

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

TEVA-GEMFIBROZIL (gemfibrozil)

Capsules de gemfibrozil à 300 mg, USP

Comprimés de gemfibrozil à 600 mg, USP

Agent hypolipidémiant

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Canada
M1B 2K9

Date de révision :
Le 29 juin 2015

N° de contrôle de la présentation : 184837

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

TEVA-GEMFIBROZIL (gemfibrozil)

Capsules de gemfibrozil à 300 mg, USP
Comprimés de gemfibrozil à 600 mg, USP

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Agent hypolipidémiant

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Le gemfibrozil est un agent régulateur des lipides qui diminue les taux sériques de triglycérides et de cholestérol total, et qui augmente celui de cholestérol HDL. Les baisses de lipides se font surtout sentir dans la fraction des lipoprotéines de très faible densité (VLDL, S_f20 à 400), riches en triglycérides, et à un degré moindre dans la fraction des lipoprotéines de faible densité (LDL, S_f0 à 20), riches en cholestérol. Le traitement par le gemfibrozil d'un taux élevé de triglycérides dû à une hyperlipoprotéïnémie de type IV peut augmenter le taux de cholestérol LDL. De plus, le gemfibrozil augmente le taux des sous-fractions du cholestérol HDL, HDL₂ et HDL₃, de même que celui des apolipoprotéines AI et AII.

Des études épidémiologiques ont montré qu'un faible taux de cholestérol HDL et un taux élevé de cholestérol LDL sont 2 facteurs de risque indépendants d'une insuffisance coronarienne. Selon le type d'hyperlipidémie, le traitement médicamenteux par le gemfibrozil augmente le taux de cholestérol HDL, peut faire baisser celui du cholestérol LDL, et peut être associé à une plus faible morbidité reliée à l'insuffisance coronarienne, comme l'a montré l'étude Helsinki Heart Study (HHS), un essai clinique de phase IV de prévention primaire, d'une durée de 5 ans (N. Engl.J.Med. 317:1237-1245, 1987).

Le mode d'action n'est cependant pas encore élucidé. Chez l'homme, on a montré que le gemfibrozil inhibait la lipolyse périphérique et diminuait l'extraction par le foie des acides gras libres en circulation, réduisant ainsi la production hépatique de triglycérides. Le gemfibrozil inhibe également la synthèse et accroît la clairance des apolipoprotéines- β des VLDL, d'où la diminution du taux de VLDL.

Chez les animaux, il semblerait que le gemfibrozil, tout en augmentant le taux de cholestérol HDL (C-HDL), diminuerait l'incorporation des acides gras à longue chaîne dans les triglycérides nouvellement formés, accélérerait la vitesse de renouvellement et d'élimination du cholestérol du foie et en augmenterait l'excrétion dans les fèces.

On a mené une étude de biodisponibilité à dose unique avec inversion de traitement visant à

comparer des comprimés de TEVA-GEMFIBROZIL à 600 mg et des comprimés de LOPID® à 600 mg. Les indices pharmacocinétiques plasmatiques obtenus pour les deux formules sont indiqués au tableau ci-dessous :

	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (C.V. en %)		
	TEVA- GEMFIBROZIL (1 × 600 mg)	LOPID® (1 × 600 mg)	Pourcentage de LOPID®
ASC _T (µg•h/mL)	66,02 67,96 (23)	67,36 69,18 (23)	98
ASC _I (µg•h/mL)	66,69 68,61 (23)	68,03 69,89 (23)	98
C _{max} (µg/mL)	19,7 20,5 (30)	22,0 22,7 (24)	90
t _{max} * (h)	1,87 (0,99)	1,45 (0,50)	---
t _{1/2} *(h)	1,59 (0,22)	1,69 (0,25)	---

* Ces paramètres sont des moyennes arithmétiques (écart type).

On a mené une étude de biodisponibilité à dose unique avec inversion de traitement visant à comparer des capsules de TEVA-GEMFIBROZIL à 300 mg et des capsules de LOPID® à 300 mg. Les indices pharmacocinétiques plasmatiques obtenus pour les deux formules sont indiqués au tableau ci-dessous :

	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (C.V.)		
	TEVA- GEMFIBROZIL (2 × 300 mg)	LOPID®** (2 × 300 mg)	Moyenne géométrique en %
ASC _T (µg•h/mL)	77,59 79,36 (21)	79,37 80,40 (16)	98
ASC _I (µg•h/mL)	79,93 81,75 (22)	81,87 82,95 (17)	97,6
C _{max} (µg/mL)	26,55 27,24 (24)	31,65 32,74 (27)	83
t _{max} * (h)	1,33 (32,3)	1,74 (68)	---
t _{1/2} *(h)	2,00 (30)	2,06 (25)	---

* Les paramètres t_{max} et t_{1/2} sont des moyennes arithmétiques (C.V. en %).

** Les capsules de Lopid® à 300 mg sont commercialisées par la compagnie Parke-Davis, Canada.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

TEVA-GEMFIBROZIL (gemfibrozil) est indiqué comme adjuvant à un régime alimentaire et à d'autres mesures thérapeutiques pour le traitement :

1. Des adultes présentant de très fortes concentrations sériques de triglycérides (hyperlipidémie de type IV et de type V d'après la classification de Fredrickson), qui sont à risque élevé de séquelles et de complications (p. ex. pancréatite) à cause de leur hyperlipidémie.
2. Des patients présentant une hypercholestérolémie, une hyperlipidémie de type IIa et mixte de type IIb, afin de régulariser le taux de lipides (diminuer le taux sérique des triglycérides et du cholestérol LDL et augmenter celui du cholestérol HDL).

Le traitement par TEVA-GEMFIBROZIL seulement peut ne pas suffire dans certains cas d'hyperlipidémie familiale combinée avec hyperlipoprotéïnémie de type IIb ou de type IV.

Le traitement de l'hyperlipidémie devrait toujours commencer par la mise en place d'un régime alimentaire spécifique et d'un programme d'exercices, avec perte de poids et, dans les cas de

diabète sucré, une bonne maîtrise de la glycémie.

CONTRE-INDICATIONS

1. Trouble hépatique ou rénal, y compris la cirrhose biliaire primitive.
2. Maladie de la vésicule biliaire déjà existante (voir PRÉCAUTIONS).
3. Hypersensibilité au gemfibrozil.
4. N'administrer pas ce médicament aux femmes qui sont enceintes ou qui allaitent.
5. Traitement d'une hyperlipoprotéinémie de type I.
6. L'administration concomitante de TEVA-GEMFIBROZIL (gemfibrozil) et de répaglinide est contre-indiquée (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).
7. L'administration concomitante de gemfibrozil et de cérvastatine est contre-indiquée en raison du risque possible de rhabdomyolyse que les patients soient atteints ou non d'une insuffisance rénale (voir MISES EN GARDE, Effets musculaires; PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

MISES EN GARDE

Effets musculaires

On a signalé des cas de myalgie, de myosite et de rhabdomyolyse graves, accompagnés d'une élévation marquée du taux de créatine kinase (CK), lors de l'administration concomitante de gemfibrozil et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (voir CONTRE-INDICATIONS; PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses). En présence d'une rhabdomyolyse grave, la myoglobinurie qui s'ensuit peut causer une insuffisance rénale aiguë. Par conséquent, il ne faut pas administrer en concomitance des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et du TEVA-GEMFIBROZIL.

La présence d'une myopathie, définie comme des douleurs ou une faiblesse musculaires accompagnées d'une élévation du taux plasmatique de CK à plus de 10 fois la limite supérieure de la normale, devrait être envisagée chez tout patient présentant une myalgie diffuse, une sensibilité ou une faiblesse musculaires et/ou une élévation marquée de la CK. Il faut mentionner aux patients de signaler sans tarder toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables, particulièrement si elles s'accompagnent de malaises ou de fièvre. Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse associé au traitement par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (particulièrement la cérvastatine) augmente avec l'administration concomitante d'un

dérivé de l'acide fibrique. Il faut sopeser avec soin les bienfaits et les risques d'une telle association médicamenteuse (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Une rhabdomyolyse avec dysfonction rénale secondaire à une myoglobulinurie a été signalée avec les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. On doit interrompre le traitement par le gemfibrozil en présence d'une élévation marquée du taux de CK ou d'une myopathie soupçonnée ou avérée. Le traitement par le gemfibrozil doit être interrompu temporairement chez tout patient qui présente des manifestations aiguës ou graves pouvant évoquer une myopathie ou qui présente un facteur de risque le prédisposant à l'insuffisance rénale secondaire à une rhabdomyolyse (p. ex. septicémie, hypotension, chirurgie majeure, traumatisme, graves troubles métaboliques, endocriniens ou électrolytiques, et épilepsie non maîtrisée).

Clofibrate

Le gemfibrozil présente des ressemblances avec le clofibrate, tant au point de vue clinique, pharmacologique que chimique. Les médecins qui prescrivent du gemfibrozil devraient également connaître les avantages et les risques associés à l'administration du clofibrate.

Études toxicologiques

On a effectué des études à long terme chez le rat et la souris; on leur a administré du gemfibrozil à des doses équivalentes à 1 et 10 fois celle recommandée chez l'homme. La fréquence de nodules hépatiques bénins et de cancer du foie a augmenté de manière significative chez les rats mâles recevant la forte dose. Les cancers du foie étaient également plus fréquents chez les rats mâles recevant la faible dose, mais l'augmentation n'était pas statistiquement significative ($p > 0,05$). Chez les rates recevant la forte dose, la fréquence globale des tumeurs hépatiques bénignes et malignes a augmenté de manière significative. Aucune différence significative n'a été enregistrée entre la fréquence des tumeurs hépatiques chez les témoins et celle enregistrée chez les souris mâles ou femelles, mais les doses testées étaient plus faibles que celles qui se sont révélées cancérogènes avec d'autres fibrates. On a noté une augmentation des tumeurs hépatiques et testiculaires chez les rats mâles.

Des études au microscope électronique ont révélé une prolifération typique des peroxysomes dans le foie des rats mâles traités par le gemfibrozil. On n'a pas observé de tels changements dans le foie de patients traités par ce médicament.

Des études de toxicité menées chez le rat mâle ont révélé l'existence d'une relation directe entre la dose et la fréquence des tumeurs bénignes des cellules de Leydig. Chez les rats mâles recevant la forte dose, on a également enregistré l'apparition de cataractes sous-capsulaires bilatérales (10 %) et unilatérales (6,3 %).

Calculs biliaires

Étant donné que le gemfibrozil peut augmenter l'excrétion du cholestérol dans la bile, il peut favoriser la formation de calculs biliaires. Si l'on redoute la présence de calculs biliaires, il est

indiqué de faire un examen de la vésicule biliaire. En présence de calculs, interrompre le traitement par TEVA-GEMFIBROZIL (gemfibrozil).

Généralités

Puisque la preuve d'une baisse du taux de mortalité générale n'a pas été faite, n'administrer le gemfibrozil qu'aux patients mentionnés dans la section Indications. Si, après 3 mois de traitement, le taux de lipides sériques n'a pas diminué de manière significative, arrêter le traitement par TEVA-GEMFIBROZIL.

Si le médecin opte pour un traitement par TEVA-GEMFIBROZIL, il devrait en discuter avec le patient et l'informer des avantages prévus et des risques potentiels associés à l'administration à long terme de ce médicament (voir PRÉCAUTIONS).

Pédiatrie

L'innocuité et l'efficacité du gemfibrozil chez l'enfant n'ont pas été établies.

Grossesse

Les femmes en âge de procréer devraient utiliser fidèlement une méthode anticonceptionnelle. Si une grossesse devait survenir malgré ces précautions, interrompre immédiatement le traitement par TEVA-GEMFIBROZIL. Les femmes qui désirent avoir un enfant devraient cesser de prendre le gemfibrozil plusieurs mois avant de concevoir.

Allaitement

Étant donné que le gemfibrozil s'est révélé potentiellement cancérigène chez le rat, il faut choisir entre l'arrêt de l'allaitement et l'arrêt du traitement, en prenant en considération l'importance du traitement pour la mère.

PRÉCAUTIONS

Traitement initial

Avant de recourir au traitement par le gemfibrozil, il faut essayer de diminuer les taux sériques de lipides et de lipoprotéines par un régime alimentaire approprié, des exercices, une perte de poids chez l'obèse, et la maîtrise de la glycémie chez le diabétique.

Traitement à long terme

Étant donné qu'on recommande l'administration de gemfibrozil sur une longue période, il est fortement conseillé de procéder à des dosages, avant le traitement, afin de s'assurer que le patient a bien un taux élevé de lipides sériques ou un faible taux de cholestérol HDL. Au cours du traitement, faire doser régulièrement les lipides sériques et les lipoprotéines, y compris le calcul du rapport c-LDL/c-HDL, particulièrement chez les patients présentant une

hyperlipoprotéinémie de type IV.

Modification de la fertilité

Chez le rat mâle, l'administration, pendant 10 semaines, d'une dose équivalente à 3 et 10 fois celle recommandée chez l'homme a provoqué une diminution de la fertilité qui variait en fonction de la dose. Des études ultérieures ont montré que cette diminution était réversible 8 semaines environ après l'arrêt du traitement et qu'elle n'était pas héréditaire.

Modifications hématologiques

On observe occasionnellement, chez certains patients, une légère diminution de l'hémoglobémie, de l'hématocrite et des globules blancs, au cours du traitement par le gemfibrozil. Ces valeurs se stabilisent par la suite au cours d'un traitement à long terme. Il est par conséquent recommandé de procéder à tous les 2 mois à une numération globulaire, pendant la première année de traitement par le gemfibrozil.

Fonction hépatique

Au cours d'un traitement par le gemfibrozil, on a observé occasionnellement des anomalies dans les résultats des tests de la fonction hépatique, notamment une augmentation de l'AST, ALT, LDH et de la phosphatase alcaline. Ces anomalies disparaissent généralement à l'arrêt du traitement. Il est donc recommandé d'évaluer périodiquement la fonction hépatique et d'interrompre le traitement par le gemfibrozil si les anomalies persistent.

Maladie hépatobiliaire

Il faut être prudent lorsqu'on administre du gemfibrozil à des patients qui ont des antécédents d'ictère ou de trouble hépatique.

Arythmies cardiaques

Bien qu'aucune anomalie d'importance clinique ne soit imputable à la prise de gemfibrozil, une telle possibilité n'est pas à écarter.

Interactions médicamenteuses

Répaglinide : Des cas graves d'hypoglycémie ont été signalés après la prise concomitante de répaglinide et de gemfibrozil. Ces cas sont probablement dus à l'inhibition de l'isoenzyme CYP 2C8 par le gemfibrozil comme le démontrent des diminutions de la glycémie proportionnelles à la dose de gemfibrozil. Chez des volontaires sains, on a observé une hausse marquée de la concentration de la répaglinide lors de l'administration concomitante de gemfibrozil. La moyenne de l'aire sous la courbe (ASC) a été multipliée par 8 (écart : 6 à 15 fois) et la demi-vie, par 3. Lors de la prise d'itraconazole, un inhibiteur du CYP 3A4, en association avec du gemfibrozil et de la répaglinide, les effets observés ont été encore plus

importants : l'ASC de la répaglinide a été multipliée par 19 fois, et la demi-vie est passée de 1,3 à 6 heures (voir CONTRE-INDICATIONS).

Lors de l'emploi concomitant de gemfibrozil et de lovastatine, on a signalé des cas de myalgie, de myosite et de rhabdomyolyse graves, accompagnés d'une élévation marquée du taux de CK. En présence d'une rhabdomyolyse grave, la myoglobininurie qui s'ensuit peut causer une insuffisance rénale aiguë. Par conséquent, la lovastatine ne doit pas être administrée en concomitance avec le gemfibrozil.

Anticoagulants : La prudence est de rigueur lors de l'utilisation de gemfibrozil chez des personnes prenant des anticoagulants. Il faudrait alors réduire la dose de l'anticoagulant de façon à maintenir le temps de prothrombine à une valeur compatible avec la prévention des complications hémorragiques. On recommande de mesurer fréquemment le temps de prothrombine, jusqu'à sa stabilisation.

Résines fixatrices des acides biliaires : La biodisponibilité du gemfibrozil peut diminuer lorsque cet agent est administré avec des résines granulées telles que le colestipol. Il est recommandé d'administrer les deux médicaments à intervalle de deux heures au moins.

Inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase : On a signalé des cas de myalgie, de myosite et de rhabdomyolyse graves, accompagnés d'une élévation marquée du taux de CK, lors de l'administration concomitante de gemfibrozil et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase. En présence d'une rhabdomyolyse grave, la myoglobininurie qui s'ensuit peut causer une insuffisance rénale aiguë. Par conséquent, il ne faut pas administrer en concomitance les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase et TEVA-GEMFIBROZIL (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE, Effets musculaires).

EFFETS INDÉSIRABLES

Études précommercialisation

Avant la commercialisation, on a procédé à une évaluation minutieuse du gemfibrozil chez plus de 3000 patients, dans le cadre d'études cliniques contrôlées. Pour établir l'innocuité du produit, on a pris en considération les symptômes signalés durant la période de contrôle d'études menées auprès de 805 patients. Tout symptôme qui figure dans le tableau I a été signalé chez au moins 5 patients; quant aux réactions cutanées, tous les cas ont été pris en considération, quelle que fût leur fréquence. Les principaux symptômes qui se sont manifestés plus souvent dans le groupe traité par le gemfibrozil que dans le groupe témoin sont liés à l'appareil digestif : nausées, vomissements, douleurs abdominales et épigastriques. Toutefois, leur fréquence était faible: nausées, 4,3 % par rapport à 3,8 % dans le groupe témoin; vomissements, 2,3 % par rapport à 0,8 %; douleurs abdominales, 6,4 % par rapport à 4,2 %; et douleurs épigastriques, 3,4 % par rapport à 1,7 %.

Tableau I - Fréquence des symptômes signalés dans des études contrôlées

Symptôme	Gemfibrozil (n = 529)	Placebo (n = 236)
Tout l'organisme		
Étourdissements	2,8 %	4,2 %
Douleurs thoraciques	2,1 %	1,7 %
Fatigue	0,9 %	0,4 %
Appareil tégumentaire		
Éruption	2,5 %	1,3 %
Prurit	0,8 %	1,3 %
Dermatite	0,6 %	0,4 %
Urticaire	0,2 %	0,0 %
Appareil locomoteur		
Douleurs des extrémités	1,5 %	1,7 %
Appareil digestif		
Douleurs abdominales	6,4 %	4,2 %
Diarrhée	4,9 %	5,1 %
Nausées	4,3 %	3,8 %
Douleurs épigastriques	3,4 %	1,7 %
Vomissements	2,3 %	0,8 %
Flatulence	1,5 %	2,1 %
Métabolisme		
Goutte	0,9 %	0,8 %
SNC		
Céphalées	2,3 %	4,2 %
Paresthésie	0,9 %	0,4 %
Sens		
Vision trouble	1,1 %	0,8 %
Nombre de patients ayant abandonné en raison de symptômes cliniques	1,3 %	1,3 %

D'autres réactions indésirables ont été signalées, pour lesquelles il existe probablement une relation causale avec le traitement par le gemfibrozil. Ces réactions sont les suivantes :

Troubles hépatobiliaires : Ictère cholestatique, pancréatite;

Troubles du système nerveux : Étourdissements, somnolence, paresthésie, névrite périphérique, céphalées;

Troubles génito-urinaires : Impuissance;

Troubles de l'appareil locomoteur : Arthralgie, synovite, myalgie, myopathie, myasthénie, extrémités douloureuses, rhabdomyolyse (voir MISES EN GARDE, Interactions médicamenteuses);

Réactions cutanées et sous-cutanées : Dermate exfoliative, éruptions cutanées, dermatite, prurit, photosensibilité;

Troubles immunitaires : Œdème laryngé, œdème angioneurotique, urticaire;

Troubles oculaires : Vue brouillée.

Études postcommercialisation (Helsinki Heart Study)

L'innocuité à long terme du gemfibrozil a été établie par l'étude Helsinki Heart Study (HHS), essai clinique de phase IV de prévention primaire d'une durée de 5 ans. Au cours de la phase menée en double insu de la HHS, 2046 patients ont pris du gemfibrozil pendant une période allant jusqu'à 5 ans. On énumère au tableau II les réactions indésirables les plus fréquemment signalées; on y trouve celles qui sont survenues chez au moins 1 % de tous les patients traités par le gemfibrozil. La dyspepsie (19,6 % c. 11,9 %), les douleurs abdominales (9,8 % c. 5,6 %), l'appendicite aiguë (1,2 % c. 0,6 %) et la fibrillation auriculaire (0,7 % c. 0,1 %) se sont produites plus souvent dans le groupe traité par le gemfibrozil que dans le groupe traité par placebo, alors que les fréquences de toutes les autres réactions indésirables étaient semblables dans les deux groupes.

Tableau II - Fréquence des réactions indésirables dans la phase contrôlée de l'étude Helsinki Heart Study

Réaction indésirable	Gemfibrozil (n = 2046)	Placebo (n = 2035)
Tout l'organisme		
Fatigue	3,8 %	3,5 %
Céphalées	1,2 %	1,1 %
Appareil digestif		
Dyspepsie	19,6 %	11,9 %
Douleurs abdominales	9,8 %	5,6 %
Diarrhée	7,2 %	6,5 %
Flatulences	5,3 %	5,2 %
Nausées et/ou vomissements	2,5 %	2,1 %
Constipation	1,4 %	1,3 %
Système nerveux		
Vertige	1,5 %	1,3 %
Peau		
Eczéma	1,9 %	1,2 %
Éruptions cutanées	1,7 %	1,3 %
Nombre de patients ayant abandonné à cause de réactions indésirables	10,4 %	7,3 %

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Des cas de surdosage ont été rapportés lors de l'emploi du gemfibrozil. Les symptômes de surdosage signalés ont été les suivants : crampes abdominales, anomalies des évaluations de la fonction hépatique, diarrhée, élévation de la CK, douleurs articulaires et musculaires, nausées et vomissements. Dans un cas de surdosage accidentel, où un enfant a ingéré 9 g de gemfibrozil, on a fait état de symptômes non spécifiques de nausées et de vomissements; l'enfant s'est parfaitement rétabli.

En cas de surdosage, il faut prendre que les mesures de soutien appropriées aux symptômes.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

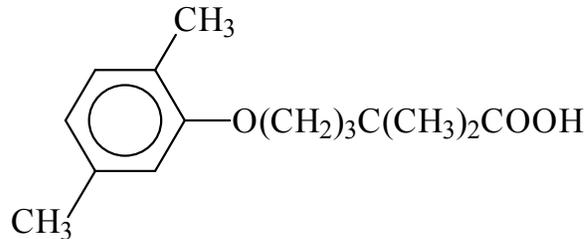
La posologie recommandée chez l'adulte est de 1200 mg, administrés en 2 doses fractionnées (2 capsules de 300 mg ou un comprimé de 600 mg 2 fois/jour) 30 minutes avant le repas du matin et du soir. La posologie quotidienne maximale recommandée est de 1500 mg.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : gemfibrozil

Dénomination chimique : acide 5-(diméthylphénoxy-2,5)- 2,2-diméthylpentanoïque



Formule développée :

Formule brute : C₁₅H₂₂O₅ Poids moléculaire : 250,35

Description : Le gemfibrozil, une poudre cristalline blanche d'aspect cireux, est stable dans des conditions normales. Son point de fusion se situe entre 58 °C et 61 °C. Il est pratiquement insoluble dans l'eau, mais soluble dans l'alcool, le méthanol et le chloroforme.

Composition : Une capsule de TEVA-GEMFIBROZIL (gemfibrozil) de 300 mg contient les excipients suivants : amidon de maïs, D&C rouge n° 28, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 1, FD&C rouge n° 40, gélatine, polysorbate 80, silice colloïdale et stéarate de magnésium.

Un comprimé de TEVA-GEMFIBROZIL de 600 mg contient les excipients suivants : amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, laurylsulfate de sodium, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.

Stabilité et mode d'entreposage : Conserver les flacons entre 15 °C et 30 °C. Conserver les emballages à doses unitaires entre 15 °C et 25 °C, à l'abri d'une humidité excessive.

PRÉSENTATION

TEVA-GEMFIBROZIL (gemfibrozil) est offert dans les présentations suivantes :

Capsules de 300 mg : Une capsule marron/blanc contient 300 mg de gemfibrozil. Flacons de 100, 250, 500 et 1000, et emballages de 100 doses unitaires.

Comprimés de 600 mg : Un comprimé blanc, de forme ovale, pelliculé, contient 600 mg de gemfibrozil. Flacons de 100 et 500 comprimés, et emballages de 100 doses unitaires.

PHARMACOLOGIE

On a démontré l'activité hypolipidémiant du gemfibrozil chez des animaux de laboratoire, tout particulièrement chez le rat. Des études menées chez des rats normaux ont montré que l'activité du gemfibrozil, administré à des doses de seulement 7,5 mg/kg sur une période de sept jours, est 15 fois plus grande que celle du clofibrate pour réduire le taux de triglycérides. Le gemfibrozil n'a toutefois aucun effet sur le cholestérol plasmatique total, peu importe la dose, étant donné qu'il augmente le cholestérol HDL de 50 % à 70 %. L'administration de doses orales de 25 mg/kg/j à des rats hyperlipidémiques a entraîné une baisse de 75 % du taux de triglycérides, alors que le clofibrate, administré à une dose quatre fois plus élevée, n'a produit aucun effet notable.

Chez des rats alimentés au cholestérol et présentant des taux de cholestérol HDL anormalement bas, l'administration orale de gemfibrozil à des doses de 12,5 à 50 mg/kg/j a produit une élévation du cholestérol HDL de 200 % à 600 %. Lorsqu'on a mesuré les lipides extraits du foie, on a noté que le gemfibrozil avait abaissé considérablement le taux de cholestérol hépatique sous le seuil témoin après une semaine et deux semaines, ce qui laisse croire à une élimination plus grande des dépôts de cholestérol déjà existants.

Le mode d'action du gemfibrozil n'est pas entièrement élucidé. Des études supplémentaires chez le rat portent à croire qu'il inhibe l'incorporation d'acides gras à longue chaîne dans les triglycérides nouvellement formés, de même que la lipolyse basale des tissus adipeux. Le gemfibrozil inhibe également la production et accroît la vitesse de renouvellement de la fraction apolipoprotéinique- β des VLDL ; la production réduite des VLDL qui en résulte permet ainsi au médicament de diminuer les taux lipidiques.

Le gemfibrozil ne produit aucun effet notable sur l'appareil cardiovasculaire ou le SNC.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET PHARMACOCINÉTIQUE

Le gemfibrozil est bien absorbé dans le tractus gastro-intestinal après administration orale à des animaux de laboratoire et à des humains.

Chez les animaux, le gemfibrozil est excrété dans l'urine et les fèces. Chez le rat et le chien, l'élimination est surtout fécale, comptant pour 47 % et 62 % de la dose administrée chez les deux espèces respectivement. Chez le singe, 63 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine après 4 jours et seulement 2 % de la dose est éliminée dans les fèces.

Chez l'homme, environ 70 % de la dose administrée est excrétée dans l'urine, principalement sous forme de glucuronides, avec moins de 2 % du gemfibrozil sous forme inchangée et 6 % de la dose se retrouvant dans les fèces. Les taux plasmatiques de pointe sont atteints une ou deux heures après l'administration d'une dose unique. La demi-vie moyenne est d'environ 1,5 heure après l'administration d'une dose unique et de 1,3 heure après des doses multiples. Les taux

plasmatiques sont proportionnels à la dose et l'administration de doses multiples n'entraîne pas d'accumulation à long terme.

On a identifié trois voies métaboliques. La première voie métabolique est la conjugaison du gemfibrozil et de ses métabolites. La seconde, probablement la voie principale, est l'hydroxylation du groupe méthyle (en position méta) du gemfibrozil, produisant de l'alcool benzylique (métabolite II) lequel subit une oxydation rapide en acide benzoïque (métabolite III, le principal métabolite). La troisième voie fait intervenir l'hydroxylation du noyau aromatique en un phénol (métabolite I), lequel subit une seconde transformation en un composé (métabolite IV) de nature phénolique, mais n'ayant plus de fonction carboxylique.

Le gemfibrozil est complètement absorbé après son administration par voie orale; les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes de 1 à 2 heures après la prise du médicament. Les propriétés pharmacocinétiques du gemfibrozil sont influencées par l'heure des repas par rapport à celle de l'administration du médicament. Dans une étude, la vitesse et le degré d'absorption de la substance ont considérablement augmenté lorsque l'agent a été administré 0,5 heure avant les repas. L'aire sous la courbe (ASC) moyenne a diminué de 14 à 44 % lorsque le gemfibrozil a été administré après les repas comparativement à 0,5 heure avant les repas. Dans une étude subséquente, la vitesse d'absorption du gemfibrozil a été maximisée lorsque le médicament était administré 0,5 heure avant les repas, la C_{max} ayant été de 50 à 60 % plus élevée que lorsque le médicament était pris avec de la nourriture ou à jeun. Dans cette étude, l'heure d'administration de la dose par rapport à celle des repas n'a produit aucun effet significatif sur l'ASC.

Le gemfibrozil inhibe l'isoenzyme CYP 2C8 qui intervient dans la biotransformation de nombreux médicaments.

Le gemfibrozil peut altérer la biotransformation non seulement de plusieurs médicaments cardiovasculaires importants comme l'amiodarone, le vérapamil et la warfarine, mais aussi d'autres agents comme le tolbutamide.

On sait également que le gemfibrozil est un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP 2C9. Par conséquent, l'inhibition du CYP 2C9 par le gemfibrozil peut altérer la biotransformation non seulement de plusieurs médicaments cardiovasculaires importants comme le carvedilol et le losartan, mais aussi d'autres agents comme la phénitoïne et le diazépam (voir PRÉCAUTIONS, Interactions médicamenteuses).

Le gemfibrozil se liant fortement aux protéines plasmatiques, il est susceptible d'interactions de déplacement avec d'autres médicaments.

EXPÉRIENCE CLINIQUE

Gemfibrozil par rapport au placebo

Au cours d'une étude multicentrique d'envergure regroupant 427 patients souffrant d'hyperlipidémie, dont 108 de type IIa, 107 de type IIb et 212 type IV (selon Fredrickson), on a comparé l'effet du gemfibrozil sur les fractions lipoprotéiniques par rapport à celui obtenu avec un placebo. Lors de la phase initiale contrôlée de l'étude, des patients ont été répartis aléatoirement dans l'un des deux groupes de traitement : les sujets du groupe A recevant le placebo pendant une période de 6 semaines, puis recevant des doses croissantes de gemfibrozil de 800 mg/j, 1200 mg/j et 1600 mg/j à chaque dose pendant 6 semaines, et ceux du groupe B, pendant toute la durée de l'étude. Les sujets ont ensuite participé à une phase à simple insu : les sujets du groupe B ont reçu des doses croissantes de gemfibrozil et ceux du groupe A ont participé à une phase ouverte de longue durée. Les lipides suivants ont été mesurés : cholestérol total, triglycérides, lipoprotéines de très basse densité (VLDL), lipoprotéines de basse densité (LDL) et lipoprotéines de haute densité (HDL).

Cholestérol total

Chez les patients atteints d'hyperlipoprotéïnémie de types IIa et IIb, le gemfibrozil a produit une baisse statistiquement significative du cholestérol total à toutes les doses, sauf à la dose de 1200 mg chez les sujets de type IIa. Chez les patients atteints d'hyperlipidémie de type IV, le gemfibrozil n'a eu aucun effet notable sur le cholestérol total.

Triglycérides

Le traitement par le gemfibrozil a considérablement diminué les taux sériques de triglycérides chez les trois groupes de patients. Avec une dose quotidienne de 1200 mg, le taux de triglycérides a diminué de 44 % chez les patients de type IIa, de 45 % dans le groupe de type IIb et de 40 % chez les patients de type IV.

Cholestérol HDL

Le gemfibrozil a produit une élévation significative de la fraction des lipoprotéines de haute densité dans le cas des trois types d'hyperlipoprotéïnémie. L'administration d'une dose de 1200 mg/j à des patients de types IIa, IIb et IV a entraîné une augmentation du taux de cholestérol HDL de 24,6 %, 19,5 % et 17,4 %, respectivement.

La mesure du taux de cholestérol HDL relativement au cholestérol total est un paramètre utile, souvent employé pour établir le profil lipidique sanguin. Ce rapport a subi une hausse significative au cours du traitement par le gemfibrozil, le taux des trois groupes qui ont participé à l'étude étant de 33 %, 34 % et 23 % respectivement.

Après la phase contrôlée de l'étude multicentrique, 349 sujets ont participé à une phase ouverte. Les taux de cholestérol total, de triglycérides et de cholestérol LDL total sont demeurés en-dessous des valeurs de départ obtenues avec le placebo pendant toute la durée de l'essai à long terme. Le cholestérol HDL et le rapport cholestérol HDL/cholestérol total sont tous deux demeurés au-dessus des valeurs initiales obtenues avec le placebo durant l'essai à long terme. Après 12 mois lunaires de traitement, presque tous les paramètres lipidiques s'étaient améliorés.

Les changements les plus importants survenus au cours du traitement à long terme concernaient le taux de cholestérol total, le cholestérol LDL, le cholestérol HDL par rapport au taux de cholestérol total. Ces résultats indiquent que l'amélioration notée durant la période de contrôle s'est maintenue ou a augmenté au cours de l'essai à long terme.

Gemfibrozil par rapport au clofibrate

On a aussi étudié l'effet du gemfibrozil sur la régulation des lipides par rapport à celui du clofibrate. Dans une étude menée auprès de 32 patients présentant une hyperlipidémie de types IIa, IIb et IV, on a administré 1200 mg/j de gemfibrozil à 17 patients, tandis que 15 autres ont reçu 2000 mg/j de clofibrate pendant 18 semaines. Les deux médicaments ont produit des effets similaires sur le cholestérol plasmatique total ainsi que sur les taux de triglycérides et de cholestérol LDL, mais le gemfibrozil a augmenté bien davantage le rapport cholestérol HDL/cholestérol total et le rapport HDL/cholestérol total[†]. L'augmentation moyenne du cholestérol HDL était de 22,4 % avec le gemfibrozil et de 8,6 % avec le clofibrate. Quant au rapport cholestérol HDL/cholestérol total, il a augmenté de 43,0 % avec le gemfibrozil et de 25,9 % avec le clofibrate.

Essai de prévention primaire (Helsinki Heart Study)

La *Helsinki Heart Study* a étudié l'effet du gemfibrozil sur l'incidence de cardiopathie ischémique au cours d'un essai randomisé à double insu d'une durée de 5 ans chez des hommes d'âge moyen (entre 40 et 55 ans) qui ne présentaient aucun symptôme de cardiopathie ischémique au début de l'étude, mais qui étaient très exposés en raison de taux de lipides sanguins anormaux (cholestérol non HDL > 200 mg/dL). Le but de l'étude était de vérifier l'hypothèse selon laquelle une diminution des taux sériques de cholestérol total et de cholestérol LDL, et une augmentation du cholestérol HDL résultant de l'emploi du gemfibrozil, diminuerait l'incidence des maladies cardiaques. On a donc administré 1200 mg (600 mg *bid*) de gemfibrozil à un groupe de 2046 hommes, tandis que l'autre groupe (2035 hommes) a reçu un placebo. La répartition des sujets participant à l'étude a été faite comme suit, d'après la classification de Fredrickson.

Type d'hyperlipidémie, selon Fredrickson

Groupe de traitement	Type IIa	Type IIb	Type IV	Type V	Nombre total
Gemfibrozil	1293	570	182	1	2046
Placebo	1297	561	177	0	2035

Au cours de l'étude, on a mesuré périodiquement les taux sériques de lipides (c.-à-d. les triglycérides totaux, le cholestérol total, le cholestérol LDL et le cholestérol HDL). On a établi l'efficacité du traitement en comparant l'incidence des accidents cardiovasculaires (c.-à-d. infarctus du myocarde mortel ou non, mort cardiaque subite ou sans témoin) sur la base des sujets retenus au début de l'étude.

Le gemfibrozil a entraîné un changement notable du taux sérique de lipides chez les patients. Les

changements lipidiques ont été notés rapidement, soit dès les 3 premiers mois de traitement, et se sont prolongés au-delà de la période de traitement de 5 ans. Le tableau ci-dessous présente la variation moyenne des taux de lipides sériques par rapport aux valeurs initiales pour chaque type (Fredrickson) traité par le gemfibrozil pendant l'étude de 5 ans.

Variation des valeurs initiales dans le groupe traité par le gemfibrozil sur une période de 5 ans

Lipide sérique	Type IIa	Type IIb (n = 570)	Type IV (n = 182)	Tous les sujets (n = 2046)*
Triglycérides	-26,3 %	-44,3 %	-49,9 %	-37,3 %
Cholestérol total	-9,2 %	-8,6 %	-5,0 %	-8,7 %
Cholestérol LDL	-11,4 %	-4,1 %	+4,8 %	-8,2 %
Cholestérol HDL	+8,5 %	+11,7 %	+9,6 %	+9,0 %
Cholestérol non HDL	- 13,5 %	-12,4 %	-7,8 %	+12,5 %

*Selon la classification de Fredrickson, l'un des sujets était de type V.

Dans le groupe traité par le gemfibrozil, on a noté une diminution des taux de triglycérides, de cholestérol total, de cholestérol LDL et de cholestérol non HDL de 37 %, 9 %, 8 % et 12,5 % respectivement, alors que le taux de cholestérol HDL a augmenté de 9 %. Par contraste, la variation des taux de lipides sériques par rapport aux valeurs initiales était minime et inégale dans le groupe traité par placebo au cours de la période de 5 ans. Des analyses statistiques ont révélé une différence importante entre le groupe traité au gemfibrozil par rapport à celui traité par placebo dans le cas de chaque paramètre lipidique et ce, à chaque année et au cours de toute la période de traitement ($p < 0,001$). Statistiquement, on a noté des différences évidentes pour tous les paramètres lipidiques entre les deux groupes de traitement classifiés par type selon l'échelle Fredrickson, à chaque année et pour toute la période ($p < 0,001$), à l'exception du cholestérol LDL chez les sujets de type IV.

La fréquence annuelle d'accidents cardiovasculaires sur une période d'étude de 5 ans est indiquée dans le tableau ci-dessous.

Traitement et critères d'évaluation	Année					Nombre total (taux/1000)
	1	2	3	4	5	
Nombre de sujets						
<u>Gemfibrozil</u>						
(n = 2046)						
IM* non mortel	13	13	7	6	6	45 (22,0)**
IM mortel	0	0	4	2	0	6 (2,9)
Mort cardiaque subite	1	0	1	2	1	5 (2,4)
Mort cardiaque sans témoin	0	0	0	0	0	5 (2,4)
Total	14	13	12	10	7	56 (27,4)
<u>Placebo</u>						
(n = 2035)						
IM non mortel	11	11	13	18	18	71 (34,9)**
IM mortel	2	3	1	0	2	8 (3,9)
Mort cardiaque subite	0	1	2	1	0	4 (2,0)
Mort cardiaque sans témoin	0	1	0	0	1	1 (0,5)
Total	13	15	16	19	21	83 (41,3)

* IM = infarctus du myocarde

** Trois sujets du groupe traité par le gemfibrozil et 6 dans celui traité par placebo sont décédés après avoir survécu à un IM précédent.

L'effet du gemfibrozil sur l'incidence d'accidents cardiovasculaires a d'abord été établi au cours de la troisième année, puis est devenu plus évident au cours de la 4^e et de la 5^e année de l'étude. L'analyse de l'incidence d'accidents cardiovasculaires sur la base des sujets retenus au début de l'étude de 5 ans a permis de montrer que le groupe traité par le gemfibrozil avait connu, dans l'ensemble, une réduction de 34 % de l'incidence de cardiopathie ischémique par rapport au groupe traité par placebo (27,4 p. 1000 dans le groupe traité au gemfibrozil par rapport à 41,3 p. 1000 dans celui traité par placebo); entre la 3^e et la 5^e année, la réduction du taux de cardiopathie ischémique dépassait 50 %. On a noté une réduction de 37 % des infarctus du myocarde non mortels (22,0 p. 1000 dans le groupe traité au gemfibrozil par rapport à 34,9 p. 1000 dans celui traité par placebo) et une baisse de 26 % du nombre de décès par arrêt cardiaque (14 décès au total ou 6,8 p. 1000 dans le groupe traité au gemfibrozil contre 19 ou 9,3 p. 1000 dans le groupe traité par placebo). C'est chez les patients de type IIb qu'a été observée la plus importante réduction de l'incidence d'accidents cardiaques graves.

Les données recueillies pendant la Helsinki Heart Study laissent supposer que la corrélation entre les changements lipidiques (augmentation de 8 % du cholestérol HDL et réduction de 7,3 % du cholestérol LDL) et la diminution de l'incidence de cardiopathie ischémique aurait dû entraîner une réduction de 23 % et de 15 % respectivement de l'incidence de cardiopathie ischémique. Lorsqu'on considère simultanément les effets communs du cholestérol HDL (+8,0 %) et du cholestérol LDL (-7,3 %), la réduction prévue de l'incidence de cardiopathie ischémique est de 28 % dans le groupe traité par le gemfibrozil.

On n'a noté aucune différence dans le taux total de décès (toutes causes) survenus chez les deux groupes au cours des 5 ans qu'a duré l'étude.

LITHOGENÈSE

Étude avant commercialisation

L'effet du gemfibrozil sur la formation des calculs biliaires chez des volontaires en bonne santé et chez des sujets hyperlipidémiques a été étudié. L'effet du gemfibrozil et du clofibrate a été évalué dans une étude croisée chez 10 hommes en bonne santé. On a mesuré la variation de la concentration des phospholipides, du cholestérol et de l'acide biliaires, et un indice lithogène a été calculé. Alors que le clofibrate a montré un potentiel lithogène important, le gemfibrozil a produit des résultats semblables à ceux obtenus au départ.

Étant donné que cette étude laisse croire que le gemfibrozil possède un potentiel lithogène peu élevé, on a mené d'autres études auprès de groupes de plus de 200 patients dyslipoprotéïnémiques, à qui on a administré du gemfibrozil pendant 2 ans ou plus. Les patients ont passé un cholécystogramme immédiatement avant l'administration du médicament, puis à intervalles d'un an et de deux ans. Au cours de l'étude, 5 patients ont présenté une cholélithiase mise en évidence par radiologie, ce qui représente une incidence annuelle de 1,21 %. Ce taux est semblable à l'incidence de nouveaux cas de calculs biliaires dans la population générale. Compte tenu de ces résultats, le gemfibrozil ne semble pas avoir un potentiel lithogène important.

Étude après commercialisation

Dans une sous-étude portant sur la prévalence des calculs biliaires, 450 participants à la Helsinki Heart Study ont montré une plus grande prévalence de calculs biliaires au cours de l'étude au sein du groupe traité par le gemfibrozil (7,5 % par rapport à 4,9 % dans le groupe traité par placebo). De plus, plus de patients ont dû subir une intervention chirurgicale (cholécystectomie, cholecystotomie, appendicectomie) pendant le traitement au gemfibrozil.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Animal	Sexe	DL ₅₀ (mg/kg)	
		Voie orale	Voie intrapéritonéale
Souris	Mâles et femelles	3162 ± 199	380
Rat	Mâles et femelles	4786 ± 130	380

Les effets produits par l'administration d'une dose unique de gemfibrozil à des souris et à des rats ont permis de montrer que la toxicité de ce médicament est faible. Les signes cliniques d'intolérance comme l'incoordination, la dépression, la prostration flaccide et la dyspnée, étaient semblables chez les deux espèces. Le seul changement microscopique était l'hypertrophie hépatocellulaire.

On a administré des doses quotidiennes de gemfibrozil de plus en plus élevées à deux chiens Beagle pendant une période de 49 jours. À la posologie de 500 mg/kg, on a observé des signes d'intolérance comme des vomissements occasionnels et une baisse du niveau d'activité. Ces symptômes sont devenus plus fréquents et plus importants au fur et à mesure que la dose augmentait ; finalement, on a observé de l'anorexie, une perte pondérale et de l'incoordination. L'un des chiens est mort après avoir reçu une dose de 875 mg/kg. Congestion et hémorragie localisée de la muqueuse sont les seules manifestations macroscopiques qui ont été observées à l'autopsie.

Toxicité chronique

On a administré du gemfibrozil à des rats et des chiens pendant 12 mois. On a administré aux rats des doses quotidiennes de 30, 150 et 300 mg/kg et aux chiens, des doses de 25, 150 et 300 mg/kg — la dose maximale équivalant à environ 15 fois la dose quotidienne moyenne efficace chez l'humain.

Seule une suppression du gain pondéral reliée à la dose a été observée chez le rat dans cette étude de 12 mois. On a noté une fluctuation des paramètres hématologiques et biochimiques, mais aucune des valeurs observées n'était constante ou clairement reliée à la dose. Les observations microscopiques ont permis de constater que seul le foie présentait des anomalies, constituées principalement par des corps microscopiques et par une augmentation marquée du réticulum endoplasmique lisse dans le cytoplasme des cellules. Ces changements seraient le résultat d'une adaptation plutôt que d'une dégénérescence.

Au cours de l'étude de 12 mois chez le chien, le gemfibrozil a été bien toléré d'un point de vue clinique. On n'a décelé aucune anomalie reliée à la dose lors d'une autopsie sommaire. Les résultats histopathologiques ont montré, comme chez le rat, une prolifération peu **importante de** corps microscopiques dans les cellules hépatiques des chiens.

Études sur le pouvoir tumorigène

Pendant 2 ans, on a administré des doses quotidiennes de 30 et 300 mg/kg de gemfibrozil par le biais du régime alimentaire à deux groupes d'animaux, l'un composé de 50 rats et de 50 rates, et l'autre, de 50 rats témoins non traités. Du point de vue histologique, l'incidence de nodules hépatiques bénins et de carcinomes du foie était significativement plus élevée chez les mâles recevant la dose élevée. L'incidence de carcinome du foie était aussi plus élevée chez les mâles recevant une dose faible, mais cette augmentation n'était pas importante d'un point de vue statistique ($p > 0,05$). Il n'y avait aucune différence statistiquement significative entre l'incidence de tumeurs hépatiques chez les rates et celle chez le groupe témoin. Des études au microscope électronique ont révélé une prolifération de peroxysomes florides dans le foie des rats mâles traités par le gemfibrozil. Chez l'homme, la biopsie du foie n'a pas montré pareils changements.

Dans une étude, un groupe de 72 souris mâles et un groupe de 72 femelles ont reçu des doses quotidiennes de 30 et de 300 mg/kg de gemfibrozil pendant 18 mois par le biais du régime alimentaire. Un troisième groupe, constitué de souris mâles et de souris femelles au nombre de 72, servait de témoin. Même si plusieurs souris sont mortes pendant l'étude, ces décès étaient répartis également entre les divers groupes et le taux de mortalité n'était pas significativement différent. L'administration de gemfibrozil n'a pas causé de changement clinique ou ophtalmique important. On a constaté une suppression légère ou modérée du gain pondéral chez les animaux traités, suppression reliée à la dose. Mises à part une légère hypertrophie et une augmentation de l'éosinophilie des cellules hépatiques de la région centrolobulaire des mâles ayant reçu une forte dose de gemfibrozil, aucun changement histopathologique n'a été noté. Les tumeurs observées sont survenues de manière aléatoire, c.-à-d. qu'aucune différence statistiquement significative n'a été notée entre l'incidence de tumeurs hépatiques survenues chez les animaux traités et celle observée chez les animaux témoins.

Études sur la reproduction et la tératologie

On a administré des doses orales de gemfibrozil de 95 et 325 mg/kg/j environ à des rats mâles et femelles pendant 61 jours et 15 jours respectivement avant l'accouplement. On a continué l'administration du gemfibrozil pendant la gestation et le sevrage des rejetons. Le gemfibrozil a causé une suppression de la fécondité reliée à la dose, mais n'a eu aucun effet sur la durée de la gestation ou de l'accouplement, le nombre de rejetons, ou la résorption des embryons ou des fœtus. Les rats mâles traités étaient responsables de la baisse du taux de fécondité, tout probablement en raison de la suppression marquée du gain pondéral.

On a administré du gemfibrozil à des rates et des lapines en cours de gestation au cours du stade critique de l'organogenèse. Les rates ont reçu, à travers leur alimentation, des doses de gemfibrozil de 81 et 281 mg/kg du 6^e au 15^e jour de la gestation. Des lapines inséminées artificiellement ont reçu par gavage des doses de 60 et 200 mg/kg de gemfibrozil du 6^e au 18^e jour de la gestation. L'examen des fœtus prélevés un jour avant la date prévue de l'accouchement chez les rates et les lapines traitées n'a révélé ni effet important sur la portée ou les caractéristiques des fœtus, ni malformations importantes chez les quelque 400 rejetons des 36 portées de rates traitées et les 100 fœtus provenant de 22 portées de lapines traitées.

Mutagenèse

On a étudié le pouvoir mutagène du gemfibrozil au moyen du test de Ames standard à la recherche de mutations ponctuelles. Le test a été mené avec ou sans activation métabolique sur 5 souches de *Salmonella typhimurium* et 3 teneurs de gemfibrozil (100, 500 et 2500 $\mu\text{g/plaque}$). Avec ou sans activation, nulle augmentation du nombre de colonies de révertants n'a été notée dans les 5 souches par rapport aux souches témoins, quelle qu'ait été la teneur employée. On en a donc conclu que le gemfibrozil n'a produit aucun effet mutagène chez les cinq souches de *Salmonella* testées.

RÉFÉRENCES

1. Rodney, G., Uhlendoft, P., Maxwell, R.E. The hypolipidaemic effect of gemfibrozil (CI-719) in laboratory animals. *Proc Roy Soc Med* 69 (Suppl. 2):6-10, 1976.
2. Elkeles, R.S., Ashwell, M., Priest, R., et al. The effect of CI-719 on lipolysis in rat adipose tissue. *Proc Roy Soc Med* 69 (Suppl. 2) :98-100, 1976.
3. Kissebah, A.H., Adams, P.A., Wynn, V. Lipokinetic studies with gemfibrozil (CI-719). *Proc Roy Soc Med* 69 (Suppl. 2):94-97, 1976.
4. Okerholm, R.A., Keeley, F.J., Peterson, F.E., et al The metabolism of gemfibrozil. *Proc Roy Soc Med* 69 (Suppl. 2):11-14, 1976.
5. Okerholm, R.A., Keeley, F.J., Peterson, F.E., et al The metabolism of gemfibrozil - ³H in laboratory animals. *Fed Proc* 35:327, 1976.
6. Maxwell, R.E., Nawrocki, J.W., Uhlendorf, P.D. Effects of gemfibrozil (CI-719), gemcadiol (CI-720), clofibrate and U-41792 on cholesterol distribution in rat plasma fractions obtained by polyanion precipitation. *Artery* 4:303-313, 1978.
7. Kurtz, S.M., Fitzgerald, J.E., Fisker, R.A., et al: Toxicological studies on gemfibrozil. *Proc Roy Soc Med* 69 (Suppl. 2): 15-23, 1976.
8. Eisalo, A., Manninen, V. Gemfibrozil and clofibrate in the treatment of hyperlipidaemias. A comparative trial. *Proc Roy Soc Med* 69 (Suppl. 2):44-46, 1976.
9. Tuomilehto, J., Salonen, J., Kuusisto, P., et al. A clofibrate controlled trial of gemfibrozil in the treatment of hyperlipidaemias. *Proc Roy Soc Med* 69 (Suppl. 2):38-40, 1976.
10. Nash, D.T. Gemfibrozil - a new lipid lowering agent. *J Med* 11:106-116, 1980.
11. Howard, A.N. and Ghosh, P. Clinical evaluation of gemfibrozil, a new hypolipidemic agent. *Adv Exptl Med Biol* 109:384, 1977.
12. deSalcedo, I., Gorringer, J.A.L., Luis, Silva J., at al. Gemfibrozil in a group of diabetics. *Proc Roy Soc Med* 69 (Suppl. 2):64-70, 1976.
13. Konttinen, A., Kuisma, I., Ralli, R., et al. The effects of gemfibrozil on serum lipids in diabetic patients. *Ann Clin Res* 11:240-245, 1979.
14. Grundy, S.M., Ahrens, E.H. Jr., Salen, G., at al. Mechanisms of action of clofibrate on cholesterol metabolism in patients with hyperlipidemia. *J. Lipid Res* 13:531-551, 1972.
15. Thistle, J.L., Schoenfield, L.J. Induced alterations of composition of bile of persons

- having cholelithiasis. *Gastroenterology* 61:488-496, 1971.
16. Pertsemlidis, D., Panveliwalla, D., Ahrens, E.H. Jr.: Effects of clofibrate and of an estrogen-progestin combination on fasting biliary lipids and cholic acid kinetics in man. *Gastroenterology* 66:565-573, 1974.
 17. The Coronary Drug Project, Special Communication: Clofibrate and niacin in coronary heart disease. *JAMA* 231:360-381, 1975.
 18. Kaukola, Sirkka; Manninen, Vesa; Malkonen, Marjatta; and Ehnholm, Christian. Gemfibrozil in the Treatment of Dyslipidaemias in Middle-Aged Male Survivors of Myocardial Infarction. *Acta Med Scand*, 209: 69-73, 1981.
 19. Nye, E.R.; Sutherland, W.H.F.; and Temple, W.A. The Treatment of Hyperlipoproteinaemia with Gemfibrozil Compared with Placebo and Clofibrate. *New Zealand Medical Journal*, pp. 345-349, Nov. 12, 1980.
 20. Schwandt, P.; Weisweiler, P.; and Neureuther, G. Serum Lipoprotein Lipids After Gemfibrozil Treatment. *Artery*, 5(2):117-124, 1979.
 21. Borresen, Anne-lise; Berg, Kare; Dahien, Costa; Gilinas, Torsten; and Ericson, Curt. The Effects of Serum Reserve Cholesterol Binding Capacity (SRCBC). *Artery* 9(1):77-86, 1981.
 22. Dahlen, Gosta; Gillnas, Torsten; Borresen, Anne-lise; Berg, Kare and Ericson, Curt. Effect of Gemfibrozil on Serum Lipid Levels. *Artery* 7(3):224-231, 1980.
 23. Manninen, V.; Malkonen, M.; and Tuomilehto, J. Treating Lipid Disorders. *American Heart Journal* 97:(5) 674-676, mai 1979.
 24. Hodges, R.M; and Marcus, E.L. Safety of gemfibrozil (Lopid) in clinical use. *Research and Clinical Forum*. 4(2):35-40, 1982.
 25. Nash, D.T: Hyperlipoproteinemia, atherosclerosis and gemfibrozil. *Angiology* 33(9):594-602. Septembre 1982.
 26. Manninen, N. et al. Gemfibrozil in the Treatment of Dyslipidaemia: A a-year follow-up study. *Acta Med Scand (Suppl.)* 668:82-87. 1982.
 27. Lewis, J. E. Long-term use of gemfibrozil (Lopid) in the treatment of Dyslipidemia. *Angiology* 33(9)603-612. Septembre 1982.
 28. Seed, M., Niththyananthan, R. and Wyan, V. Long-term treatment of hyperlipidemia with gemfibrozil. *Research and Clinical Forum* 4(2): 55-68, 1983.

29. Peabody, H.D. Clinical Investigation of gemfibrozil: The treatment of primary hyperlipoproteinemia. *Cardiov. Rev. and Report (Sym. Reprint)*, pp. 50-55, janvier 1982.
30. Nash, D.T. Clinical investigation of gemfibrozil: Gemfibrozil versus clofibrate. *Cardiov. Rev. and Report (Symp. Reprint)*, pp. 58-62, janvier 1983.
31. Lewis, J.E. and Multicenter Collaborative Study Group. Clinical use of gemfibrozil: A controlled multicenter trial. *Practical Cardiology*, 9(6):99-118, 1983.
32. Fenderson, R., et al. Effect of gemfibrozil on serum lipids in man. *Angiology* 33(9):581-593, septembre 1982.
33. Samuel, P. Effects of gemfibrozil on serum lipids. *American Journal of Medicine*, pp. 23-27. Mai 1983.
34. W.H.O. Cooperative trial on primary prevention of ischaemic heart disease using clofibrate to lower serum cholesterol: mortality follow-up. Report of the Committee of Principal Investigators. *Lancet* pp. 379-385. 23 août 1980.
35. Gotto, Antonio M. Jr. Symposium on high-density lipoproteins and coronary artery disease: Effects of diet, exercise, and pharmacologic intervention. *American Journal of Cardiology*, 52(4):IB-43B, 1983.
36. Consensus Conference. Treatment of hypertriglyceridemia. *J.A.M.A.* 251(9):1196-1200, 1984.
37. Kesaniemi, Y.A., & Grundy, S.M. Influence of gemfibrozil and colfibrate on metabolism of cholesterol and plasma triglycerides in man. *J.A.M.A.* 251(7):2241-2246, 1984.
38. Manninen, V., Manttari, M., Nikkila, E.A., et al. Helsinki Heart Study -- advisory council report. *Res Clin Forums* 4(2):9-20, 1982.
39. Virtamo, J., Manninen, V., Malkonen, M. A placebo-controlled rising-dose, double-blind trial with gemfibrozil in dieting patients with primary hyperlipoproteinemia. *Vascular Medicine* 2:22-27, 1984.
40. Manninen, V. The gemfibrozil study. *Acta Med Scand (Suppl)* 701:83-88, 1985.
41. Leiss, O., von Bergmann, K., Gnasso, A., et al. Effects of gemfibrozil on biliary lipid metabolism in normolipemic subjects. *Metabolism* 34:74-82, 1985.
42. Saku, K., Gartside, P.S., Hynd, B.A., et al. Mechanism of action of gemfibrozil on lipoprotein metabolism. *J Clin Invest* 75:1702-1712, 1985.

43. Meinertz, H. Effects of gemfibrozil on plasma lipoproteins in patients with type II hyperlipoproteinaemia and familial hypercholesterolaemia. *R Soc Med Int Congr Symp Ser* 87:15-21, 1986.
44. Newton, R.S., Krause, B.R. Mechanisms of action of gemfibrozil: comparison of studies in the rat to clinical efficacy. In: *Pharmacological Control of Hyperlipidaemia*. R. Fears éd., Barcelona, Spain, J.R. Prous, pp. 171-186, 1986.
45. Helsinki Heart Study Ethical Committee Safety as a factor in lipid-regulating primary prevention drug trials: the Helsinki Heart Study interim report. In: *Further Progress With Gemfibrozil*, H. J. C. L'Etang, ed.-in-chief; C. Wood, ed. No. 87, International Congress and Symposium Series, Royal Society of Medicine Services, Ltd., London, pp. 51-61, 1986.
46. Manttari, M., Elo, O., Frick, M.H., et al. The Helsinki Heart Study: basic design and randomization procedure". *Eur Heart J* 8 (Suppl. 1): 1-29, 1987.
47. Pasternack, A., Vanttinen, T., Solakivi, T., et al. Normalization of lipoprotein lipase and hepatic lipase by gemfibrozil results in correction of lipoprotein abnormalities in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 27:163-168, 1987.
48. Weintraub, M.S., Eisenberg, S., Breslow, J.L. Different patterns of postprandial lipoprotein metabolism in normal, type IIa, type III, and type IV hyperlipoproteinemic individuals: effects of treatment with cholestyramine and gemfibrozil. *J Clin Invest* 79:1110-1119, 1987.
49. Sorisky, A., et al Change in composition of high density lipoprotein during gemfibrozil therapy. *Atherosclerosis* 67:181-189, 1987.
50. Frick, M.H., Elo, O., Haapa, K., et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. *N Eng J Med* 317(20):1237-1245, 1987.
51. Rifkind, B.M. Gemfibrozil, lipids and coronary risk. (editorial). *N Eng J Med* 317(20):1279-1281, 1987.
52. Manninen V., Elo O., Frick M.H., et al. Lipid alterations and decline in the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *JAMA* 260: 641-651, 1988.
53. Rabkin, S.W., Hayden, M., and Frohlich, J. Comparison of Gemfibrozil and Clofibrate on Serum Lipids in Familal Combined Hyperlipidemia. A Randomized Placebo-Controlled, Double-Blind, Crossover Clinical Trial. *Atherosclerosis* 73: 233-240, 1988.

54. Todd, P.A. and Ward, A. Gemfibrozil - A Review of its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Use in Dyslipidaemia. *Drugs* 36: 314-339, 1988.
55. Garg, A. and Grundy, S.M. Gemfibrozil Alone and in Combination with Lovastatin for Treatment of Hypertriglyceridemia in NIDDM." *Diabetes* 38: 364-372, 1989.
56. East, C., Bilheimer, D.W. and Grundy, S.M. Combination Drug Therapy for Familial Combined Hyperlipidemia. *Ann Intern Med* 109: 25-32, 1988.
57. Grundy, S.M. Lessons from the Helsinki Heart Study. Fibric Acid Therapy for Dyslipidemia. *Post Grad Med* 84: 271-231, 1988.
58. Monographie de Lopid®. 1989 Parke-Davis - Division de Warner-Lambert Canada Inc. Scarborough, Ontario.
59. Une étude comparative de biodisponibilité menée sur des comprimés de gemfibrozil administrés à des volontaires normaux. Étude complétée en octobre 1991. Données internes de Teva Canada Limitée.
60. Une étude comparative à dose unique avec inversion de traitement menée sur des capsules de gemfibrozil à 300 mg administrées à des volontaires à jeun. Étude complétée le 7 janvier 1991; Amendée le 11 août 1998. Données internes de Teva Canada Limitée.