

MONOGRAPHIE

INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Pr Sandoz Fenofibrate S
fénofibrate en comprimés pelliculés
Norme fabricant
100 mg et 160 mg

Régulateur du métabolisme des lipides

Sandoz Canada Inc.
110 Rue de Lauzon
Boucherville, Québec
J4B 1E6

Date de révision :
le 31 octobre 2019

Numéro de contrôle : 231246

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	9
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	13
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	18
SURDOSAGE.....	19
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	19
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	21
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	21
ESSAIS CLINIQUES	21
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	28
RÉFÉRENCES	34
RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS	37

Pr SANDOZ FENOFIBRATE S
fénofibrate en comprimés pelliculés
Norme fabricant

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicinaux cliniquement pertinents
orale	comprimé pelliculé 100 mg et 160 mg	croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose Type LF, hydroxypropylméthylcellulose 2910 E5, polyéthylèneglycol 8000, dioxyde de titane, et eau

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Sandoz Fenofibrate S (formule microenrobée de fénofibrate) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire équivalant au moins à celui du *Adult Treatment Panel III (ATP III) and Therapeutic Lifestyle Changes* et à d'autres mesures thérapeutiques, lorsque la réponse à ce régime alimentaire et ces autres mesures thérapeutiques est insuffisante, dans les cas suivants :

1. Traitement des patients présentant une 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.

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

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

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'utilisation de Sandoz Fenofibrate S n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie).

CONTRE-INDICATIONS

- Patients qui présentent une hypersensibilité au fénofibrate, à l'un des ingrédients entrant dans la composition du médicament ou à l'un des composants de l'emballage. Pour obtenir une liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Insuffisance hépatique (notamment cirrhose biliaire primitive et anomalie persistante et inexplicée de la fonction hépatique).
- Maladie préexistante de la vésicule biliaire (voir MISES EN GARDE 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 réactions d'hypersensibilité.
- Le médicament ne doit pas être administré durant la grossesse ou la période d'allaitement.
- Réaction photoallergique ou phototoxique connue au cours d'un traitement par des fibrates ou le kétoprofène.
- Sandoz Fenofibrate S ne doit pas être administré en concomitance avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) chez des patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie.
- Âge inférieur à 18 ans.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Fénofibrate et inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)

L'administration concomitante de fénofibrate et d'une statine doit être évitée à moins que les avantages obtenus sur les taux de lipides l'emportent sur le risque accru lié à cette association.

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

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

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

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

L'utilisation des fibrates seuls, y compris fénofibrate, peut à l'occasion entraîner une myosite, une myopathie ou une rhabdomyolyse. Les patients traités par fénofibrate 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 fénofibrate doit être arrêté.

Traitement initial

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

Traitement de longue durée

Puisque l'administration de fénofibrate à long terme est recommandée, les risques et les avantages potentiels du traitement doivent être évalués avec soin. Avant d'entreprendre le traitement, il faut réaliser des analyses de laboratoire appropriées pour s'assurer que les patients ont un taux sérique élevé de cholestérol et (ou) de triglycérides ou un faible taux

de cholestérol 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 Sandoz Fenofibrate S 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 sur le foie de rats mâles ayant reçu des doses 12 fois plus élevées que celles recommandées chez l'humain. À ces doses, on a également noté une augmentation du nombre de tumeurs bénignes à cellules de Leydig chez les rats mâles. L'incidence des tumeurs des cellules acineuses du pancréas chez les rats mâles augmente lorsque les doses administrées sont de 9 à 40 fois supérieures à celles administrées chez l'humain. Cependant, à des doses similaires, les souris et les rates ne sont pas affectées. Une prolifération hépatocellulaire de peroxyosomes a été observée après l'administration de fénofibrate à des rats. De tels changements n'ont pas été observés dans le foie humain, même après 3,5 ans de traitement par le fénofibrate.

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.

Foie/vésicule biliaire/pancréas

Maladie hépatobiliaire

L'utilisation de Sandoz Fenofibrate S n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique en raison du manque de données disponibles.

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

Pancréatite

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

aiguë ont été signalés chez des patients atteints d'hypertriglycéridémie grave.

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 Sandoz Fenofibrate S 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 études comparatives avec placebo, d'une durée de 2 à 6 mois, des augmentations allant jusqu'à > 3 fois la limite supérieure de la normale sont survenues chez 2,9 % (14/477) des patients traités par le fénofibrate comparativement à 0,5 % (2/386) des patients ayant reçu le placebo. Dans l'étude DAIS, d'une durée de 3 ans, des augmentations allant jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale sont survenues chez 1,9 % (4/207) des patients traités par le fénofibrate comparativement à 0 % des patients ayant reçu le placebo (0/211). Des tests de suivi, réalisés soit à la fin du traitement soit pendant la poursuite du traitement, ont montré que les valeurs des transaminases revenaient généralement à la normale. **Par conséquent, des épreuves fonctionnelles hépatiques périodiques (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 Sandoz Fenofibrate S 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.**

Reins

Fonction rénale

Sandoz Fenofibrate S ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min), dont les patients dialysés. Chez les patients atteints d'hypoalbuminémie (p. ex. en cas de syndrome néphrotique), et chez ceux qui présentent une insuffisance rénale, la dose de fénofibrate 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 standard 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

Grossesse :

L'innocuité chez la femme enceinte n'a pas été établie. Le fénofibrate a produit un effet embryocide chez les rates lorsqu'il a été administré à des doses de 7 à 10 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain, 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/m² 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 (voir CONTRE-INDICATIONS).

Allaitement :

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

Pédiatrie (< 18 ans) :

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

Gériatrie :

Le fénofibrate est excrété par les reins. Par conséquent, les personnes âgées présentant une atteinte de la fonction rénale peuvent être exposées à un risque plus élevé d'effets indésirables à Sandoz Fenofibrate S. Puisque les personnes âgées sont plus 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 sans tarder toute douleur, faiblesse ou sensibilité musculaire inexplicée, surtout si elle est accompagnée de malaises ou de fièvre. Le taux de CK doit être déterminé chez ces patients, et le traitement par le fénofibrate doit être interrompu si on

observe une élévation marquée du taux de CK (5 fois la limite supérieure de la normale), ou si une myopathie est diagnostiquée.

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Les effets indésirables les plus souvent signalés comprennent : 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 déterminés 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 à 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 comparatives avec placebo menées aux États-Unis et en Europe, on a évalué les effets indésirables survenus chez 477 patients traités par le fénofibrate et 386 patients recevant le placebo pendant une période de 2 à 6 mois.

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

Les effets indésirables, indépendamment de leur cause, signalés chez plus de 1 % des patients

sont énumérés au Tableau 1.

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

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

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

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

Système	Fénofibrate (n = 207)		Placebo (n = 211)	
	EI	Patients	EI	Patients
Total des patients présentant 1 EI au moins	Total des ES 1 710	201 (97,1 %)	Total des ES 1 759	202 (95,7 %)
Organisme entier	371 (21,7 %)	136 (65,7 %)	362 (20,6 %)	146 (69,2 %)
Cardiovasculaire	183 (10,7 %)	84 (40,6 %)	220 (12,5 %)	96 (45,5 %)
Digestif	196 (11,5 %)	86 (41,6 %)	194 (11,0 %)	87 (41,2 %)
Endocrinien	11 (0,6 %)	10 (4,8 %)	19 (1,1 %)	11 (5,2 %)
Hématopoïétique et lymphatique	31 (1,8 %)	19 (9,2 %)	23 (1,3 %)	15 (7,1 %)
Métabolisme et nutrition	50 (2,9 %)	32 (15,5 %)	70 (4,9 %)	41 (19,4 %)
Locomoteur	155 (9,1 %)	84 (40,6 %)	180 (10,2 %)	84 (39,8 %)
SNC	103 (6,0 %)	59 (28,5 %)	98 (5,6 %)	58 (27,5 %)
Respiratoire	301 (17,6 %)	108 (52,2 %)	279 (15,9 %)	105 (49,8 %)
Peau et annexes	107 (6,3 %)	58 (28,0 %)	107 (6,1 %)	48 (22,8 %)
Organes sensoriels	73 (4,3 %)	44 (21,3 %)	90 (5,1 %)	50 (23,7 %)
Urogénital	118 (6,9 %)	55 (26,6 %)	103 (5,9 %)	46 (21,8 %)
Autres	11 (0,6 %)	9 (4,4 %)	14 (0,8 %)	11 (5,2 %)

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

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

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

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

D'autres effets indésirables incluent des cas fréquents de vomissements et d'augmentation des taux sanguins d'homocystéine*. On a rapporté des cas peu fréquents de pancréatite et de thromboembolie veineuse (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde). De rares cas d'alopécie, d'asthénie sexuelle, de rhabdomyolyse, de myosite et de crampes musculaires ont également été rapportés. Des épisodes d'hépatite ont été signalés. Lorsque des symptômes évocateurs d'une hépatite surviennent (p. ex., ictère, prurit) et que le diagnostic est confirmé au moyen d'analyses de laboratoire, le traitement par le fénofibrate doit être interrompu (voir MISES EN GARDE 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 ont également été signalées dans des cas individuels (même après plusieurs mois d'utilisation sans complication).

* L'augmentation moyenne du taux sanguin d'homocystéine chez les patients traités par le fénofibrate était de 6,5 µmol/L et était réversible à l'arrêt du traitement par le fénofibrate. L'augmentation du risque de thrombose veineuse peut être reliée à l'augmentation du taux d'homocystéine. L'importance clinique de cette constatation n'est pas claire.

Effets indésirables peu courants déterminés au cours des essais cliniques (< 1 %)

Voir le Tableau 3.

Effets indésirables déterminés après la commercialisation

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumopathie interstitielle.

Troubles hépatobiliaires : ictère, complications de la lithiase biliaire (par exemple, cholécystite, cholangite, colique hépatique, etc.).

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : réactions cutanées graves (par exemple, érythème polymorphe, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique).

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

Tableau 4			
Interactions médicament-médicament établies ou possibles avec Fenofibrate			
Médicaments administrés en concomitance	Réf.	Effet	Commentaires cliniques

<u>Atorvastatine</u>	EC	L'administration concomitante de fénofibrate et d'atorvastatine (20 mg) une fois par jour pendant 10 jours a entraîné une diminution de 14 % de la SSC moyenne de l'atorvastatine (écart : d'une diminution de 67 % à une augmentation de 44 %) chez 22 hommes en bonne santé. Aucun changement (0 %) n'a été observé dans la C _{max} moyenne de l'atorvastatine (écart : d'une diminution de 60 % à une augmentation de 136 %). Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée dans la SSC moyenne de l'acide fénofibrique (diminution de 2,3 %, écart : d'une diminution de 39 % à une augmentation de 40 %) ou dans la moyenne (diminution de 3,8 %, écart : d'une diminution de 29 % à une augmentation de 42 %), lorsque le fénofibrate a été administré en concomitance à de multiples doses d'atorvastatine.	
<u>Résines fixatrices des acides biliaires</u>	EC, É	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>	T	Les œstrogènes peuvent entraîner une augmentation des taux lipidiques.	La prescription de Sandoz Fenofibrate S chez des patientes qui prennent des œstrogènes ou des contraceptifs contenant des œstrogènes doit être évaluée en clinique pour chacune d'elles.
<u>Ézétimibe</u>	EC		L'innocuité et l'efficacité de l'ézétimibe administré conjointement à un fibrate n'ont pas été établies, par conséquent, on ne recommande pas leur administration concomitante tant que des études cliniques n'auront pas été menées.

<u>Anticoagulants oraux</u>	É		Il faut user de prudence quand des anticoagulants oraux sont administrés en même temps que Sandoz Fenofibrate S. 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 et de pravastatine chez 23 adultes en bonne santé a élevé la C _{max} moyenne et la surface sous la courbe (SSC) moyenne de la pravastatine de 36 % (écart : d'une diminution de 69 % à une augmentation de 321 %) et de 28 % (écart : d'une diminution de 54 % à une augmentation de 128 %), respectivement. La coadministration de fénofibrate et de pravastatine a aussi augmenté la C _{max} moyenne et la SSC moyenne du principal métabolite, 3-alpha-hydroxy-isopravastatine, de 55 % (écart : d'une diminution de 32 % à une augmentation de 314 %) et de 39 % (écart : d'une diminution de 24 % à une augmentation de 261 %), respectivement.	
<u>Rosiglitazone</u>	É	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 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 était administrée une fois par jour. Le dixième jour, 40 mg de simvastatine étaient ajoutés au fénofibrate. La SSC moyenne de la simvastatine acide, le principal métabolite actif, a diminué de 42 % (écart : d'une diminution de 77 % à une augmentation de 50 %) en présence de fénofibrate. Le fénofibrate n'a eu aucun effet (0 %) sur la C _{max} moyenne de la simvastatine acide (écart : d'une diminution de 67 % à une augmentation de 92 %). La C _{min} sérique moyenne de l'acide fénofibrique a augmenté de 14 % (écart : d'une diminution de 7 % à une augmentation de 48 %) après la coadministration de simvastatine, ce qui montre que les concentrations d'acide fénofibrique ne sont pas significativement affectées par l'ajout d'une dose de 40 mg de simvastatine.	
<u>Statines</u>	T	Aucune étude sur l'interaction médicamenteuse entre 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 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).	
<u>Statines et cyclosporine</u>	É	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	Des cas de myosite et de rhabdomyolyse graves sont survenus lorsqu'une

		<p>rapportés.</p> <p>Des cas graves d'atteinte de la fonction rénale réversible ont été signalés durant l'administration concomitante de fénofibrate et de cyclosporine.</p>	<p>statine Les risques et les avantages d'un traitement concomitant par Sandoz Fenofibrate S et ces médicaments doivent donc être évalués avec soin. La fonction rénale de ces patients doit donc faire l'objet d'une surveillance étroite et le traitement par de Sandoz Fenofibrate S doit être arrêté en cas de modification importante des paramètres biologiques.</p>
Légende : É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique			

Effet du médicament sur les résultats d'épreuves de laboratoire

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

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

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

Le fénofibrate peut aussi provoquer une élévation de la CK et des modifications des paramètres hématologiques, généralement ces manifestations disparaissent lorsque le traitement est abandonné (voir 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 normale chez environ 0,3 % (2/375) des patients traités par le fénofibrate, formule

microenrobée.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les patients doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard (équivalant au moins à celui du *Adult Treatment Panel III [ATP III] and Therapeutic Lifestyle Changes*) avant d'être traités par Sandoz Fenofibrate S (formule microenrobée de fénofibrate), et continuer à le faire pendant le traitement par ce médicament. Un programme de surveillance du poids et d'activité physique doit être mis sur pied si le médecin le juge approprié.

Avant de prescrire Sandoz Fenofibrate S, il faut exclure les causes secondaires pouvant expliquer une élévation des taux lipidiques. Il faut également procéder à un bilan lipidique.

Si, après trois mois de traitement, aucune amélioration significative du taux de lipides n'est obtenue, il faut cesser l'administration de Sandoz Fenofibrate S.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (avec une clairance de la créatinine entre 30 et 60 mL/min), il faut instaurer le traitement par Sandoz Fenofibrate S à la dose de 100 mg par jour, puis augmenter progressivement la dose après avoir évalué la tolérance et les effets du médicament sur les paramètres lipidiques. Si l'on n'a pas accès à des comprimés à faible dose, le fénofibrate n'est alors pas recommandé. Sandoz Fenofibrate S est contre-indiqué lorsque la clairance de la créatinine est inférieure à 30 mL/min

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose quotidienne habituellement recommandée de Sandoz Fenofibrate S chez l'adulte est d'un comprimé à 160 mg pris avec le repas principal. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.

La dose maximale recommandée de Sandoz Fenofibrate S est de 200 mg par jour (2 comprimés de 100 mg).

Dose oubliée :

Si une dose est oubliée, la dose suivante doit être prise suivant l'horaire habituel. Il ne faut pas prendre de double dose pour compenser une dose oubliée.

Administration

Les comprimés peuvent être pris à toute heure, avec ou sans nourriture, et doivent être avalés entiers (sans les écraser ni les croquer) avec un verre d'eau.

SURDOSAGE

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

En cas de surdosage soupçonné, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Sandoz Fenofibrate S (formule microenrobée de fénofibrate) abaisse le taux des lipides sériques en diminuant la concentration des lipoprotéines de faible densité (LDL) riches en cholestérol et celle des lipoprotéines de très faible densité (VLDL) riches en triglycérides. De plus, le fénofibrate augmente la concentration des lipoprotéines de haute densité (HDL).

L'effet du fénofibrate semble plus important sur les VLDL que sur les LDL. Les doses thérapeutiques de fénofibrate produisent une élévation du cholestérol des HDL, une réduction du 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 α), qui entraîne :

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

Absorption :

L'absorption du fénofibrate est faible et variable lorsque le produit est administré à jeun. Elle est plus élevée lorsque le composé est administré avec de la nourriture.

Distribution :

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

Métabolisme :

Après son administration par voie orale, le fénofibrate est rapidement hydrolysé en acide fénofibrique.

Excrétion :

Chez l'humain, le fénofibrate est excrété principalement par le rein. Sa demi-vie est d'environ 20 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie

On a une expérience limitée de l'utilisation du fénofibrate chez l'enfant et l'adolescent, administré en préparation non micronisée à une dose de 5 mg/kg/jour. Toutefois, son innocuité et son efficacité n'ont pas été établies dans cette sous-population de patients (voir la bibliographie sommaire).

Insuffisance rénale

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, on observe une prolongation prononcée de la demi-vie et une accumulation importante du médicament. Par conséquent, le fénofibrate est contre-indiqué (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Présentation

Sandoz Fenofibrate S (comprimés de fénofibrate) contient aussi les excipients suivants : croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose Type LF, hydroxypropylméthylcellulose 2910 E5, polyéthylèneglycol 8000, dioxyde de titane, et eau.

Sandoz Fenofibrate S (fénofibrate) à 100 mg en comprimés : Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « FEN100 » sur un côté et aucune inscription sur l'autre, contient 100 mg de fénofibrate. Disponible en flacons de 90 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Sandoz Fenofibrate S (fenofibrate) à 160 mg en comprimés : Chaque comprimé blanc, ovale, biconvexe, pelliculé, portant l'inscription « FEN160 » sur un côté et aucune inscription sur l'autre, contient 160 mg de fénofibrate. Disponible en flacons de 90 comprimés et en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

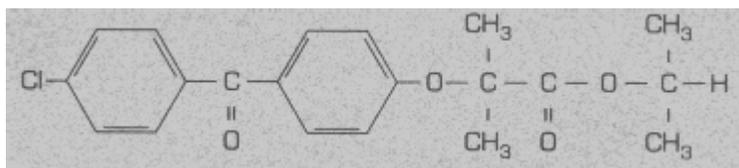
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune : fénofibrate

Dénomination chimique : 1) Isopropyl 2-[p-(p-chlorobenzoyl)phénoxy]-2-méthylpropionate.
2) 2-[4-(4-chlorobenzoyl) phénoxy]-2-méthyle-acide propanoïque
1- ester méthyléthylique

Formule développée :



Formule moléculaire : $C_{20} H_{21} O_4 Cl$

Poids moléculaire : 360,84 g/mol

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

ESSAIS CLINIQUES

BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

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

Résumé des données de biodisponibilité comparative
Acide fénofibrique (Dose : 1 comprimé à 160 mg) (d'après les mesures)

Paramètre	Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (C.V.)		Ratio en % des moyennes géométriques
	Sandoz Fenofibrate S	Lipidil Supra®*	
ASC _T (mcg·h/mL)	95,326 100,628 (30)	107,861 116,112 (38)	88,4 %
ASC _I (mcg·h/mL)	102,898 109,032 (31)	117,021 126,579 (39)	87,9 %
C _{max} (mcg/mL)	6,081 6,314 (28)	7,114 7,495 (34)	85,5 %
T _{max} ** (h)	4,50 (2,00 – 7,00)	4,75 (2,00 – 6,00)	--
T _{1/2} *** (h)	17,61 (28)	17,69 (35)	--

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

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

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

Aspects démographiques de l'étude et organisation de l'essai

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

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

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

La première étude clinique était à double insu, en groupes parallèles et comparative avec placebo. On a réparti de façon aléatoire 189 patients (120 de type IIa; 69 de type IIb) dans trois groupes : placebo, 200 mg de fénofibrate micronisé et 3 x 100 mg de fénofibrate 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 une fois par jour ou dans le groupe recevant le placebo, pour une période moyenne de 38 mois. Les principaux objectifs de l'étude étaient de déterminer l'innocuité de 200 mg de fénofibrate, formule micronisée, dans une population de patients atteints de diabète de type 2, et de mesurer les réponses angiographiques à l'aide d'une coronarographie quantitative. Des hommes (73 %) et des femmes ont participé à l'étude. Ils présentaient une maîtrise adéquate de la glycémie, un rapport cholestérol total/cholestérol des HDL ≥ 4 et, soit un taux de cholestérol des LDL (C-LDL) de 3,5 à 4,5 mmol/L avec un taux de triglycérides (TG) $\leq 5,2$ mmol/L, soit un taux de TG entre 1,7 et 5,2 mmol/L avec un taux de C-LDL $\leq 4,5$ mmol/L. Une coronarographie quantitative adéquate avec des antécédents de pontage aortocoronarien ou d'angioplastie coronarienne transluminale percutanée (ACTP) ou au moins un segment de coronaire avec une sténose minimale décelable étaient aussi nécessaires pour prendre part à l'étude.

Résultats d'études

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)

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

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

* Valeurs p pour le test t (test de Student) et pour l'analyse de la covariance afin de comparer les groupes traités au début et à la fin de l'étude (dernières données obtenues pendant le traitement), respectivement. Le degré de signification statistique a été établi à 0,025.

On a également vérifié les 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 (± É.T.) obtenues au début et à la fin de l'étude (population en ITT)

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

* valeurs *p* pour le test t (test de Student) et l'analyse de covariance pour comparer les groupes de traitement au début et à la fin de l'étude (dernière valeur disponible en cours de traitement).

Dans l'étude DAIS, on a surveillé étroitement l'innocuité par les effets secondaires et les anomalies des tests de laboratoire. L'emploi du fénofibrate s'est révélé sécuritaire chez les patients atteints de diabète de type 2, puisque l'incidence globale et la gravité des effets secondaires étaient comparables dans les deux groupes de traitement. Le tableau 7 ci-dessous résume l'incidence des effets secondaires, par système organique, observés dans les groupes ayant reçu le fénofibrate et un placebo.

TABLEAU 7 : Étude DAIS – Incidence des effets indésirables (EI), par système, survenus chez des patients atteints de diabète de type 2 recevant soit le fénofibrate, soit le placebo (Population PVT)

Appareil ou système	Fénofibrate (n = 207)		Placebo (n = 211)	
	EI	Patients	EI	Patients
N ^{bre} total de patients ayant ressenti au moins un EI	Total des EI : 1710	201 (97,1 %)	Total des EI : 1759	202 (95,7 %)
Organisme entier	371 (21,7 %)	136 (65,7 %)	362 (20,6 %)	146 (69,2 %)
Cardiovasculaires	183 (10,7 %)	84 (40,6 %)	220 (12,5 %)	96 (45,5 %)
Digestifs	196 (11,5 %)	86 (41,6 %)	194 (11,0 %)	87 (41,2 %)
Endocriniens	11 (0,6 %)	10 (4,8 %)	19 (1,1 %)	11 (5,2 %)
Hémiques/ lymphatiques	31 (1,8 %)	19 (9,2 %)	23 (1,3 %)	15 (7,1 %)
Métaboliques/ nutritionnels	50 (2,9 %)	32 (15,5 %)	70 (4,9 %)	41 (19,4 %)
Locomoteurs	155 (9,1 %)	84 (40,6 %)	180 (10,2 %)	84 (39,8 %)
SNC	103 (6,0 %)	59 (28,5 %)	98 (5,6 %)	58 (27,5 %)
Pulmonaires	301 (17,6 %)	108 (52,2 %)	279 (15,9 %)	105 (49,8 %)
Cutanés	107 (6,3 %)	58 (28,0 %)	107 (6,1 %)	48 (22,8 %)
Sensations particulières	73 (4,3 %)	44 (21,3 %)	90 (5,1 %)	50 (23,7 %)
Urogénitaux	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 %)

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

Paramètres de biodisponibilité	Fénofibrate (microenrobé) – comprimé à 160 mg – moyenne (CV en %)	Fénofibrate, micronisé - Capsule à 200 mg - moyenne (CV en %)	Rapport des moyennes	Limites de l'intervalle de confiance de 90 % (%)	
				Inférieures	Supérieures
SSC _T (mcg.h/mL)	138,7 (26) math.	152,0 (24) math.	0,91 math.	88	94 math.
	134,0 (27) géom.	147,8 (24) géom.	0,91 géom.	88	94 géom.
SSC _∞ (mcg.h/mL)	141,5 (27) math.	155,3 (25) math.	0,91 math.	88	95 math.
	136,5 (28) géom.	150,8 (25) géom.	0,91 géom.	88	94 géom.
C _{max} (mcg/mL)	7,98 (13) math.	8,9 (17) math.	0,89 math.	85	94 math.
	7,92 (13) géom.	8,8 (17) géom.	0,90 géom.	86	95 géom.
T _{max} (h)	3,9 (24) math.	4,4 (15) math.	0,88 math.		
t _{1/2} (h)	20,1 (21) math.	19,4 (21) math.	1,03 math.		

Ces données démontrent une équivalence biologique entre Sandoz Fenofibrate S et le

fénofibrate, formule micronisée. Au cours de l'étude de biodisponibilité, trois sujets ont rapporté une irritation gastro-intestinale après l'administration de Sandoz Fenofibrate S; aucune irritation n'a été rapportée après administration du fénofibrate, formule micronisée. Aucun lien de causalité entre ces événements et Sandoz Fenofibrate S n'a été établi.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez l'animal

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

Effet sur l'indice lithogène

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

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

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

Biopsies du foie chez l'humain

On a mené deux études spécifiques auprès de patients hyperlipidémiques pour évaluer le potentiel de toxicité hépatocellulaire du fénofibrate. L'examen des échantillons prélevés au cours de biopsies du foie effectuées chez 38 patients, dont 28 traités par le fénofibrate, formule 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 le 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.

Pharmacocinétique

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

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

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

L'acide fénofibrique est fortement lié à l'albumine plasmatique (> 99 %). Cette liaison n'est pas saturable. Dans une étude de biodisponibilité croisée, à répartition aléatoire et avec inversion de traitement, on a comparé une dose de 200 mg de fénofibrate, formule micronisée à une dose de 160 mg de fénofibrate, formule microenrobée chez 24 sujets volontaires masculins en santé. Chaque sujet a reçu une dose unique par voie orale de chaque formule avec un déjeuner standard. Les doses étaient administrées à une semaine d'intervalle.

TOXICOLOGIE

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

Toxicité aiguë

Les résultats obtenus chez les souris, les rats, les hamsters et les chiens indiquent une faible toxicité 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 ayant suivi soit un régime normal soit un régime riche en cholestérol ont été traités, pendant 7 jours, par gavage avec 0, 3, 10, 30, 100 et 300 mg/kg/jour de fénofibrate ou 20, 60, 200 et 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.

Au cours d'une étude non clinique de trois mois sur l'acide fénobrique (métabolite actif du fénofibrate) administré par voie orale à des rats, des effets toxiques sur les muscles squelettiques (particulièrement les muscles riches en myofibrilles de type 1, à contraction lente) ainsi qu'une dégénérescence cardiaque, une anémie et une perte pondérale ont été observés à la suite d'une exposition ≥ 50 fois supérieure à l'exposition associée à une toxicité osseuse et > 15 fois supérieure à l'exposition associée à une cardiomyotoxicité chez l'humain. Des ulcères et des exulcérations réversibles du tractus gastro-intestinal ont été observés chez des chiens traités pendant 3 mois à des doses atteignant environ 7 fois l'ASC clinique.

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

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

signe de prolifération de peroxyosomes pendant un traitement de 2 ans par le fénofibrate.

Études sur la carcinogénicité

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

Chez 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.

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

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

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

La carcinogénicité et la toxicité chronique du fénofibrate ont été plus amplement étudiées chez

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 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 de reproduction et de tératologie

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

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

Études de toxicité génétique

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

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

Aberrations chromosomiques : Une très légère augmentation, non significative, du nombre d'aberrations chromosomiques a été notée au cours d'un test in vitro à critères

d'efficacité multiples réalisé sur des cellules de lymphome murin.

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

L'absence de réparation de l'ADN par excision dans des cultures de cellules HeLa humaines exposées à diverses concentrations d'acide fénofibrique, avec ou sans S9, 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 étudié *in vivo* par des déterminations d'ADN chez des rongeurs recevant le médicament radiomarqué.

Bien que la formation de liens entre l'acide fénofibrique, l'acide clofibrique et des protéines ait été facilement observée, l'administration par voie orale d'acide clofibrique et d'acide fénofibrique marqués au ^{14}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 (^3H) a permis de comparer les effets de l'acide fénofibrique à ceux de l'acide clofibrique et du gemfibrozil sur la synthèse de l'ADN dans le tissu testiculaire de la souris. Toute réponse représente une modification de la synthèse de l'ADN dans les cellules testiculaires telles les cellules germinales, les cellules de Sertoli, les cellules de Leydig ou les cellules interstitielles en cours de synthèse programmée ou non.

L'acide fénofibrique et le gemfibrozil ont causé de légères augmentations au-delà des valeurs témoins de l'incorporation de la thymidine. Le clofibrate a entraîné une certaine inhibition de l'incorporation de la thymidine à l'ADN aux deux doses les plus faibles et une légère augmentation à la dose la plus forte. Aucun témoin positif n'a été utilisé, mais il est probable que des agents alkylants génotoxiques, par exemple, pourraient causer une diminution de l'incorporation en raison d'une inhibition de la synthèse de l'ADN. Une telle inhibition (ou ralentissement) du cycle cellulaire est bien connue avec ces agents.

L'augmentation de la synthèse de l'ADN observée dans les cellules de testicules de souris traitées par l'acide fénofibrique et le gemfibrozil est difficile à évaluer sans témoin positif ou données comparatives pour ce test récemment mis au point. Néanmoins, un tel effet peut être prévisible de la part de substances connues pour favoriser la prolifération de 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.

Au cours d'une étude *in vitro* de synthèse non programmée d'ADN (UDS) sur des hépatocytes primaires de rat, le gemfibrozil, l'acide clofibrique et l'acide fénofibrique ont montré une

réponse négative. Aucune des substances n'a produit de marquage du noyau significativement différent du témoin et aucune tendance liée à la dose n'a été observée.

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

RÉFÉRENCES

1. Avogaro P, Bittolo Bon G, Belussi F, Pontoglio E, Cassolato G. Variations in Lipids and Proteins of lipoproteins by Fenofibrate in some hyperlipoproteinaemic states. *Atherosclerosis* 1983; 47: 95-100.
2. Blane GF, Bogaievsky Y, Bonnefous F. Fenofibrate : influence on circulating lipids and side-effects in medium and long-term clinical use. Pharmacological control of hyperlipidaemia, ed. JR. Prous Science Publishers 1986; 187-216.
3. Blane GF. Comparative toxicity and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. *Am J Med* 1987; 83 (suppl 5B.): 26- 36.
4. Blane GF. Reviews of European clinical experience with fenofibrate. *Cardiology* 1989; 76 (suppl. 1): 1-13.
5. Blumke S, Schwartzkopff W, Lobeck H, Edmonson NA, Prentice DE, Blane GF. Influence of Fenofibrate on Cellular and Subcellular Liver Structure in Hyperlipidemic Patients. *Atherosclerosis* 1983; 46: 105-116.
6. Boissonnat P *et al.* The long-term effects of the lipid-lowering agent fenofibrate in hyperlipidemic heart transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58(2): 245 – 247.
7. Bridgman JF, Rosen SM, Thorp JM. Complications during clofibrate treatment of nephrotic-syndrome hyperlipoproteinaemia. *The Lancet* Septembre 1972: 506 – 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. *Gaz Méd France*, numéro spécial du 3^e Colloque international « 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 Méd.*, 1984,13: 417-419.
11. Desager JP, Harvengt C. Clinical pharmacokinetic study of procetofen, a new hypolipidemic drug, in volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1978; 16: 570-574.
12. Desager JP, Hulhoven R, Harvengt C. Uricosuric effect of fenofibrate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1980; 20 (10): 560-564.
13. Drouin P. Two-year Treatment with Procetofen (Fenofibrate) in Patients with Primary Type II Hyperlipoproteinemia. Effect on Lipoprotein Lipids and Biochemical Tolerance. *Clin Ter Cardiovasc* 1982; 2: 165-170.

14. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet*, 2001; 357 : 905-910.
15. Farnier M, Bonnefous F, Debbas N, Irvine A. Comparative Efficacy and Safety of Micronized Fenofibrate and Simvastatin in Patients With Primary Type IIa or IIb Hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 1994; 154: 441-449.
16. Fodor JG, Frohlich JJ, Genest JJ Jr, McPherson PR. Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia. Report of the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. *CMAJ*. 2000;162: 1441-1447.
17. Fromantin M, Gautier D, Quatre JM, Bon R. Efficacité et tolérance du fénofibrate au cours de traitements à long terme. *Thérapie* 1981; 36: 473-476.
18. Gariot P, Barrat TE, Mejean L, Pointel JP, Drouin P, Debry G. Fenofibrate and human liver. Lack of proliferation of peroxisomes. *Arch Toxicol* 1983; 53 (2): 151-163.
19. Guichard JP, Blouquin P, Qing Y. A new formulation of fenofibrate: suprabioavailable tablets. *Curr Med Res Opin*. 2000;16(2): 134-138.
20. Gurrieri J, Le Lous M, Renson FJ, Tourne C, Voegelin H, Majoie B, Wulfert E. Experimental study of a new potent hypolipidemic drug, isopropyl-[4'-]p-chlorobenzoyl-2-phenoxy-2-methyl]-propionate (LF178) *Arzneimittelforschung* 1976; 26 (5): 889-894.
21. Harvengt C, Heller F, Desager JP. Hypolipidemic and Hypouricemic Action of Fenofibrate in Various Types of Hyperlipoproteinemias. *Artery* 1980; 7 (1): 73-82.
22. Hunninghake DB. Treatment of hypertriglyceridemia with fenofibrate. *Practical Cardiology* 1989; 15 (2): 38-39.
23. Jacobson TA, Zimmerman FH. Fibrates in combination with statins in the management of dyslipidemia. *The Journal of Clinical Hypertension*. Janvier 2006;8(1): 35 – 41.
24. Kirchgassler KU, Schmitz H, Bach G. Effectiveness and tolerability of 12-week treatment with micronized fenofibrate 200mg in a drug-monitoring programme involving 9884 patients with dyslipidaemia. *Clin Drug Invest.*, 1998; 15: 197-204.
25. Knopp RH, Brown WV, Dujovne CA, Farquhar JW, Feldman EB, 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.
26. Knopp RH. Review of the effects of fenofibrate on lipoproteins, apoproteins and bile saturation: US studies. *Cardiology* 1989; 76 (suppl. 1) : 14-22 et 29-32.

27. Langer T, Levy R. Acute muscular syndrome associated with administration of clofibrate. *NEJM* Octobre 1968; 279(16): 856-858.
28. Lethonen A and Viikari J. Fenofibrate and Cholestyramine in type II hyperlipoproteinemia. *Artery* 1982; 10 (5): 353-367.
29. Podda M, Zuin M. Effects of fenofibrate on biliary lipids and bile acid pool size in patients type IV hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1985; 55: 135-142.
30. Rouffy J, Sauvanet JP, Chanu B, Bakir R, Goy-Loeper J, Saya C, Pinaroli F. Evaluation 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. *Nouv Presse Méd* 1980; 9 (49): 3747-3751.
31. Schneider AG, Ditschuneit HH, Stange EF, Ditschuneit H. Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in freshly isolated human mononuclear cells by fenofibrate. 41^e réunion du *European Atherosclerosis Group*, Stockholm, 2-3 juin 1984, publié par : L.A. CARLSON, A.G. OLSSON in : Treatment of hyperlipoproteinemia, Raven Press, New-York 1984: 181-184.
32. Seidehamel RJ. Fenofibrate in type IV and type V hyperlipoproteinemia. *Cardiology* 1989; 76 (suppl. 1): 23-32.
33. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002, 106: 3143-3421. (www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm)
34. Product Monograph - Lipidil Supra[®] (fenofibrate microcoated formulation), Film-Coated Tablets 160 mg; Distributed by Fournier Pharma Inc., Date of approval: January 13, 2017. Control No.:198973.

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

Sandoz Fenofibrate S[®]
comprimés de fénofibrate, formule microenrobée

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **Sandoz Fenofibrate S** et à chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout. Parlez de votre état médical et de votre traitement à votre professionnel de la santé et demandez- lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de Sandoz Fenofibrate S.

Pourquoi Sandoz Fenofibrate S est-il utilisé?

de Sandoz Fenofibrate S est utilisé chez les adultes, y compris les adultes atteints de diabète de type 2, pour abaisser les taux sanguins de cholestérol et de lipides. Sandoz Fenofibrate S doit être associé à des changements dans l'alimentation et le mode de vie.

Comment Sandoz Fenofibrate S agit-il?

Sandoz Fenofibrate S abaisse le taux de cholestérol en réduisant la quantité de mauvais cholestérol (LDL) et de substances grasses (triglycérides) dans le sang. Il augmente également la quantité de bon cholestérol (HDL) dans le sang.

Quels sont les ingrédients de Sandoz Fenofibrate S?

Ingrédient médicamenteux : fénofibrate.

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, hydroxypropylcellulose Type LF, hydroxypropylméthylcellulose 2910 E5, polyéthylèneglycol 8000 et dioxyde de titane.

Sandoz Fenofibrate S est offert sous la forme posologique suivante :

Comprimés pelliculés : 100 mg et 160 mg.

Ne prenez pas Sandoz Fenofibrate S si vous :

- êtes atteint d'un trouble grave du foie ou des reins;
- êtes atteint d'un trouble de la vésicule biliaire;
- souffrez d'une pancréatite (inflammation du pancréas causant une douleur abdominale);
- êtes allergique (hypersensible) au fénofibrate ou à des médicaments semblables, ou encore à l'un ou l'autre des ingrédients contenus dans Sandoz Fenofibrate S;
- êtes allergique (hypersensible) aux arachides, à l'huile d'arachide, à la lécithine de soja, au lactose ou à des produits connexes en raison du risque de réactions allergiques;
- êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir; si vous devenez enceinte durant le traitement par Sandoz Fenofibrate S, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé;
- allaitez ou prévoyez allaiter;
- manifestez une réaction photoallergique (sensibilité cutanée au soleil ou aux rayons ultraviolets) à un fibrate (classe de médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol, à laquelle appartiennent Sandoz Fenofibrate S et le gemfibrozil) ou au kétoprofène, un anti-

inflammatoire;

- prenez des statines (un autre type de médicament utilisé pour abaisser le taux de cholestérol) et êtes atteint ou présentez un risque de problèmes musculaires;
- avez moins de 18 ans.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre Sandoz Fenofibrate S, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous :

- êtes atteint d'un trouble du foie ou des reins;
- êtes atteint de troubles du pancréas;
- présentez des lithiases (calculs) biliaires;
- êtes atteint d'un trouble de la glande thyroïde;

Autres mises en garde que vous devez connaître :

Vous devez vous soumettre à des examens médicaux réguliers pendant votre traitement par Sandoz Fenofibrate S. Votre professionnel de la santé effectuera aussi des analyses sanguines régulières pour s'assurer que vous répondez bien au traitement par Sandoz Fenofibrate S et que vous ne présentez pas d'effets secondaires. Les effets secondaires peuvent comprendre de graves problèmes musculaires, qui peuvent entraîner des lésions rénales ou même la mort. Le risque de problèmes musculaires est plus élevé chez certains patients. Informez votre professionnel de la santé si :

- vous avez plus de 70 ans;
- vous êtes atteint de troubles des reins ou du foie;
- vous êtes atteint de troubles thyroïdiens;
- vous ou un membre de votre famille immédiate êtes atteints de problèmes musculaires qui sont courants dans la famille;
- vous buvez beaucoup d'alcool;
- vous avez une infection grave ou avez récemment subi une chirurgie ou un trauma;
- vous êtes déshydraté ou souffrez de vomissements, de diarrhée ou de sudation excessifs;
- vous prenez des médicaments appelés « statines » qui abaissent le taux de cholestérol, comme la simvastatine, l'atorvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine ou la fluvastatine;
- vous avez déjà eu des problèmes musculaires pendant un traitement par des fibrates, comme le fénofibrate, le bézafibrate ou le gemfibrozil.

Si vous éprouvez de la douleur, de la sensibilité ou une faiblesse musculaires pendant votre traitement par Sandoz Fenofibrate S, particulièrement si vous faites aussi de la fièvre, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez: médicaments; vitamines; minéraux; suppléments naturels; produits de médecine douce; etc.

Les médicaments qui suivent peuvent interagir avec Sandoz Fenofibrate S:

- Statines (autres médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol), comme l'atorvastatine, la pravastatine, la simvastatine, etc. Prendre une statine en même

temps que Sandoz Fenofibrate S peut augmenter le risque de problèmes musculaires graves;

- Ézétimibe (utilisé pour abaisser le taux de cholestérol);
- Médicaments éclaircissant le sang, comme la warfarine;
- Cyclosporine (médicament qui peut être pris après une transplantation d'organe);
- Cholestyramine ou médicaments similaires (utilisés pour abaisser le taux de cholestérol);
- Œstrogènes (hormones pouvant être contenues dans les pilules contraceptives ou les hormonothérapies de substitution);
- Certains médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme la rosiglitazone et la pioglitazone.

Comment prendre Sandoz Fenofibrate S:

- Sandoz Fenofibrate S doit être pris avec de la nourriture.
- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.
- Il ne faut pas les écraser ni les croquer.

Dose habituelle chez l'adulte :

- La posologie de Sandoz Fenofibrate S recommandée est d'un comprimé à 160 mg par jour.

Surdosage :

Si vous croyez avoir pris trop de Sandoz Fenofibrate S, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même si vous ne présentez pas de symptômes.

Dose oubliée :

- Si vous oubliez une dose, prenez la prochaine dose suivant votre horaire habituel. Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à Sandoz Fenofibrate S?

En prenant Sandoz Fenofibrate S, vous pourriez ressentir d'autres effets secondaires que ceux qui figurent sur cette liste. Si c'est le cas, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre :

- maux d'estomac, constipation, diarrhée, flatulences;
- nausées, vomissements;
- maux de tête;
- étourdissements;
- fatigue;
- difficulté à dormir;
- baisse du désir sexuel;
- éruptions cutanées, rougeurs et démangeaisons, sensibilité de la peau au soleil;
- perte de cheveux;
- perte de poids;

- douleurs articulaires.

Sandoz Fenofibrate S peut entraîner des résultats anormaux aux épreuves sanguines. Votre professionnel de la santé décidera du moment où faire des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Si l'effet est grave uniquement	Dans tous les cas	
PEU COURANT Réaction allergique : enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, susceptible d'entraîner une difficulté respiratoire.			✓
Caillot sanguin dans les poumons : douleur thoracique et essoufflement soudains			✓
Caillot sanguin dans les jambes : douleur, rougeur ou enflure aux jambes			✓
Inflammation du pancréas : douleur à l'estomac qui perdure et s'accroît lorsque vous vous couchez, nausées, vomissements			✓
RARE Problèmes musculaires graves : douleurs, crampes ou faiblesse musculaires, particulièrement si elles s'accompagnent de fièvre et d'une sensation générale de malaise			✓
Problèmes hépatiques (foie) : jaunissement de la peau et du blanc des yeux, urine foncée			✓

En cas de symptôme ou de malaise pénible non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'un malaise vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associé avec l'utilisation d'un produit de santé par :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/meffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

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

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

Pour en savoir davantage au sujet de Sandoz Fenofibrate S :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements pour les patients sur les médicaments. Ce document peut être obtenu en visitant le site Web de Santé Canada (<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/switchlocale.do?lang=fr&url=t.search.recherche>) ou le site Web du fabricant (www.sandoz.ca), ou en téléphonant au 1-800-361-3062.

Ce dépliant a été préparé par Sandoz Canada Inc., Boucherville, Québec, J4B 1E6.

Dernière révision : Le 31 octobre 2019