

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup>**MINT-FENOFIBRATE E**  
fénofibrate  
Comprimés pelliculés (48 mg et 145 mg)  
USP

**Régulateur du métabolisme des lipides**

Mint Pharmaceuticals Inc.  
1093 Meyerside Dr., Unité 1  
Mississauga, Ontario  
L5T 1J6

Date de préparation :  
le 15 juin 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 186636

## Table des matières

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....	3
CONTRE-INDICATIONS .....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....	5
EFFETS INDÉSIRABLES .....	10
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	19
SURDOSAGE .....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	20
STABILITÉ ET CONDITIONS D'ENTREPOSAGE .....	22
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....	22
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....</b>	<b>24</b>
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....	24
ESSAIS CLINIQUES .....	25
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....	30
TOXICOLOGIE .....	31
RÉFÉRENCES .....	37
<b>RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS .....</b>	<b>41</b>

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup>MINT-FENOFIBRATE E

Comprimés pelliculés de fénofibrate

### PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

#### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé pelliculé à 145 mg	Cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, lécithine, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, laurylsulfate de sodium, sucrose, talc, dioxyde de titane, gomme de xanthane

#### INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MINT-FENOFIBRATE E (fénofibrate) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire équivalant au moins à celui du *Adults Treatment Panel III (ATP III) and Therapeutic Lifestyle Changes* et à d'autres mesures thérapeutiques, lorsque la réponse à ce régime alimentaire et à ces autres mesures thérapeutiques est insuffisante, dans les cas suivants :

1. Traitement des patients présentant une dyslipoprotéinémie (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 des LDL et en augmentant le taux de cholestérol des 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.

MINT-FENOFIBRATE E administré conjointement avec l'ézétimibe, est indiqué pour abaisser les taux élevés de cholestérol total, de C-LDL, d'apolipoprotéines B et de cholestérol non lié aux HDL (C-non HDL) chez les patients atteints d'hyperlipidémie mixte.

Il est possible que MINT-FENOFIBRATE E 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.

MINT-FENOFIBRATE E n'est pas indiqué pour le traitement de l'hyperlipoprotéïnémie de type I.

#### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

MINT-FENOFIBRATE E n'est pas recommandé pour les enfants de moins de 18 ans. Voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**.

#### **CONTRE-INDICATIONS**

- Patients présentant une hypersensibilité au fénofibrate ou à tout ingrédient entrant dans la préparation ou composant du contenant. Pour une liste complète, voir POSOLOGIE, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Insuffisance hépatique (y compris une cirrhose biliaire primitive et une anomalie persistante mais inexplicée de la fonction hépatique).
- Maladie préexistante de la vésicule biliaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min).
- 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 réaction d'hypersensibilité.
- Le médicament ne doit pas être administré durant la grossesse et la période d'allaitement.
- Réaction photoallergique ou phototoxique connue durant un traitement par des fibrates ou par le kétoprofène.
- Lorsqu'on se propose d'administrer MINT-FENOFIBRATE E avec l'ézétimibe, il importe de passer en revue les contre-indications de ces médicaments avant d'amorcer le traitement conjoint.
- Le médicament ne doit pas être administré en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) chez des patients ayant une prédisposition à la myopathie.
- Moins de 18 ans.

## **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

### **Généralités**

Lorsqu'on se propose d'administrer MINT-FENOFIBRATE E (fénofibrate) avec l'ézétimibe, il convient également de consulter la monographie de l'ézétimibe.

### **Le fénofibrate et les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) :**

**On devrait éviter l'administration concomitante de MINT-FENOFIBRATE E (fénofibrate) et de statines à moins que les bienfaits d'une altération supplémentaire des taux de lipides ne l'emportent sur le risque accru que représente cette association.**

**Chez des adultes en bonne santé, l'administration concomitante de fénofibrate (équivalent à 145 mg de MINT-FENOFIBRATE E) 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'utilisation concomitante de dérivés de l'acide fibrique 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 créatinine kinase (CK) et à une myoglobulinurie entraînant, dans une proportion importante de cas, une insuffisance rénale aiguë dans de nombreux rapports d'observation.**

**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 désordre 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 d'un ingrédient actif).**

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

**L'administration de fibrates utilisés seuls, y compris MINT-FENOFIBRATE E, peut occasionnellement être associée à une myosite, à une myopathie ou à une rhabdomyolyse. Les patients traités par MINT-FENOFIBRATE E 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 MINT-FENOFIBRATE E doit être arrêté.**

## **Traitement initial**

Avant d'instaurer un traitement par le fénofibrate, des analyses de laboratoire doivent être réalisées 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 d'amorcer un traitement par le fénofibrate. 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, des analyses de laboratoire appropriées doivent être réalisées pour s'assurer que les patients ont un taux sérique élevé de cholestérol et/ou de triglycérides ou un faible taux de cholestérol des 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 MINT-FENOFIBRATE E doit être arrêté.

## **Carcinogénèse et mutagenèse**

### **Carcinogénicité**

Au cours d'études de longue durée sur la toxicité et la carcinogénicité menées chez les animaux, le fénofibrate s'est révélé oncogène pour les 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 chez les rats mâles à 12 fois la dose chez l'humain. À cette dose, une augmentation de peroxyosomes a également 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.

## **Hématologie**

### **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.

## **Hépatique/Biliaire/Pancréatique**

### **Maladie hépatobiliaire**

L'emploi de MINT-FENOFIBRATE E n'est pas recommandé chez les insuffisants hépatiques en raison du manque de données.

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

#### **Traitement d'association avec l'ézétimibe :**

L'administration concomitante d'ézétimibe et de fibrates autres que le fénofibrate n'a pas été étudiée. Par conséquent, l'administration concomitante d'ézétimibe et d'un fibrate (autre que le fénofibrate) n'est pas recommandée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**, et la monographie de l'ézétimibe).

Si l'on soupçonne la présence de lithiases biliaires (cholélithiase) chez un patient recevant de l'ézétimibe et MINT-FENOFIBRATE E, il est recommandé de procéder à un examen de la vésicule biliaire et d'envisager un traitement hypolipidémiant de remplacement (voir **EFFETS SECONDAIRES**).

### **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 hypertriglycémie 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. On a signalé des cas de pancréatite aiguë chez des patients atteints d'hypertriglycémie grave.

### **Cholélithiase (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 MINT-FENOFIBRATE E doit être interrompu si ces soupçons sont fondés.

### **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 essais contrôlés par 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 (AST, ALT 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 MINT-FENOFIBRATE E doit être interrompu si des anomalies persistent et (ou) les taux d'AST et d'ALT dépassent plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.**

#### Traitement d'association avec l'ézétimibe :

Lorsque l'ézétimibe est administré chez un patient recevant déjà MINT-FENOFIBRATE E, on doit envisager de procéder à des épreuves de la fonction hépatique au début du traitement avec l'ézétimibe, et par la suite, conformément aux recommandations. Lorsqu'on instaure un traitement conjoint avec l'ézétimibe et MINT-FENOFIBRATE E, on doit procéder à des épreuves de la fonction hépatique au début du traitement conformément aux recommandations ci-dessus (voir **EFFETS SECONDAIRES**).

## **Rénal**

### **Fonction rénale**

MINT-FENOFIBRATE E ne doit pas être administré aux patients souffrant d'une insuffisance rénale grave, y compris les patients sous dialyse. 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 **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Muscle squelettique, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE d'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Le traitement doit être interrompu en cas d'élévation du taux de créatinine > 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.

## **Fonction sexuelle/Reproduction**

### **Études sur la reproduction**

Les épreuves standards visant à déterminer les effets tératogènes, ceux sur la fertilité et les effets périnataux et postnatals 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.

## ***Populations particulières***

### **Femmes enceintes :**

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, et chez les lapines lorsqu'il a été administré à des doses 9 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (exprimée en mg/m<sup>2</sup> de la 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.

### **Femmes qui allaitent :**

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, MINT-FENOFIBRATE E ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent.

### **Pédiatrie (< 18 ans) :**

L'innocuité et l'efficacité du fénofibrate chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. MINT-FENOFIBRATE E n'est donc pas recommandé chez les sujets pédiatriques de moins de 18 ans.

### **Gériatrie**

Le fénofibrate est excrété par les reins. Par conséquent, le risque de survenue de manifestations indésirables au MINT-FENOFIBRATE E peut être plus grand chez les personnes âgées ayant une atteinte de la fonction rénale. 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**).

### **Autres**

#### **Muscle squelettique**

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 rapidement toute douleur ou faiblesse musculaire, surtout si elle est accompagnée de malaise ou de fièvre. Le taux de CK doit être déterminé chez ces patients et le traitement par le fénofibrate doit être abandonné si le taux de CK est élevé (5 fois la limite supérieure à 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 dans le cas d'une affection musculaire préexistante (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Par conséquent, l'administration concomitante avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre fibrate devrait être réservée aux patients atteints de dyslipidémie combinée sévère avec risque cardiovasculaire élevé, mais sans antécédents de maladies musculaires ou autres facteurs les prédisposant à la myopathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) et ce, sous étroite surveillance en raison de la possibilité d'une toxicité musculaire.

#### Traitement d'association avec l'ézétimibe :

Les données de pharmacovigilance ont montré de rares cas de myopathie/rhabdomyolyse rapportés chez des patients qui prenaient de l'ézétimibe. On doit soupçonner une myopathie/rhabdomyolyse chez les patients qui présentent des douleurs musculaires lors de la prise d'ézétimibe conjointement avec MINT-FENOFIBRATE E et envisager l'interruption du traitement. Dans la plupart des cas, les symptômes associés à la myopathie/rhabdomyolyse ont cessé à l'arrêt du traitement.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des réactions indésirables au médicament**

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

### **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**

*Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.*

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

La présence de manifestations 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 secondaires.

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

<b>TABLEAU 1 : Nombre (%) de patients ayant signalé des effets indésirables</b>		
	<b>Fénofibrate n = 477</b>	<b>Placebo n = 386</b>
<b>Organisme entier</b>	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 %)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	15 (3,1 %)	13 (3,4 %)
<b>Appareil digestif</b>	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 %)
<b>Système endocrinien</b>	1 (0,2 %)	1 (0,3 %)
<b>Systèmes hématopoïétique et lymphatique</b>	3 (0,6 %)	1 (0,3 %)
<b>Métabolisme et nutrition</b>	18 (3,8 %)	14 (3,6 %)
Élévation du taux d'ALT	12 (2,5 %)	4 (1,0 %)
Élévation du taux d'AST	8 (1,7 %)	1 (0,3 %)
Élévation du ratio ALT/AST	9 (4,9 %)	0
Élévation du taux de CK	1 (0,2 %)	5 (1,3 %)
Élévation de la créatinine	8 (1,7 %)	1 (0,3 %)
<b>Appareil locomoteur</b>	31 (6,5 %)	21 (5,4 %)
Arthralgie	11 (2,3 %)	11 (2,8 %)
Myalgie	3 (0,6 %)	4 (1,0 %)
<b>Système nerveux</b>	31 (6,5 %)	11 (2,8 %)
Étourdissements	5 (1,0 %)	4 (1,0 %)
<b>Appareil respiratoire</b>	34 (7,1 %)	25 (6,5 %)
Rhinite	10 (2,1 %)	4 (1,0 %)
<b>Peau et annexes</b>	24 (5,0 %)	12 (3,1 %)
Éruptions cutanées	11 (2,3 %)	3 (0,8 %)
Prurit	10 (2,1 %)	3 (0,8 %)
<b>Organes sensoriels</b>	14 (2,9 %)	10 (2,6 %)
<b>Appareil urogénital</b>	14 (2,9 %)	9 (2,3 %)

L'étude DAIS (voir **ESSAIS CLINIQUES**) contrôlée par 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 du fénofibrate, soit le placebo. Le tableau 2 résume l'incidence des effets indésirables, par appareil et système organique, observés dans les deux groupes traités.

**TABLEAU 2 : Étude DAIS : incidence des effets indésirables (EI), par appareil ou système organique, survenus chez des patients atteints de diabète de type 2 recevant soit le fénofibrate, soit le placebo (Population en intention de traiter)**

Appareil ou système	Fénofibrate (n = 207)		Placebo (n = 211)	
	EI	Patients	EI	Patients
N <sup>bre</sup> total de patients ayant ressenti au moins un EI	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 contrôlées, menées au Canada et en Allemagne, on a évalué les effets indésirables survenus chez 375 patients recevant du 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)
<b>Appareil digestif</b>	
Trouble gastro-intestinal	4 (1,1 %)
Nausées	3 (0,8 %)
Flatulence	2 (0,5 %)
Diarrhées	2 (0,5 %)
Résultats anormaux de l'épreuve fonctionnelle hépatique	2 (0,5 %)
Dyspepsie	2 (0,5 %)
Gastrite	2 (0,5 %)
Constipation	2 (0,5 %)
<b>Organisme entier</b>	
Douleur abdominale	4 (1,1 %)
Céphalées	2 (0,5 %)
Asthénie	2 (0,5 %)
Résultats anormaux des épreuves de laboratoire	2 (0,5 %)
<b>Troubles métaboliques et nutritionnels</b>	
Élévation du taux d'ALT (> 3 x LSN)	3 (0,8 %)
Élévation du taux d'AST (> 3 x LSN)	4 (1,1 %)
Élévation du taux de CK (> 5 x LSN)	2 (0,5 %)
<b>Système nerveux</b>	
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.

Parmi les autres effets indésirables, on compte le signalement fréquent de vomissements, et augmentation des taux d'homocystéine dans le sang\*. Des cas, peu fréquents, de pancréatite et de thromboembolie veineuse (embolie pulmonaire et thrombophlébite de veines profondes) ont également été signalés. On a également signalé de rares cas d'alopécie, d'asthénie sexuelle, de rhabdomyolyse, de myosite et de crampes musculaires. Des épisodes d'hépatite ont été signalés. Lorsque des symptômes évocateurs d'une hépatite (p. ex. jaunisse/ictère, prurit) se manifestent et que le diagnostic est confirmé par les épreuves de laboratoire, on doit mettre fin au traitement par le fénofibrate (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Des réactions de photosensibilité, le développement 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 (même après plusieurs mois d'utilisation sans complication) ont également été signalées dans des cas individuels.

\* L'augmentation moyenne du taux d'homocystéine dans le sang chez les patients traités par le fénofibrate était de 6,5 µmol/L, et elle était réversible à l'arrêt du traitement. Il est possible que le risque accru de manifestations thrombotiques veineuses soit attribuable au taux élevé d'homocystéine. L'importance clinique de cette augmentation n'a pas été élucidée.

### Association avec l'ézétimibe :

Lorsqu'on envisage d'administrer MINT-FENOFIBRATE E (fénofibrate) conjointement avec l'ézétimibe, il convient également de consulter la monographie de ce dernier.

Dans le cadre d'une étude clinique menée auprès de 625 patients traités durant une période allant jusqu'à 12 semaines et de 576 patients traités durant une période allant jusqu'à un an, le traitement associant le fénofibrate et l'ézétimibe a été bien toléré. Cette étude ne visait pas à comparer les groupes de traitement quant aux événements non fréquents. La fréquence des élévations des transaminases sériques (consécutives, > 3 fois la limite supérieure de la normale) d'importance clinique était de 4,5 % (IC à 95 % : 1,9; 8,8) avec le fénofibrate en monothérapie et de 2,7 % (IC à 95 % : 1,2; 5,4) avec l'ézétimibe utilisé conjointement avec le fénofibrate, respectivement, après ajustement du taux selon l'exposition au traitement. La fréquence correspondante de cholécystectomie était de 0,6 % (IC à 95 % : 0,0; 3,1) avec le fénofibrate en monothérapie et de 1,7 % (IC à 95 % : 0,6; 4,0) avec l'ézétimibe utilisé conjointement avec le fénofibrate (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**). Aucune élévation de la créatine kinase > 10 fois la limite supérieure de la normale n'a été signalée dans les deux groupes de traitement au cours de cette étude. Aucun cas de myopathie, rhabdomyolyse et pancréatite n'a toutefois été signalé dans cette étude de 12 semaines.

### **Effets indésirables moins courants déterminés au cours des essais cliniques**

Voir le Tableau 3.

### **Effets indésirables du médicament signalés après la commercialisation du produit :**

Outre les événements signalés pendant les essais cliniques, les effets secondaires suivants ont été signalés spontanément lors de l'emploi après la commercialisation du produit :

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumopathie interstitielle

Troubles hépatobiliaires : jaunisse/ictère, complications des suites d'une cholélithiase (p.ex., cholécystite, angiocholite, 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)

Troubles du système nerveux : fatigue

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

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

## Interactions médicament-médicament

<b>Tableau 4</b>			
<b>Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec le fénofibrate</b>			
<b>Médicament concomitant</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
<u>Atorvastatine</u>	CT	L'administration concomitante de fénofibrate (équivalent à 145 mg de fénofibrate) et d'atorvastatine à raison de 20 mg une fois par jour, pendant 10 jours, chez 22 hommes en santé, a diminué l'ASC de l'atorvastatine de 14 % (écart : d'une diminution de 67 % à une augmentation de 44 %). Le fénofibrate n'a eu aucun effet (0 %) sur la Cmax moyenne de l'atorvastatine (écart : d'une diminution de 60 % à une augmentation de 136 %). Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée dans l'ASC de l'acide fénofibrique (diminution de 2,3 % ; écart : d'une diminution de 39 % à une augmentation de 40 %) ni dans la Cmax moyenne (diminution de 3,8 %, écart : d'une diminution de 29 % à une augmentation de 42 %) lorsque le fénofibrate était administré en concomitance avec des doses multiples d'atorvastatine.	
<u>Résines fixatrices des acides biliaires</u>	CT, C	la cholestyramine diminue l'absorption des fibrates.	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.
<u>Œstrogènes</u>	P	Les œstrogènes peuvent entraîner une élévation des taux lipidiques..à	la prescription de fénofibrate chez des patientes qui prennent des œstrogènes ou des contraceptifs contenant des œstrogènes doit être évaluée avec soin pour chacune d'elles.
<u>Ézétimibe</u>	EC	Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique, les concentrations d'ézétimibe total ont été environ 1,5 fois plus importantes lors d'un traitement associant cette substance et le fénofibrate. Cette augmentation n'a pas de portée clinique significative.  L'innocuité et l'efficacité du fénofibrate administré conjointement avec l'ézétimibe	L'administration concomitante d'ézétimibe et de fibrates autres que le fénofibrate n'est pas recommandée tant que des études n'auront pas été menées.

<b>Tableau 4</b>			
<b>Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec le fénofibrate</b>			
<b>Médicament concomitant</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
		ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS SECONDAIRES, et ÉTUDES CLINIQUES). L'administration conjointe d'ézétimibe et d'autres fibrates n'a pas été évaluée (voir la monographie de l'ézétimibe).	
<u>Anticoagulants oraux</u>	C		Il faut user de prudence lorsque des anticoagulants oraux sont administrés en même temps que le fénofibrate. 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.
<u>Pravastatine</u>	EC	L'administration concomitante de fénofibrate (équivalente à 145 mg de fénofibrate) et de pravastatine à raison de 40 mg une fois par jour, pendant 10 jours, chez 23 adultes en santé, a élevé la C <sub>max</sub> moyenne et l'ASC 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 <sub>max</sub> et l'ASC du principal métabolite, soit le 3-alpha-hydroxy-iso-pravastatine, 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	
<u>Rosiglitazone</u>	C	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 le rosiglitazone et le fénofibrate ou le bézafibrate. Des résultats de laboratoire dans certains rapports de cas	

<b>Tableau 4</b>			
<b>Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec le fénofibrate</b>			
<b>Médicament concomitant</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaire clinique</b>
		publiés montrent que, dans certains cas, c'est la combinaison du rosiglitazone et du fénofibrate qui entraîne une diminution du taux de C-HDL et non l'utilisation séparée de chacun de ces médicaments.	
<u>Rosuvastatine</u>	EC	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.	
<u>Simvastatine</u>	EC	Au cours d'une étude d'une durée de 10 jours, une dose de fénofibrate (équivalente à 145 mg 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 Cmax moyenne de la simvastatine acide (écart : d'une diminution de 67 % à une augmentation de 92 %). La Cmin 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.	
<u>Statines</u>	P	Aucune étude sur l'interaction médicamenteuse entre le fénofibrate 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 <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> ).	
<u>Statines et cyclosporine</u>	C	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	Par conséquent, les risques et les avantages d'un traitement concomitant par

Tableau 4			
Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec le fénofibrate			
Médicament concomitant	Réf.	Effet	Commentaire clinique
		rapportés.  Des cas sévères d'atteinte de la fonction rénale réversible ont été signalés durant l'administration concomitante de fénofibrate et de cyclosporine. Aucun changement pharmacocinétique de la didanosine n'a été observée chez les patients infectés par le VIH (n=12)	ces médicaments et le fénofibrate doivent être évalués avec soin.  La fonction rénale de ces patients doit donc faire l'objet d'une surveillance étroite et le traitement par le fénofibrate doit être arrêté en cas de modification importante des paramètres biologiques.
Légende : C = Étude de cas; EC = Essai clinique; P = Potentiel			

### Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

Au cours de la plupart des études, des augmentations sporadiques et transitoires des taux d'aminotransférases ont été associées à l'utilisation du fénofibrate. La fréquence des élévations des taux d'AST et d'ALT était variable; dans les études cliniques menées au Canada et en Allemagne, des élévations dépassant 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 x LSN) attribuable au traitement par le fénofibrate semble liée à la dose; elle est de 0,6 % (1/157) avec le comprimé de 80 mg, de 1,9 % (3/158) avec le comprimé de 160 mg et de 4,0 % (6/149) avec le comprimé de 240 mg. En règle générale, ces valeurs reviennent à la normale sans interruption du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). On a également observé une diminution du taux de phosphatase alcaline.

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, 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, on a observé une baisse de la concentration d'haptoglobine chez certains patients présentant une hyperlipidémie de type IV, lors de l'utilisation prolongée du 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; ces manifestations disparaissent généralement à l'arrêt du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Dans les études cliniques menées au Canada et en Allemagne, on a signalé des élévations du taux de CK dépassant 5

fois la limite supérieure de la normale chez environ 0,3 % (2/375) des patients traités par le fénofibrate, formule microenrobée.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

### **Considérations posologiques**

Avant de recevoir MINT-FENOFIBRATE E, les patients devraient suivre un régime alimentaire faible en cholestérol (équivalant au moins à celui du *Adults Treatment Panel III (ATP III) and Therapeutic Lifestyle Changes*. Les patients doivent aussi poursuivre ce régime durant le traitement par MINT-FENOFIBRATE E. Un programme de surveillance du poids et d'activité physique doit être mis sur pied si le médecin le juge approprié.

Avant de prescrire MINT-FENOFIBRATE E, il faut exclure les causes secondaires pouvant expliquer une élévation des taux lipidiques. Un bilan lipidique doit aussi être réalisé.

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

### **Posologie recommandée et ajustement de la dose**

La dose habituelle recommandée de MINT-FENOFIBRATE E chez les adultes est de un (1) comprimé à 145 mg par jour, pris à n'importe quel moment, avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Chez les personnes âgées, la dose initiale devrait être limitée à 48 mg par jour. La posologie doit être individualisée selon la réponse du patient et elle doit être modifiée, au besoin, après une évaluation périodique des paramètres lipidiques.

La dose maximale recommandée de MINT-FENOFIBRATE E est de 145 mg par jour.

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale, le traitement par MINT-FENOFIBRATE E doit être amorcé à une dose de 48 mg par jour. On pourra augmenter cette dose uniquement après avoir évalué ses effets sur la fonction rénale et les taux de lipides.

#### Traitement d'association avec l'ézétimibe :

La dose recommandée d'ézétimibe est de 10 mg une fois par jour par voie orale en concomitance avec MINT-FENOFIBRATE E. On peut prendre MINT-FENOFIBRATE E, conjointement avec l'ézétimibe, avec ou sans nourriture, de préférence au même moment chaque jour.

#### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose, prenez la prochaine dose à l'heure prévue. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

## **Administration**

Les comprimés peuvent être pris une fois par jour, à toute heure, avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Il ne faut pas les écraser ni les croquer.

## **SURDOSAGE**

Bien qu'aucun cas de surdosage n'ait été rapporté, on devrait 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.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée de médicament, communiquez immédiatement avec votre centre antipoison régional.

## **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**

### **Mode d'action**

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 marqué sur les lipoprotéines de (VLDL) que sur les lipoprotéines de faible densité (LDL). Les doses thérapeutiques de fénofibrate produisent des élévations du cholestérol des HDL, une réduction de la teneur en cholestérol des LDL et une réduction substantielle des triglycérides des VLDL.

### **Pharmacodynamie :**

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 $\alpha$ ), 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.

### **Absorption :**

L'absorption de la présentation de fénofibrate micronisé (fénofibrate en capsule de 200 mg) est faible et variable lorsque le médicament est administré à jeun et elle augmente lorsqu'il est pris avec de la nourriture. Le fénofibrate microenrobé (fénofibrate en comprimé de 160 mg)

nécessite l'administration d'une dose plus faible (160 mg) pour atteindre des concentrations plasmatiques équivalentes à celles obtenues avec la présentation micronisée (200 mg). La nanocristallisation du fénofibrate permet de réduire davantage la dose (fénofibrate en comprimé de 145 mg) et les comprimés de fénofibrate peuvent être administrés sans égard aux repas en raison de l'absorption optimisée du produit.

**Distribution :**

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

**Métabolisme :**

Suite à son administration par voie orale, le fénofibrate est rapidement hydrolysé en acide fénofibrique, son métabolisme actif.

**Excrétion :**

Chez l'humain, l'acide fénofibrique est principalement éliminé par les reins sous la forme d'un conjugué à l'acide glucuronique. La demi-vie d'élimination de l'acide fénofibrique chez l'humain est d'environ 20 à 24 heures, une valeur qui n'est pas modifiée par l'administration de doses multiples.

Chez les patients âgés en bonne santé (de 77 à 87 ans), la demi-vie d'élimination terminale est prolongée, mais aucune modification de la dose n'est nécessaire puisque la clairance demeure inchangée.

*Populations et pathologies particulières*

**Pédiatrie :**

L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants.

**Sexe :**

En ce qui concerne la pharmacocinétique et le métabolisme, aucune différence liée au sexe n'a été observée.

**Insuffisance hépatique :**

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique.

**Insuffisance rénale :**

Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, le taux de clairance de l'acide fénofibrique est grandement réduit et le produit s'accumule pendant les traitements de longue durée.

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 mL par minute), la clairance et le volume de distribution de l'acide fénofibrique administré par voie orale augmentent comparativement à ceux observés chez des adultes en bonne santé (2,1 L/h et 95 L par rapport à 1,1 L/h et 30 L, respectivement). Par conséquent, la posologie de MINT-FENOFIBRATE E doit être réduite à 48 mg chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée.

Dans le cas où une faible dose ne serait pas disponible, alors le fénofibrate n'est pas recommandé.

Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 ml/min), le fénofibrate est contre-indiqué.

### **Autre :**

#### **Traitement d'association avec l'ézétimibe**

L'administration conjointe de fénofibrate et d'ézétimibe est efficace pour améliorer les taux sériques de cholestérol total, de C-LDL, d'apolipoprotéines B, de triglycérides, de C-HDL et de cholestérol non lié aux HDL (C-non HDL) chez les patients atteints d'hyperlipidémie mixte.

Des études cliniques ont démontré que des taux élevés de cholestérol total, de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (C-LDL) et d'apolipoprotéines B (apo B; la principale protéine présente dans les LDL) sont athérogènes chez l'humain. De plus, des taux faibles de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (C-HDL) sont associés au développement de l'athérosclérose. Des études épidémiologiques ont démontré pour la morbidité et la mortalité cardiovasculaires une corrélation directement proportionnelle aux taux de cholestérol total et de C-LDL, et inversement proportionnelle au taux de C-HDL.

Tout comme les LDL, les lipoprotéines enrichies en cholestérol et riches en triglycérides, notamment les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et les résidus lipoprotéiniques, peuvent également avoir un pouvoir athérogène. **On ne connaît pas l'effet du fénofibrate, administré conjointement avec l'ézétimibe, sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.**

### **STABILITÉ ET CONDITIONS D'ENTREPOSAGE**

Conserver à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

### **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**

#### **Présentation**

Les comprimés pelliculés MINT-FENOFIBRATE E (fénofibrate) sont conçus pour l'administration par voie orale et contiennent du fénofibrate. Ils sont offerts en une concentration, soit 145 mg.

## **Composition**

Les comprimés MINT-FENOFIBRATE E à 145 mg sont blancs à blanc cassé, ovales, biconvexes et pelliculés, avec un « J » gravé d'un côté et le chiffre « 136 » gravé de l'autre côté. Les comprimés sont offerts en flacons de 90 comprimés.

## **Liste des ingrédients non médicinaux**

Chaque comprimé MINT-FENOFIBRATE E à 145 mg renferme 145 mg de fénofibrate, ainsi que les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, lécithine, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, laurylsulfate de sodium, sucrose, talc, dioxyde de titane, gomme de xanthane.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

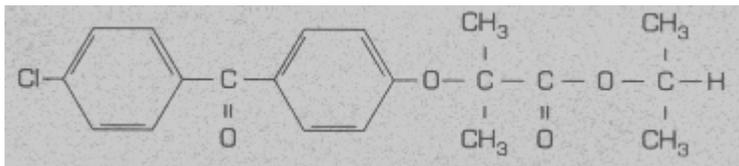
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance médicamenteuse

Dénomination commune : fénofibrate

Nom chimique : 2-(4-(4-chlorobenzoyl) phénoxy)-2-méthyle- acide propanoïque  
1-ester méthyléthylique.

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_{20}H_{21}O_4Cl$

Poids moléculaire : 360,83 g/mol

Description : Le fénofibrate se présente sous forme de poudre cristalline blanchâtre.

Point de fusion : De 79 °C à 82 °C.

Solubilité : Le fénofibrate est pratiquement insoluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol et très soluble dans l'acétone et le chloroforme.

## ESSAIS CLINIQUES

### Biodisponibilité comparative

#### Étude à jeun

Une étude de type croisé, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences, a été menée en double insu auprès de 35 volontaires humains, adultes, en santé et à jeun, afin d'établir la bioéquivalence entre les comprimés MINT-FENOFIBRATE E (fénofibrate) à 145 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.) et les comprimés <sup>Pr</sup>LIPIDIL EZ<sup>®</sup> (fénofibrate) à 145 mg (Fournier Pharma Inc.). Les résultats tirés des données recueillies auprès de 35 sujets sont présentés dans le tableau suivant.

Acide fénofibrique (1 x 145 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	RÉFÉRENCE†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (h*ng/mL)	179,69 192,46 (39,46)	186,94 204,50 (47,41)	96,12	92,51 - 99,87
ASC <sub>I</sub> (h*ng/mL)	192,44 194,53 (40,56)	197,38 221,28 (54,87)	97,50	94,50 - 100,59
C <sub>max</sub> (ng/mL)	10,20 10,37 (17,95)	11,66 11,78 (14,99)	87,50	82,36 - 92,97
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	2,00 (1,50 - 4,50)	2,00 (1,00 - 4,50)		
T <sub>1/2</sub> <sup>@</sup> (h)	21,23 (36,17)	22,45 (37,14)		

\* Comprimés MINT-FENOFIBRATE E (fénofibrate) à 145 mg, Mint Pharmaceuticals Inc., Canada.

† Comprimés <sup>Pr</sup>LIPIDIL EZ<sup>®</sup> (fénofibrate) à 145 mg (Fournier Pharma Inc.), achetés au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

@ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

### **Étude non à jeun**

Une étude de type croisé, à dose unique par voie orale et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences, a été menée en double insu auprès de 36 volontaires humains, adultes, en santé et non à jeun, afin d'établir la bioéquivalence entre les comprimés MINT-FENOFIBRATE E (fénofibrate) à 145 mg (Mint Pharmaceuticals Inc.) et les comprimés <sup>Pr</sup>LIPIDIL EZ<sup>®</sup> (fénofibrate) à 145 mg (Fournier Pharma Inc.). Les résultats tirés des données recueillies auprès de 29 sujets sont présentés dans le tableau suivant.

Acide fénofibrique (1 x 145 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude*	RÉFÉRENCE†	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC <sub>T</sub> (h*µg/mL)	159,74 166,81 (30,60)	154,61 162,20 (32,83)	103,32	99,82 - 106,94
ASC <sub>I</sub> (h*µg/mL)	165,51 173,67 (32,40)	160,62 169,68 (35,33)	103,05	99,60 - 106,61
C <sub>max</sub> (µg/mL)	10,70 10,85 (15,92)	9,33 9,53 (20,59)	114,63	108,92 - 120,63
T <sub>max</sub> <sup>§</sup> (h)	4,50 (2,00 – 6,00)	4,50 (2,50 - 6,50)		
T <sub>1/2</sub> <sup>@</sup> (h)	20,14 (23,96)	20,60 (25,58)		

\* Comprimés MINT-FENOFIBRATE E (fénofibrate) à 145 mg, Mint Pharmaceuticals Inc., Canada.

† Comprimés <sup>Pr</sup>LIPIDIL EZ<sup>®</sup> (fénofibrate) à 145 mg (Fournier Pharma Inc.), achetés au Canada.

§ Exprimé uniquement en tant que valeur médiane (fourchette).

@ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %).

### **Données démographiques et modalités d'étude**

#### **Les effets du fénofibrate sur la mortalité totale et sur 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, présentation micronisée, à une dose quotidienne de 200 mg.

Des études cliniques spécifiques ont été réalisées avec le fénofibrate, présentation 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 non micronisé. 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 de 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 présentant le type IIb, la valeur moyenne de 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 présentant le 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 micronisé 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, présentation 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 des HDL  $\geq 4$  et, soit un taux de cholestérol des LDL de 3,5 à 4,5 mmol/L avec un taux de TG  $\leq 5,2$  mmol/L, soit un taux de TG entre 1,7 et 5,2 mmol/L avec un taux de cholestérol des 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.

## Résultats de 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 le changement depuis le début de l'étude n'était pas significatif du point de vue clinique (voir le tableau 5). Le changement du diamètre moyen du segment était minimal dans les deux groupes durant la période de l'étude, ne présentant aucune différence statistiquement significative entre les groupes.

**TABLEAU 5 : 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)**

	<b>Fénofibrate</b>	<b>Placebo</b>	<b>Valeur <math>p^*</math></b>
<b>Analyse par patient</b>	<b>N=207</b>	<b>N=211</b>	
<b>- Diamètre moyen du segment (mm)</b>			
Initial	2,70 (0,45)	2,67 (0,45)	0,494
Final	2,62 (0,49)	2,56 (0,50)	0,173
<b>- Diamètre minimal du segment (mm)</b>			
Initial	2,14 (0,44)	2,10 (0,44)	0,457
Final	2,05 (0,46)	1,98 (0,48)	0,028
<b>- Pourcentage du diamètre de la sténose (%)</b>			
Initial	21,8 (7,8)	21,8 (7,4)	0,958
Final	24,1 (9,8)	25,7 (10,8)	0,02

	<b>Fénofibrate</b>	<b>Placebo</b>	<b>p-value*</b>
<b>Analyse par segment</b>	<b>N=188</b>	<b>N=1993</b>	
<b>- Diamètre moyen (mm)</b>			
Initial	2,76 (0,84)	2,72 (0,83)	0,145
Final	2,68 (0,87)	2,62 (0,87)	0,037
<b>- Diamètre minimal (mm)</b>			
Baseline	2,20 (0,82)	2,16 (0,81)	0,077
Final	2,11 (0,84)	2,03 (0,83)	0,541
<b>Sténose en %</b>			
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 changements dans les 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 dans le **Tableau 6** pour les groupes ayant reçu le fénofibrate et le placebo.

**TABLEAU 6 : 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	Valeur $p^*$
<b>- Cholestérol total (mmol/L)</b>			
Initial	5,56 (0,80)	5,58 (0,72)	0,751
Final	4,93 (0,83)	5,42 (0,79)	< 0,001
<b>- Triglycérides totaux (mmol/L)</b>			
Initial	2,56 (1,23)	2,52 (1,22)	0,706
Final	1,65 (0,90)	2,16 (1,20)	< 0,001
<b>- C-HDL (mmol/L)</b>			
Initial	1,00 (0,19)	1,04 (0,21)	0,045
Fin de l'étude	1,06 (0,26)	1,06 (0,24)	0,045
<b>- C-LDL calculé (mmol/L)</b>			
Initial	3,36 (0,71)	3,39 (0,72)	0,532
Final	3,12 (0,69)	3,38 (0,73)	0,042
<b>- Rapport CT/C-HDL</b>			
Initial	5,63 (1,08)	5,51 (1,10)	0,115
Final	4,87 (1,27)	5,35 (1,25)	< 0,001
<b>- Apo AI (g/L)</b>			
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 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).

### Traitement d'association avec l'ézétimibe :

Dans une étude clinique multicentrique à double insu et comparative avec placebo menée auprès de patients atteints d'hyperlipidémie mixte, 625 patients ont été traités durant une période allant jusqu'à 12 semaines et 576, durant une période allant jusqu'à un an. Les patients présentant un taux de C-LDL  $\geq 3,4$  mmol/L [130 mg/dL] et  $\leq 5,7$  mmol/L [220 mg/dL] (patients non diabétiques) ou  $\geq 2,6$  mmol/L [100 mg/dL] et  $\leq 4,7$  mmol/L [180 mg/dL] (patients diabétiques) et un taux de triglycérides  $\geq 2,3$  mmol/L [200 mg/dL] et  $\leq 5,7$  mmol/L [500 mg/dL] ont été répartis au hasard pour recevoir le placebo, l'ézétimibe seul, le fénofibrate à 160 mg seul ou l'ézétimibe et le fénofibrate à 160 mg. En général, les groupes étaient bien équilibrés à l'égard du poids corporel, du sexe, de l'âge, de la race et des taux initiaux de lipides; lors de l'admission à l'étude, le taux moyen de C-LDL était de 4,2 mmol/L [161 mg/dL], l'âge moyen, de 54 ans et la proportion de patients de sexe masculin, de 56 %.

L'ézétimibe, administré conjointement avec le fénofibrate, a entraîné une réduction significative des taux de cholestérol total, de C-LDL, d'apolipoprotéines B (apo B) et de cholestérol non lié aux HDL (C-non HDL), comparativement au fénofibrate ou à l'ézétimibe en monothérapie. Les pourcentages de réduction du taux de triglycérides (TG) et d'augmentation du taux de C-HDL obtenus avec l'administration conjointe de l'ézétimibe et du fénofibrate étaient comparables à ceux obtenus avec le fénofibrate en monothérapie (voir le tableau 7 ci-dessous).

**TABLEAU 7 : Réponse moyenne des patients atteints d'hyperlipidémie mixte lors du traitement amorcé avec l'ézétimibe et le fénofibrate (variation moyenne<sup>a</sup> en %, par rapport aux valeurs initiales avant le traitement<sup>b</sup> à la semaine 12)**

Traitement (Dose quotidienne)	N	C total	C-LDL	Apo B	TG <sup>a</sup>	C-HDL	C-non HDL
Placebo	63	0	0	-1	-9	3	0
Ézétimibe	185	-12	-13	-11	-11	4	-15
Fénofibrate à 160 mg	188	-11	-6	-15	-43	19	-16
Ézétimibe + Fénofibrate à 160 mg	183	-22	-20	-26	-44	19	-30

a Pour le taux de triglycérides, variation médiane en % par rapport aux valeurs initiales

b Valeurs initiales – chez des sujets non traités avec un hypolipidémiant

Les améliorations des paramètres lipidiques observées après un an de traitement ont été semblables aux données sur 12 semaines présentées ci-dessus.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### 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 des 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.

### Pharmacologie Clinique

#### Action uricosurique

Le fénofibrate diminue la concentration plasmatique d'acide urique tant chez les sujets normaux que chez les sujets hyperuricémiques. Une étude réalisée chez 10 volontaires normaux de sexe masculin a permis de comparer des doses uniques de fénofibrate (formule non micronisée) (300 mg) à la benzbromarone. Une action uricosurique a été observée avec les deux médicaments. Lors d'une étude de 14 jours chez des patients hyperlipidémiques, on a constaté une baisse de 28 % de la concentration plasmatique d'acide urique, moins de quatre jours après le début du traitement par 300 mg de fénofibrate (formule non micronisée) par

jour. 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

Du fait de son analogie structurale avec les autres fibrates, le fénofibrate a été soupçonné d'accroître le risque de lithiases biliaires en raison de l'augmentation de l'excrétion du cholestérol par la bile.

L'index biliaire lithogénique a été évalué chez des patients traités par le fénofibrate. Dans la plupart des études, on a observé une augmentation de l'index lithogénique mais l'effet du fénofibrate n'était pas marqué et le degré de signification variait d'une étude à l'autre. Les concentrations relatives des lipides biliaires ont également été affectées par le fénofibrate.

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

#### Biopsies de foie humain

Deux études spécifiques ont été menées 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 du fénofibrate (formule non micronisée) 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 du fénofibrate (formule non micronisée), pendant une période moyenne de 9 mois, et à les comparer avec des tissus prélevés auprès de 13 patients hyperlipidémiques ayant seulement suivi une diète, 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, présentation non micronisée

### **Toxicité aiguë**

Les résultats obtenus chez les souris, les rats, les hamsters et les chiens indiquent une faible toxicité par 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, astreints à un régime normal ou un régime riche en cholestérol, ont reçu, pendant 7 jours, par gavage soit 0, 3, 10, 30, 100 ou 300 mg/kg/jour de fénofibrate, soit 20, 60, 200 ou 600 mg/kg/jour de clofibrate. Chez les rats traités, on a observé une élévation des taux d'AST, mais les taux d'ALT 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'AST et d'ALT ont augmenté aux doses de 500 et de 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.

Dans une étude non clinique par voie orale de trois mois chez le rat portant sur l'acide fénofibrique, le métabolite actif du fénofibrate, on a observé une toxicité des muscles squelettiques (particulièrement ceux qui sont riches en myofibres à oxydation lente de type I) et une dégénération cardiaque, une anémie et une diminution du poids corporel à des taux d'exposition 50 fois supérieurs à l'exposition chez l'humain pour la toxicité squelettique et plus de 15 fois supérieurs dans le cas de la cardiomyotoxicité. Les chiens traités pendant 3 mois à des expositions environ 7 fois supérieures à l'ASC clinique ont présenté des ulcères et érosions réversibles dans les voies gastro-intestinales.

On a mené chez des chiens une étude au cours de laquelle on a administré des doses de 50 et 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.

On a administré à des singes Rhésus, soit du fénofibrate (0, 12, 50 ou 500 mg/kg/jour), soit du clofibrate (200 mg/kg/jour), ajouté à la nourriture, pendant 12 mois. En ce qui concerne la toxicité du fénofibrate, aucun effet n'a été noté chez les bêtes 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 d'une durée allant jusqu'à 2 ans par le fénofibrate.

### **Études de carcinogénicité**

Cinq études chez des rongeurs, où le fénofibrate était administré dans la nourriture, ont montré que les organes exposés à un effet oncogène sont le foie, le pancréas et les testicules.

Chez les 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.

Chez la souris, on observe, avec la dose la plus élevée de fénofibrate et avec le clofibrate (200 mg/kg/jour), une hépatomégalie prononcée associée à une cholestase et parfois à une cholangite ou une fibrose périportale. 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 des souris. Chez les deux sexes, la fréquence des néoplasmes et des carcinomes hépatiques était significativement plus grande chez les animaux 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, 10, 45 ou 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 les rats (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 par 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 plus 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 la tératologie**

Après l'administration de fénofibrate chez la souris, le lapin et le rat, on n'a noté aucune augmentation de la fréquence des malformations, comparativement à celle chez les 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 d'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 clofibrrique, du gemfibrozil et de l'acide fénofibrrique sur des cellules CHO, aucune aberration chromosomique comme telle n'a été observée. Toutefois, l'acide clofibrrique 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 fénofibrrique, avec ou sans S9, réaffirme 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 étudiée *in vivo* par des déterminations d'ADN chez des rongeurs recevant le médicament radiomarqué.

Bien que la formation de liens entre l'acide fénofibrrique, l'acide clofibrrique et des protéines ait été facilement observée, l'administration par voie orale d'acide clofibrrique et d'acide fénofibrrique marqués au  $^{14}\text{C}$  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 ( $^3\text{H}$ ) a permis de comparer les effets de l'acide fénofibrrique à ceux de l'acide clofibrrique 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 fénofibrrique et le gemfibrozil ont donné lieu à 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 connu avec ces agents.

L'augmentation de la synthèse de l'ADN observée dans les cellules de testicules de souris traitées par l'acide fénofibrrique 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 peroxysomes 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.

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

Croissance cellulaire 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* September 1972: 506 – 509.
8. Brunova E, Valek J, Vondra K, Slabochova Z, Grafnetter D, Bruna J. Treatment of Hyperlipoproteinemia with Procetofen. *Curr Ther Res* 1982; 31 (1): 37-44.
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 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: 165-1 70.
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. EZETROL Product Monograph, Merck Frosst/ Schering Pharmaceuticals, Kirkland, QC, December 2006.
16. 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.
17. Farnier M, Freeman M, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies M, Mitchel Y, Gumbiner B. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2005;26:897-905.
18. 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.
19. 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.
20. 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 -1 63.
21. Guichard JP, Blouquin P, Qing Y. A new formulation of fenofibrate: suprabioavailable tablets. *Curr Med Res Opin*. 2000;16(2): 134-138.
22. Guichard, JP, Strollin-Benedetti M, Houin G, Albarede JL. Pharmacokinetics of Lipanthyl in the elderly. *Drugs Affecting Lipid Metabolism* 1987; 328-33
23. Gurrieri J, Le Lous M, Renson FJ, Tourne C, Voegelin H, Majoie B, Wulfert E. Experimental study of a new potent hypolipidemic drug, is opropyl-[4'-] p-chlorobenzoyl-2-phenoxy-2-methyl]-propionate (LF 178) *Arzneimittelforschung* 1976; 26 (5): 889-894.
24. Harvengt C, Heller F, Desager JP. Hypolipidemic and Hypouricemic Action of Fenofibrate in Various Types of Hyperlipoproteinemias. *Artery* 1980; 7 (1): 73-82.
25. Hawkins, D. Drug interactions with lipid-lowering agents, *Cardiology (Special Edition)*, 2002, 8: 51-54

26. Hunninghake DB. Treatment of hypertriglyceridemia with fenofibrate. *Practical Cardiology* 1989; 15 (2): 38-39.
27. Jacobson TA, Zimmerman FH. Fibrates in combination with statins in the management of dyslipidemia. *The Journal of Clinical Hypertension*. January 2006;8(1): 35 – 41.
28. 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.
29. Knopp RH, Brown WV, Dujovne CA, Farquhar JW, Feldman EB, Goldberg AC, Grundy SM, Lasser NL, Mellies MJ, Palmer RH, Samuel P, Schonfeld G, Superko HR. Effects of fenofibrate on plasma lipoproteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Am J Med* 1987; 83 (suppl. 5B): 50-59.
30. 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.
31. Langer T, Levy R. Acute muscular syndrome associated with administration of clofibrate. *NEJM* October 1968; 279(16): 856-858.
32. Lethonen A and Viikari J. Fenofibrate and Cholestyramine in type II hyperlipoproteinemia. *Artery* 1982; 10: 353-367.
33. Martin PD, Dane AL, Schneck DW, Warwick MJ. An open-label, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. *Clin Ther.* 2003; 25:459-71
34. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia*, 2003, 46(3): 347-351.
35. Pan WJ, Gustavson LE, Achari R, Rieser MJ, Ye X, Gutterman C, Wallin BA. Lack of a clinically significant pharmacokinetic interaction between fenofibrate and pravastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40:316-23.
36. Podda M, Zuin M. Effects of fenofibrate on biliary lipids and bile acid pool size in patients type IV hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1985; 55: 135-142.
37. Rouffy J, Sauvanet JP, Chanu B, Bakir R, Goy-Loeper J, Saya C, Pinaroli F. Évaluation à long terme de l'activité hypolipémiante et de la tolérance du fénofibrate. Effet à 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.
38. 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. 41 st Meeting of the European Atherosclerosis Group, Stockholm June 2-3, 1984, ed by : L.A. CARLSON, A.G. OLSSON in : Treatment of hyperlipoproteinemia, Raven Press, New-York 1984: 181-184.
  39. Seidehamel RJ. Fenofibrate in type IV and type V hyperlipoproteinemia. Cardiology 1989; 76 (suppl. 1): 23-32.
  40. 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](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm)).
  41. Monographie de produit LIPIDIL EZ (fénofibrate). BGP Pharma ULC. Date de préparation : le 16 janvier 2017 (Numéro de contrôle : 198956).

**LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION  
SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT  
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS**

**Pr MINT-FENOFIBRATE E  
fénofibrate  
en comprimés pelliculés**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **MINT-FENOFIBRATE E** et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre problème de santé et de son traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **MINT-FENOFIBRATE E**.

**Pourquoi MINT-FENOFIBRATE E est-il utilisé?**

MINT-FENOFIBRATE E est utilisé chez les adultes, y compris les adultes atteints de diabète de type 2, pour abaisser les taux de cholestérol et de lipides dans le sang.

MINT-FENOFIBRATE E est utilisé en association avec l'ézétimibe pour abaisser les taux de cholestérol chez les adultes atteints d'hyperlipidémie mixte, un type spécifique de cholestérol élevé.

MINT-FENOFIBRATE E doit être utilisé en association avec des changements d'alimentation et de style de vie.

**Comment MINT-FENOFIBRATE E agit-il?**

MINT-FENOFIBRATE E abaisse les taux de cholestérol en réduisant la quantité de mauvais cholestérol (LDL) et de substances grasses dans le sang (triglycérides). De plus, il augmente la quantité de bon cholestérol (HDL) dans le sang.

**Quels sont les ingrédients de MINT-FENOFIBRATE E?**

Ingrédient médicamenteux : fénofibrate

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, lécithine, stéarate de magnésium, alcool polyvinylique, laurylsulfate de sodium, sucrose, talc, dioxyde de titane, gomme de xanthane.

**MINT-FENOFIBRATE E est offert sous les formes posologiques suivantes :**

Comprimés pelliculés : 145 mg

**NE PRENEZ PAS MINT-FENOFIBRATE E SI :**

- vous souffrez d'un trouble hépatique ou rénal;
- vous avez des problèmes de vésicule biliaire;
- vous avez une pancréatite (une inflammation du pancréas qui cause de la douleur à l'estomac);

- vous êtes allergique (hypersensible) au fénofibrate ou à un médicament semblable, ou encore à l'un ou l'autre des ingrédients contenus dans un comprimé de MINT-FENOFIBRATE E
- vous êtes allergique (hypersensible) aux arachides, à l'huile d'arachide, à la lécithine de soja ou à tout produit apparenté, en raison du risque de réaction allergique;
- vous êtes enceinte, vous croyez être enceinte ou vous planifiez une grossesse; dans le cas d'une grossesse survenant en cours de traitement par MINT-FENOFIBRATE E, vous devriez en informer votre professionnel de la santé sans tarder.
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter votre bébé;
- vous manifestez une réaction photoallergique (sensibilité cutanée au soleil ou aux rayons ultraviolets) lorsque vous prenez un fibrate (classe de médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol, à laquelle appartiennent MINT-FENOFIBRATE E et le gemfibrozil) ou au kétoprofène, un anti-inflammatoire.
- vous prenez des statines et vous souffrez de troubles musculaires ou êtes potentiellement à risque de développer de tels troubles;
- vous avez moins de 18 ans.

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MINT-FENOFIBRATE E pour réduire la possibilité d'avoir des effets secondaires et favoriser son utilisation appropriée. Mentionnez-lui tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous êtes atteint d'une maladie du foie ou des reins;
- si vous souffrez de troubles du pancréas;
- si vous présentez des lithiases (calculs) biliaires;
- si vous souffrez de troubles thyroïdiens;
- MINT-FENOFIBRATE E renferme du lactose et du saccharose. Si votre médecin vous a dit que vous ne pouvez pas tolérer ou digérer certains sucres, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MINT-FENOFIBRATE.

**Autres mises en garde que vous devez connaître :**

Le médecin vous demandera de vous soumettre à un suivi médical régulier pendant la prise de MINT-FENOFIBRATE E. Votre professionnel de la santé effectuera des analyses sanguines régulières pour s'assurer que vous répondez bien à MINT-FENOFIBRATE E et que vous ne présentez aucun effet indésirable. Ces problèmes pourraient inclure de graves troubles musculaires, pouvant entraîner des lésions aux reins, voire la mort. Le risque de dégradation des muscles est plus élevé chez certains patients. Avisez votre professionnel de la santé si :

- vous avez plus de 70 ans;
- vous souffrez de troubles rénaux;
- vous avez des problèmes thyroïdiens;
- vous ou un membre de votre famille proche avez un problème musculaire qui semble être courant dans la famille;
- vous consommez de grandes quantités d'alcool;

- vous souffrez d'une grave infection ou avez récemment subi une intervention chirurgicale ou un traumatisme;
- vous êtes déshydraté ou souffrez de sudation, diarrhée ou vomissements excessifs;
- vous prenez des médicaments appelés statines pour abaisser votre 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 un fibrate comme le fénofibrate, le bézafibrate ou le gemfibrozil.

Pendant le traitement par MINT-FENOFIBRATE E, on doit recommander aux patients de signaler rapidement à leur professionnel de la santé toute douleur ou faiblesse musculaire, surtout si elle est accompagnée de malaise ou de fièvre.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris tous les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels, ou si vous avez recours à des médecines alternatives.**

**Les médicaments suivants peuvent interagir avec MINT-FENOFIBRATE E :**

- Les statines (d'autres médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol) comme l'atorvastatine, la pravastatine, et la simvastatine, etc. La prise concomitante d'une statine et de MINT-FENOFIBRATE E peut accroître le risque de troubles musculaires.
- un anticoagulant, comme la warfarine;
- de la cyclosporine (médicament souvent prescrit après une greffe d'organe);
- de la cholestyramine ou un médicament du même type (un autre hypocholestérolémiant);
- des œstrogènes (hormones susceptibles d'être présentes dans les contraceptifs oraux ou une hormonothérapie de substitution);
- certains médicaments pour le traitement du diabète, comme la rosiglitazone ou la pioglitazone.

**Comment prendre MINT-FENOFIBRATE E :**

- MINT-FENOFIBRATE E peut être pris avec ou sans nourriture.
- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.
- Il ne faut pas à écraser ni croquer les comprimés.

**Dose habituelle pour adultes :**

- La posologie de MINT-FENOFIBRATE E recommandée est d'un comprimé de 145 mg par jour.
- Chez les patients âgés ou atteints d'une maladie rénale, la dose recommandée est d'un comprimé de 48 mg par jour.

**Surdose :**

Si vous croyez avoir pris une trop grande quantité de MINT-FENOFIBRATE E, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

**Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose, prenez tout simplement la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

**Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à MINT-FENOFIBRATE E?**

Cette liste ne présente pas tous les effets secondaires que vous pourriez ressentir lors de la prise de MINT-FENOFIBRATE E. Si vous éprouvez d'autres symptômes inattendus lors de la prise de MINT-FENOFIBRATE E, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- Douleur abdominale, constipation, diarrhée, flatulences
- Nausée, vomissements
- Maux de tête
- Étourdissements
- Fatigue
- Trouble du sommeil
- Faible libido
- Éruptions cutanées, rougeurs et démangeaisons, sensibilité de la peau à la lumière
- Perte des cheveux
- Perte de poids
- Douleur articulaire

MINT-FENOFIBRATE E peut fausser les résultats des analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera du moment pour effectuer les analyses sanguines et en interprétera les résultats.

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
Symptôme / effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiats
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
<b>PEU FRÉQUENT</b> <b>Réaction allergique :</b> enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, pouvant entraîner de la difficulté à respirer			✓
<b>Caillot de sang dans le poumon :</b> soudaine douleur thoracique et essoufflement			✓
<b>Caillot de sang dans la jambe :</b> douleur, rougeurs ou enflure des jambes			✓
<b>Inflammation du pancréas :</b> douleur à l'estomac qui perdure et s'aggrave lorsque vous vous allongez, nausée, vomissements			✓
<b>RARE</b> <b>Graves troubles musculaires :</b> douleurs, crampes ou faiblesse musculaires, surtout si accompagnées de fièvre et d'une sensation de malaise généralisé			✓
<b>Troubles hépatiques :</b> jaunissement de la peau et du blanc des yeux, urine foncée			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui ne figure pas sur la liste précitée ou qui s'aggrave au point de vous nuire lorsque vous vaequez à vos activités quotidiennes, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

#### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'emploi des produits de santé à Santé Canada :

- en visitant la page web sur la Déclaration des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour l'information relative à la déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345

*REMARQUE : Si vous avez besoin de renseignements concernant la prise en charge des effets secondaires, communiquez avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

**Entreposage :**

Conserver à la température ambiante, entre 15 °C et 30 °C, à l'abri de la lumière et de l'humidité.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

**Si vous voulez de plus amples renseignements à propos de MINT-FENOFIBRATE E :**

- Consultez votre professionnel de la santé.
- Vous trouverez la monographie complète du produit rédigée pour les professionnels de la santé qui comprend ces Renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>); le site Web du fabricant ([www.mintpharmaceuticals.com](http://www.mintpharmaceuticals.com)) ou en appelant au 1-877-398-9696.

Ce dépliant a été rédigé par Mint Pharmaceuticals Inc.  
Mississauga, Ontario L5T 1J6

Dernière révision : le 15 juin 2017