrate. Les mâles recevant la dose intermédiaire de fénofibrate et les mâles et les femelles traités par le clofibrate ont aussi présenté une augmentation significative de la fréquence des adénomes hépatocellulaires. La fréquence des carcinomes et des adénomes bien différenciés des cellules

acineuses du pancréas a augmenté en fonction de la dose chez les mâles traités par le fénofibrate et une incidence plus grande de ces tumeurs a également été constatée chez les mâles traités par le clofibrate.

La carcinogénicité et la toxicité chronique du fénofibrate ont été plus amplement étudiées chez le rat (0, 10 et 60 mg/kg/jour). On a comparé les réponses associées au traitement par le fénofibrate à celles obtenues par le clofibrate (400 mg/kg/jour) et le gemfibrozil (250 mg/kg/jour) pendant 117 semaines de traitement. Les poids relatifs et absolus du foie ont augmenté dans tous les groupes traités, à l'exception de celui traité avec 10 mg/kg de fénofibrate. Bien qu'ils soient par comparaison plus rares, des cas de carcinomes hépatocellulaires ont été constatés chez les rats recevant le gemfibrozil. De plus, des nodules néoplasiques ont été trouvés dans le foie de 50 % des mâles qui ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. On a observé moins de nodules néoplasiques chez les rats recevant le clofibrate, mais ces animaux présentaient une incidence élevée de carcinomes hépatocellulaires à la fin de l'étude. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence des adénomes des cellules acineuses du pancréas a été constatée chez les rats mâles recevant 60 mg/kg de fénofibrate, mais cette augmentation n'était pas significative chez les femelles. Une augmentation significative des adénomes acineux et une légère augmentation des carcinomes acineux sont survenues avec le clofibrate (400 mg/kg) et certains adénomes ont été observés chez les rats traités par le gemfibrozil. On a observé une augmentation de la fréquence des tumeurs à cellules de Leydig des testicules chez tous les groupes traités à l'exclusion du groupe recevant 10 mg/kg de fénofibrate.

ÉTUDES SUR LA REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

Après l'administration du fénofibrate chez la souris, le lapin et le rat, on n'a noté aucune augmentation de la fréquence des malformations, comparativement à celle des témoins. L'examen des petits provenant des mères traitées par le fénofibrate et des mères ayant reçu le clofibrate n'a montré aucune anomalie significative après comparaison avec les petits des groupes témoins.

Aux doses les plus élevées entraînant des troubles chez les mères, on a observé une embryotoxicité chez le rat et le lapin.

ÉTUDES DE TOXICITÉ GÉNÉTIQUE

Mutations géniques : Des tests *in vitro* réalisés pour évaluer les propriétés mutagènes du fénofibrate ou de l'acide fénofibrique, avec ou sans préparations de microsomes humains ou de rats ont tous donné des résultats négatifs. Ainsi, l'acide fénofibrique n'a pas d'effet sur la fréquence des mutations géniques chez les bactéries (test de Ames), les levures et les cultures de cellules de lymphome murin.

Au cours d'une deuxième étude comparative réalisée sur des cultures de cellules de lymphome murin, on n'a observé aucune réponse à l'acide clofibrique, tandis qu'une réponse accrue à l'acide fénofibrique a été notée à la concentration la plus élevée, mais le résultat n'a pas été retenu en raison d'une croissance relative faible. Une réponse similaire a été constatée avec le gemfibrozil utilisé à des concentrations toxiques sans activation métabolique. En conclusion, les épreuves avec et sans activation métabolique ont montré que les trois fibrates sont non mutagènes selon les critères du protocole.

Aberrations chromosomiques : Une très légère augmentation, non significative, du nombre d'aberrations chromosomiques a été notée au cours d'un test *in vitro* à critères d'efficacité multiples réalisé sur des cellules de lymphome murin.

Au cours d'une plus récente étude *in vitro* visant à comparer les effets de l'acide clofibrique, du gemfibrozil et de l'acide fénofibrique sur des cellules CHO, aucune aberration chromosomique comme telle n'a été observée. Toutefois, l'acide clofibrique a présenté un effet marginal, soit une augmentation de la fréquence des échanges de chromatides sœurs.

L'absence de réparation de l'ADN par excision dans des cultures de cellules HeLa humaines exposées à diverses concentrations d'acide fénofibrique, avec ou sans S9, confirme la nature non génotoxique du produit.

Effets directs sur l'ADN : La capacité de former des liens covalents avec l'ADN de l'organe cible est une propriété courante des substances chimiques qui amorcent directement le processus carcinogène au niveau du noyau. Ce type d'activité génotoxique peut être étudié *in vivo* par des déterminations d'ADN chez des rongeurs recevant le médicament radiomarqué.

Bien que la formation de liens entre l'acide fénofibrique, l'acide clofibrique et des protéines ait été facilement observée, l'administration par voie orale d'acide clofibrique et d'acide fénofibrique marqués au ¹⁴C n'a pas montré la présence de fixation à l'ADN. 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 ont causé de légères augmentations au-delà des valeurs témoins de l'incorporation de la thymidine. 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 forte. Aucun témoin positif n'a été utilisé, mais il est probable que des agents alkylants génotoxiques, par exemple, pourraient causer une

diminution de l'incorporation en raison d'une inhibition de la synthèse de l'ADN. Une telle inhibition (ou ralentissement) du cycle cellulaire est bien connue avec ces agents.

L'augmentation de la synthèse de l'ADN observée dans les cellules de testicules de souris traitées par l'acide fénofibrique et le gemfibrozil est difficile à évaluer sans témoin positif ou données comparatives pour ce test récemment mis au point. Néanmoins, un tel effet peut être prévisible de la part de substances connues pour favoriser la prolifération de peroxyosomes et l'augmentation du renouvellement cellulaire. La survenue d'une augmentation du renouvellement cellulaire serait conforme à un mode non génotoxique mais promoteur de telles substances chez la souris.

Au cours d'une étude *in vitro* de synthèse non programmée d'ADN (UDS) sur des hépatocytes primaires de rat, le gemfibrozil, l'acide clofibrique et l'acide fénofibrique ont montré une réponse négative. Aucune des substances n'a produit de marquage du noyau significativement différent du témoin et aucune tendance liée à la dose n'a été observée.

Croissance cellulaire et transformation maligne in vitro : L'acide fénofibrique était sans effet sur la croissance ou la transformation maligne de lignées de cellules de mammifères en culture.

RÉFÉRENCES

- 1) 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.
- 2) 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.
- 3) Blane GF. Comparative toxicity and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. *Am J Med* 1987; 83 (suppl 5B.): 26- 36.
- 4) Blane GF. Reviews of European clinical experience with fenofibrate. *Cardiology* 1989; 76 (Suppl. 1): 1-13.
- 5) Blumke S, Schwartzkopff 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) Boissonnat P et al. The long-term effects of the lipid-lowering agent fenofibrate in hyperlipidemic heart transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58(2): 245-247.
- 7) Bridgman JF, Rosen SM, Thorp JM. Complications during clofibrate treatment of nephrotic-syndrome hyperlipoproteinaemia. *The Lancet* Septembre 1972: 506
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) Chicaud P, Demange J, Debry G. Long-term (18 months) effects of fenofibrate in young in hypercholesterolemic subjects. *Presse Med* 1984; 13: 417-419.
- 11) Desager JP, Harvengt C. Clinical pharmacokinetic study of procetofen, a new hypolipidemic drug, in volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1978; 16: 570-574.
- 12) Desager JP, Hulhoven R, Harvengt C. Uricosuric effect of fenofibrate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1980; 20(10): 560-564.
- 13) 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.

- 14) 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.
- 15) 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.
- 16) 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.
- 17) 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.
- 18) 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.
- 19) Guichard JP, Blouquin P, Qing Y. A new formulation of fenofibrate: suprabioavailable tablets. *Curr Med Res Opin*. 2000;16(2): 134-138.
- 20) 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.
- 21) Harvengt C, Heller F, Desager JP. Hypolipidemic and hypouricemic action of fenofibrate in various types of hyperlipoproteinemias. *Artery* 1980; 7(1): 73-82.
- 22) Hunninghake DB. Treatment of hypertriglyceridemia with fenofibrate. *Practical Cardiology* 1989; 15 (2): 38-39.
- 23) Jacobson TA, Zimmerman FH. Fibrates in combination with statins in the management of dyslipidemia. *The Journal of Clinical Hypertension*. Janvier 2006;8(1): 35.
- 24) Kirchgassler KU, Schmitz H, Bach G. Effectiveness and tolerability of 12-week treatment with micronized fenofibrate 200mg in a drug-monitoring programme involving 9884 patients with dyslipidaemia. *Clin Drug Invest.*, 1998; 15: 197-204.
- 25) Knopp RH, Brown WV, Dujovne CA, Farquhar JW, Feldman EB, Goldber g 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.
- 26) 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.

- 27) Langer T, Levy R. Acute muscular syndrome associated with administration of clofibrate. *NEJM* Octobre 1968; 279(16): 856-858.
- 28) Lethonen A and Viikari J. Fenofibrate and Cholestyramine in type II hyperlipoproteinemia. *Artery* 1982; 10 (5): 353-367.
- 29) 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.
- 30) Rouffy J, Sauvanet JP, Chanu B, Bakir R, Goy-Loeper J, Saya C, Pinaroli F. Evaluation long terme de l'activité hypolipémiante 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.
- 31) 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, 2-3 juin 1984, publié par : L.A. CARLSON, A.G. OLSSON dans : Treatment of hyperlipoproteinemia, *Raven Press*, New-York 1984: 181-184.
- 32) Seidehamel RJ. Fenofibrate in type IV and type V hyperlipoproteinemia. *Cardiology* 1989; 76 (Suppl.1): 23-32.
- 33) 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)
- 34) Monographie de Lipidil Supra® (fénofibrate, formule microenrobée), comprimés pelliculés 100 mg et 160 mg; Distribué par Fournier Pharma Inc., Date de révision : 3 septembre 2013.