

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrFENOFIBRATE
Capsules de fénofibrate
Fénofibrate à 100 mg, formule non micronisée
Norme maison

Régulateur du métabolisme des lipides

APOTEX INC.
150 Signet Drive
Toronto (Ontario)
M9L 1T9

Date de préparation :
16 avril 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 245266

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr FÉNOFIBRATE
Capsules de fénofibrate
Fénofibrate à 100 mg, formule non micronisée
Norme maison

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Régulateur du métabolisme des lipides

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

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

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

Le mode d'action du fénofibrate n'a pas été établi de façon définitive. À ce jour, les études semblent indiquer que le fénofibrate :

- stimule l'élimination hépatique du cholestérol sous forme de sels biliaires;
- inhibe la biosynthèse des triglycérides et stimule le catabolisme des VLDL en augmentant l'activité de la lipase lipoprotéique;
- inhibe la biosynthèse du cholestérol en modulant l'activité de l'HMG-CoA réductase.

Métabolisme et excrétion

Après son administration par voie orale avec de la nourriture, le fénofibrate est rapidement hydrolysé en acide fénofibrique, son métabolite actif. Chez l'humain, le fénofibrate est excrété principalement par le rein. Sa demi-vie est d'environ 20 heures. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, on observe une prolongation prononcée de la demi-vie et une accumulation importante du médicament. Par conséquent, il pourrait être nécessaire de réduire la dose de fénofibrate selon le taux de clairance de la créatinine.

Distribution

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

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. La longue demi-vie du fénofibrate a permis de mettre au point une formule à prise unique quotidienne. La biodisponibilité de cette nouvelle formule du fénofibrate, dite micronisée, est environ 33 % plus élevée que celle de la formule non micronisée. Cela signifie qu'une capsule de 200 mg de fénofibrate (formule micronisée) permet d'obtenir un taux plasmatique équivalant à celui que procure une dose unique de trois capsules de 100 mg de fénofibrate (formule non micronisée). En comparaison avec la formule non micronisée du fénofibrate, les graisses alimentaires ont moins d'influence sur l'absorption digestive du fénofibrate micronisé.

Étude de biodisponibilité comparative

Une étude de biodisponibilité comparative croisée en deux phases, à répartition aléatoire et à dose unique (3 x 100 mg) portant sur les capsules NU-FENOFIBRATE de 100 mg (Nu-Pharm Inc.) et les capsules Lipidil® de 100 mg (Jouveinal Inc., Canada) a été menée chez 18 sujets adultes nourris (repas riche en gras et très calorique), de sexe masculin et en bonne santé. Les données de biodisponibilité comparative, fondées sur l'acide fénofibrique (métabolite actif), obtenues chez les 17 sujets ayant terminé l'étude sont présentées dans le tableau suivant.

RÉSUMÉ DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

| Acide fénofibrique (3 x 100 mg de fénofibrate) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %) | | | | |
|---|----------------------------------|-------------------------------------|---------------------------------------|--------------------------------|
| Paramètre | Substance à l'étude ¹ | Substance de référence ² | Rapport des moyennes géométriques (%) | Intervalle de confiance à 90 % |
| ASC _T (mcg•h/mL) | 158,20 169,12 (35,38) | 161,31 172,36 (36,50) | 98,1 | 92,2-104,3 |
| ASC _I (mcg•h/mL) | 165,33 177,53 (37,20) | 168,21 180,62 (38,48) | 98,3 | 92,5-104,5 |
| C _{max} (mcg/mL) | 10,91 11,53 (33,09) | 12,45 12,87 (25,35) | 87,6 | 78,3-98,0 |
| T _{max} ³ (h) | 6,00 (4,50-10,00) | 6,00 (4,50-16,00) | | |
| T _{1/2} ⁴ (h) | 14,34 (31,59) | 13,61 (32,10) | | |

¹ NU-FENOFIBRATE en capsules de 100 mg (Nu-Pharma Inc.), actuellement commercialisé sous le nom FENOFIBRATE en capsules (100 mg de fénofibrate, en formule non micronisée) par APOTEX INC.

² Lipidil® en capsules de 100 mg fabriqué par Jouveinal Inc (Québec) a été acheté au Canada.

³ Exprimé sous forme de médiane (intervalle) seulement.

⁴ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique seulement (CV %).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

FENOFIBRATE (fénofibrate, formule non micronisée) est indiqué comme traitement d'appoint à un régime alimentaire et à d'autres mesures thérapeutiques dans les cas suivants :

- 1) Traitement des patients présentant une hypercholestérolémie de type IIa ou une hyperlipidémie mixte de type IIb, selon la classification de Frederickson, pour réguler les taux de lipides (réduire les taux de triglycérides sériques et des taux de cholestérol LDL, et augmenter les taux de cholestérol HDL).
- 2) Traitement des patients adultes atteints d'une hypertriglycéridémie très élevée, une hyperlipidémie de type IV et 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 FENOFIBRATE 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.

Le traitement initial d'une hyperlipidémie devrait comporter une diète spécifique (au moins l'équivalent de la diète Étape 1 de l'*American Heart Association* [AHA]), une réduction du poids et un programme d'exercices physiques. Pour les patients diabétiques, un contrôle glycémique satisfaisant devrait être obtenu.

CONTRE-INDICATIONS

Le **fénofibrate** est contre-indiqué chez :

- les patients atteints d'insuffisance hépatique (y compris d'une cirrhose biliaire primitive et d'une anomalie persistante et inexpliquée de la fonction hépatique);
- les patients atteints d'une maladie préexistante de la vésicule biliaire (voir MISES EN GARDE);
- les patients atteints d'insuffisance rénale grave;
- les patients atteints de pancréatite chronique ou aiguë;
- les patients présentant une hypersensibilité au fénofibrate ou à d'autres médicaments de la classe des fibrates, ou à tout ingrédient de la préparation, y compris tout ingrédient non médicinal ou composant du contenant;
- les patientes enceintes ou qui allaitent;
- les patients présentant une réaction photoallergique ou phototoxique connue au cours d'un traitement par des fibrates ou le kétoprofène;
- les patients atteints d'hyperlipoprotéïnémie de type I;
- les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie et recevant un traitement par un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase (statine) (voir MISES EN GARDE);
- les patients de moins de 18 ans.

MISES EN GARDE

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

L'administration concomitante de fénofibrate et de statines doit être évitée 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 et de pravastatine (40 mg) à raison d'une fois par jour, pendant 10 jours a élevé la concentration maximale (C_{max}) moyenne et l'aire sous la courbe (ASC) moyenne de la pravastatine de 36 % (intervalle : d'une diminution de 69 % à une augmentation de 321 %) et de 28 % (intervalle : d'une diminution de 54 % à une augmentation de 128 %), respectivement. L'administration concomitante de fénofibrate et de pravastatine a aussi augmenté la C_{max} moyenne et l'ASC moyenne du principal métabolite, soit la 3-alpha-hydroxy-isopravastatine, de 55 % (intervalle : d'une diminution de 32 % à une augmentation de 314 %) et de 39 % (intervalle : 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.

Ce traitement d'association ne doit pas être administré 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 troubles 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'administration de fibrates utilisés seuls, y compris le fénofibrate, peut occasionnellement être associée à une myosite, à une myopathie ou à une rhabdomyolyse. Les patients traités par FENOFIBRATE 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 FENOFIBRATE doit être arrêté.

Fonction hépatique

Des tests de la fonction hépatique ont, à l'occasion, révélé des anomalies durant l'administration de fénofibrate, notamment une élévation des transaminases et une diminution ou, rarement, une augmentation de la phosphatase alcaline. Au cours de 5 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 par rapport 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 par rapport à 0 % des patients ayant reçu le placebo (0/211). Des mesures de suivi, réalisées 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 au départ, sont recommandées tous les 3 mois durant les 12 premiers mois et au moins une fois par an par la suite. Le traitement par FENOFIBRATE doit être interrompu si des anomalies persistent et/ou les taux d'AST et d'ALT deviennent plus de 3 fois plus élevés que la limite supérieure de la normale.

Lithiase biliaire

Le fénofibrate peut augmenter l'excrétion de cholestérol dans la bile et entraîner une lithiase biliaire. Des examens de la vésicule biliaire sont recommandés si l'on soupçonne une lithiase biliaire. Le traitement par FENOFIBRATE doit être interrompu en présence de calculs biliaires.

Changements hématologiques

De légères 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 taux se stabilisent lors d'une administration à long terme. On recommande d'obtenir périodiquement une numération globulaire durant les 12 premiers mois de traitement par le fénofibrate.

PRÉCAUTIONS

Traitement initial

Avant d'instaurer un traitement par FENOFIBRATE, il faut réaliser des analyses de laboratoire pour s'assurer que les taux lipidiques sont constamment anormaux. On doit tenter de contrôler 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 l'instauration d'un traitement par le fénofibrate. Chez les patients exposés à un risque élevé, une attention particulière doit être accordée au contrôle d'autres facteurs de risque tels que le tabagisme, l'emploi de préparations contenant des œstrogènes et l'hypertension mal maîtrisée.

Traitement à long terme

Puisque l'administration de fénofibrate à long terme est recommandée, les risques et les bienfaits potentiels du traitement doivent être évalués avec soin. Avant d'entreprendre le traitement, il faut réaliser des analyses de laboratoire appropriées pour s'assurer que les patients ont un taux sérique élevé de cholestérol et/ou de triglycérides ou un faible taux de cholestérol HDL. La réponse au traitement doit être surveillée par une détermination des valeurs lipidiques sériques (p. ex. cholestérol total, cholestérol LDL, triglycérides). Si une réponse lipidique sérique importante n'est pas obtenue en 3 mois, le traitement par FENOFIBRATE doit être arrêté.

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 phosphokinase (CPK).

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 CPK doit être déterminé chez ces patients, et le traitement par le fénofibrate doit être interrompu si on observe une élévation marquée du taux de CPK (5 fois la limite supérieure de la normale), ou si une myopathie est diagnostiquée.

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

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

Études sur la reproduction

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

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 (DMRH), et chez les lapines lorsqu'il a été

administré à des doses 9 fois plus élevées que la DMRH (exprimée en mg/m² de surface). Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée chez les femmes enceintes. Le fénofibrate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir CONTRE-INDICATIONS).

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

Cancérogénicité

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

Maladie hépatobiliaire

L'utilisation de FENOFIBRATE n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique (y compris d'une cirrhose biliaire primitive et d'une anomalie persistante et inexpliquée de la fonction hépatique; voir CONTRE-INDICATIONS).

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

Fonction rénale

FENOFIBRATE ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, notamment chez les patients dialysés (voir CONTRE-INDICATIONS). Chez les patients atteints d'hypoalbuminémie (p. ex. en cas de syndrome néphrotique), et chez ceux qui présentent une insuffisance rénale, la dose de fibrate doit être réduite et la fonction rénale doit être surveillée périodiquement (voir PRÉCAUTIONS, Muscle squelettique et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Le traitement doit être interrompu en cas d'élévation du taux de créatinine > 50 % de la limite supérieure de la normale. Il est recommandé de mesurer le taux de créatinine durant les trois premiers mois suivant l'instauration du traitement.

Pancréatite

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

les voies biliaires entraînant une obstruction du canal cholédoque. On a signalé des cas de pancréatite aiguë chez des patients atteints d'hypertriglycéridémie grave.

Personnes âgées

Le fénofibrate est excrété par les reins. Par conséquent, les patients âgés présentant une insuffisance rénale peuvent être exposés à un risque plus élevé d'effets indésirables avec FENOFIBRATE. Puisque les patients âgés sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, la posologie doit être déterminée avec prudence (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité du fénofibrate n'ont pas été établies chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. Aucune donnée n'est disponible chez cette population. Par conséquent, FENOFIBRATE ne doit pas être utilisé chez les enfants de moins de 18 ans.

Interactions médicamenteuses

Généralités

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

Statines

Aucune étude sur l'interaction médicamenteuse entre 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 MISES EN GARDE).

Pravastatine

L'administration concomitante de fénofibrate et de pravastatine à raison de 40 mg une fois par jour, pendant 10 jours, chez 23 adultes en bonne santé, a élevé la C_{max} moyenne et l'ASC moyenne de la pravastatine de 36 % (intervalle : d'une diminution de 69 % à une augmentation de 321 %) et de 28 % (intervalle : d'une diminution de 54 % à une augmentation de 128 %), respectivement. L'administration concomitante de fénofibrate et de pravastatine a aussi augmenté la C_{max} moyenne et l'ASC moyenne du principal métabolite, soit la 3-alpha-hydroxy-pravastatine, de 55 % (intervalle : d'une diminution de 32 % à une augmentation de 314 %) et de 39 % (intervalle : d'une diminution de 24 % à une augmentation de 261 %), respectivement.

Atorvastatine

L'administration concomitante de fénofibrate et d'atorvastatine (20 mg) une fois par jour pendant 10 jours a entraîné une diminution de 14 % de l'ASC moyenne de l'atorvastatine

(intervalle : d'une diminution de 67 % à une augmentation de 44 %) chez 22 hommes en bonne santé. Aucun changement (0 %) n'a été observé pour la C_{max} moyenne de l'atorvastatine (intervalle : d'une diminution de 60 % à une augmentation de 136 %). Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée pour l'ASC moyenne de l'acide fénofibrique (diminution de 2,3 %; intervalle : d'une diminution de 39 % à une augmentation de 40 %) ou dans la C_{max} moyenne (diminution de 3,8 %; intervalle : d'une diminution de 29 % à une augmentation de 42 %), lorsque le fénofibrate a été administré en concomitance avec des doses multiples d'atorvastatine.

Simvastatine

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

Rosuvastatine

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

Ézétimibe

L'innocuité et l'efficacité de l'ézétimibe administré conjointement à un fibrate n'ont pas été établies. Par conséquent, leur administration concomitante n'est pas recommandée tant qu'une utilisation chez des patients n'aura pas fait l'objet d'études.

Anticoagulants oraux

Il faut user de prudence quand des anticoagulants oraux sont administrés en concomitance avec FENOFIBRATE (fénofibrate, formule non micronisée). 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 de mesurer fréquemment le temps de prothrombine jusqu'à ce que celui-ci se soit stabilisé de façon définitive.

Statines et cyclosporine

Des cas graves de myosite ou de rhabdomyolyse sont survenus lors de l'administration concomitante de fibrates et de statines ou de fibrates et de cyclosporine. Les risques et les bienfaits d'un traitement concomitant par FENOFIBRATE et ces médicaments doivent donc être évalués avec soin.

Des cas graves d'atteinte de la fonction rénale réversible ont été signalés durant l'administration concomitante de fénofibrate et de cyclosporine. La fonction rénale de ces patients doit donc faire

l'objet d'une surveillance étroite et le traitement par FENOFIBRATE doit être arrêté en cas de modification importante des paramètres biologiques.

Chélateurs des acides biliaires

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

Œstrogènes

Les œstrogènes pouvant entraîner une élévation des taux lipidiques, la prescription FENOFIBRATE chez des patientes qui prennent des œstrogènes ou des contraceptifs contenant des œstrogènes doit être envisagée sur le plan clinique et individuellement.

Rosiglitazone

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

EFFETS INDÉSIRABLES

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

La présence d'événements indésirables a entraîné l'arrêt du traitement chez 5,5 % des patients (26/477) traités par le fénofibrate, les symptômes les plus courants étant 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 événements indésirables les plus fréquemment signalés étaient les suivants : effets gastro-intestinaux (épigastralgie, flatulences, douleur abdominale, nausées, diarrhée, constipation), effets dermatologiques (érythème, prurit, urticaire), effets musculosquelettiques (faiblesse et douleurs musculaires, arthralgie), effets sur le système nerveux central (maux de tête, étourdissements, insomnie), effets divers (baisse de la libido, chute des cheveux, perte pondérale).

Les événements 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 événements indésirables

| | Fénofibrate N = 477 | Placebo N = 386 |
|---|--------------------------------|----------------------------|
| Organisme entier | 68 (14,3 %) | 51 (13,2 %) |
| Douleurs abdominales | 12 (2,5 %) | 8 (2,1 %) |
| Asthénie | 14 (2,9 %) | 7 (1,8 %) |
| Maux de tête | 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 %) |
| Flatulences | 10 (2,1 %) | 10 (2,6 %) |
| Système endocrinien | 1 (0,2 %) | 1 (0,3 %) |
| Systèmes hématopoïétique et lymphatique | 3 (0,6 %) | 1 (0,3 %) |
| Troubles du métabolisme et de la 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 CPK | 1 (0,2 %) | 5 (1,3 %) |
| Élévation de la créatinine | 8 (1,7 %) | 1 (0,3 %) |
| Système musculosquelettique | 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 | 24 (5,0 %) | 12 (3,1 %) |
| Éruption cutanée | 11 (2,3 %) | 3 (0,8 %) |
| Prurit | 10 (2,1 %) | 3 (0,8 %) |
| Organes des sens | 14 (2,9 %) | 10 (2,6 %) |
| Appareil génito-urinaire | 14 (2,9 %) | 9 (2,3 %) |

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

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, appareil ou organe | Fénofibrate (N = 207) | | Placebo (N = 211) | |
|--|--------------------------|--------------|-----------------------|--------------|
| | EI | Patients | EI | Patients |
| N ^{bre} total des patients présentant au moins 1 EI | Total des EI 1 710 | 201 (97 %) | Total des EI 1 759 | 202 (95,7 %) |
| Organisme entier | 371 (21,7 %) | 136 (65,7 %) | 362 (20,6 %) | 146 (69,2 %) |
| Appareil cardiovasculaire | 183 (10,7 %) | 84 (40,6 %) | 220 (12,5 %) | 96 (45,5 %) |
| Appareil digestif | 196 (11,5 %) | 86 (41,6 %) | 194 (11,0 %) | 87 (41,2 %) |
| Système endocrinien | 11 (0,6 %) | 10 (4,8 %) | 19 (1,1 %) | 11 (5,2 %) |
| Systèmes 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 %) |
| Système musculosquelettique | 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 %) |
| Appareil 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 des sens | 73 (4,3 %) | 44 (21,3 %) | 90 (5,1 %) | 50 (23,7 %) |
| Appareil génito-urinaire | 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 événements indésirables survenus chez 375 patients recevant du fénofibrate, formule microenrobée. Le tableau 3 énumère les événements 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 événements indésirables peut-être ou probablement liés au fénofibrate

| Études multicentriques canadiennes et allemandes (12 semaines de traitement) | |
|---|---|
| Événements indésirables | Fénofibrate microenrobée (n = 375) |
| Appareil digestif | |
| Troubles gastro-intestinaux | 4 (1,1 %) |
| Nausées | 3 (0,8 %) |
| Flatulences | 2 (0,5 %) |
| Diarrhée | 2 (0,5 %) |
| Résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique | 2 (0,5 %) |
| Dyspepsie | 2 (0,5 %) |
| Gastrite | 2 (0,5 %) |
| Constipation | 2 (0,5 %) |
| Organisme entier | |
| Douleur abdominale | 4 (1,1 %) |
| Céphalées | 2 (0,5 %) |
| Asthénie | 2 (0,5 %) |
| Résultats anormaux des épreuves de laboratoire | 2 (0,5 %) |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | |
| 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) | 1 (0,3 %) |
| Système nerveux | |
| Étourdissements | 2 (0,5 %) |
| Diminution de la libido ² (0,5 %) | 2 (0,5 %) |

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

Parmi les autres événements indésirables, on compte le signalement fréquent de vomissements, et des cas, peu fréquents, de pancréatite et de thrombo-embolie veineuse (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde). On a également signalé de rares cas d'alopécie, d'asthénie sexuelle, de myosite et de crampes musculaires et, dans de très rares cas, une rhabdomyolyse et des pneumopathies interstitielles. Des épisodes d'hépatite ont été signalés. Lorsque des symptômes évocateurs d'une hépatite (p. ex. 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).

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).

Postcommercialisation :

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

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

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

Épreuves de laboratoire :

Au cours de la plupart des études, des augmentations sporadiques et transitoires des taux d'aminotransférases ont été associées à l'utilisation du fénofibrate. La fréquence signalée 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 détermination de la dose, l'incidence de l'élévation des transaminases ($> 3 \times \text{LSN}$) 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). En général, ces valeurs reviennent à la normale sans interruption du traitement (voir PRÉCAUTIONS). Une diminution du taux de phosphatase alcaline a aussi été observée.

De faibles diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de leucocytes ont été observées chez certains patients après l'instauration du traitement par le fénofibrate, mais ces observations n'étaient pas significatives sur le plan clinique. Toutefois, ces valeurs se stabilisent lors d'une administration à long terme. 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, en particulier au cours des traitements à long terme par le fénofibrate, ces hausses restant toutefois dans les limites des valeurs normales.

Le fénofibrate peut aussi provoquer une élévation de la CK et des modifications des paramètres hématologiques, ces effets disparaissant généralement à l'arrêt du traitement (voir PRÉCAUTIONS). Dans les études cliniques menées au Canada et en Allemagne, on a signalé des élévations du taux de CK dépassant cinq fois la limite supérieure de la normale chez environ 0,3 % (2/375) des patients traités par le fénofibrate, formule microenrobée.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN 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 (l'acide fénofibrique) se lie fortement aux protéines plasmatiques.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Les patients doivent suivre un régime hypocholestérolémiant standard (équivalent au moins au régime alimentaire TLC de l'ATP III [Adult Treatment Panel III]) avant d'être traités par FENOFIBRATE (fénofibrate, formule non micronisée), et continuer à le suivre pendant le traitement par ce médicament. Un programme de surveillance du poids et d'activité physique doit être mis sur pied si le médecin le juge approprié.

Avant de prescrire FENOFIBRATE, 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 sériques n'est obtenue, il faut cesser l'administration de FENOFIBRATE.

La dose recommandée de FENOFIBRATE est de 300 mg par jour répartis en trois doses (trois capsules de 100 mg) prises avec les repas. La dose quotidienne maximale totale recommandée est de 400 mg.

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale (clairance de la créatinine entre 20 et 85 mL/min chez les femmes et entre 20 et 95 mL/min chez les hommes), il faut instaurer le traitement par FENOFIBRATE à la dose de 100 mg par jour, puis augmenter progressivement la dose après avoir évalué la tolérance et les effets du médicament sur les paramètres lipidiques. On ne doit pas administrer de fénofibrate, peu importe la formule, lorsque la clairance de la créatinine est en deçà de 20 mL/min.

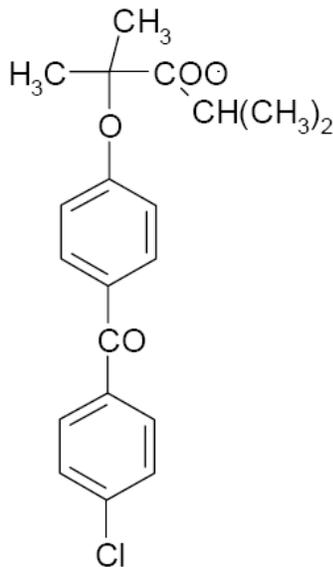
FENOFIBRATE d'Apotex Inc. est seulement offert en capsules de 100 mg (préparation non micronisée).

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

SUBSTANCE PHARMACEUTIQUE

- Nom propre :** Fénofibrate
- Nom chimique :**
- 1) Isopropyl 2-[p-(p-chlorobenzoyl)phénoxy]-2-propionate de méthyle.
 - 2) 2-(4-(4-chlorobenzoyl) phénoxy)-2-méthyle-acide propanoïque 1-ester méthyléthylique

Formule développée :



- Formule moléculaire :** C₂₀H₂₁O₄Cl
- Masse moléculaire :** 360,84 g/mol

Description :

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

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

FENOFIBRATE (fénofibrate, formule non micronisée) à 100 mg : Chaque capsule n° 2 de gélatine dure blanche, opaque portant l'inscription « 100 » contient 100 mg de fénofibrate. Offert en bouteilles de 100 capsules.

Chaque capsule FENOFIBRATE (fénofibrate, formule non micronisée) contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, amidon (maïs), monohydrate de lactose desséché par pulvérisation et talc.

L'enveloppe de la capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de titane, gélatine.

L'encre comestible noire sur l'enveloppe de la capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : vernis pharmaceutique, oxyde de fer noir, éther monoéthylique d'éthylèneglycol, alcool ASD-3A, lécithine, diméthyl polysiloxane.

STABILITÉ ET RECOMMANDATIONS DE CONSERVATION

Conserver à une température ambiante contrôlée (15 °C à 25 °C). Éviter l'humidité excessive.

RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Les médecins et les pharmaciens peuvent obtenir la monographie de produit complète sur demande.

FENOFIBRATE abaisse le taux de cholestérol sanguin, particulièrement celui du cholestérol lié aux lipoprotéines de faible ou de très faible densité (LDL et VLDL). FENOFIBRATE réduit aussi les taux élevés de triglycérides associés à l'hypercholestérolémie. Le traitement par FENOFIBRATE réduit aussi le taux d'acide urique. Le mode d'action du fénofibrate n'est pas bien établi.

FENOFIBRATE ne peut être obtenu que sur ordonnance. Ce médicament doit être utilisé uniquement comme traitement d'appoint à un régime alimentaire recommandé et surveillé par votre médecin, pour le traitement à long terme des taux élevés de lipides dans le sang. La prescription de ce médicament ne dispense aucunement de l'observance du régime alimentaire. De plus, selon le cas, le médecin peut recommander la pratique d'une activité physique, une réduction de poids ou d'autres mesures.

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

NE PRENEZ PAS FENOFIBRATE SI :

- vous souffrez d'un trouble hépatique ou rénal;
- vous avez des problèmes de vésicule biliaire;
- vous souffrez d'une pancréatite (inflammation du pancréas causant une douleur abdominale);
- vous êtes allergique au fénofibrate ou à un médicament semblable, ou encore à l'un ou l'autre des ingrédients contenus dans les capsules FENOFIBRATE (voir

QUE CONTIENT FENOFIBRATE?);

- vous êtes enceinte, vous croyez être enceinte ou vous planifiez une grossesse; dans le cas d'une grossesse survenant en cours de traitement, vous devez en informer votre médecin et cesser de prendre FENOFIBRATE;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter votre bébé;
- vous 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 FENOFIBRATE et le gemfibrozol) 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.

AVANT D'ENTREPRENDRE UN TRAITEMENT PAR CE MÉDICAMENT :

Votre médecin doit savoir si :

- vous avez eu une réaction allergique à FENOFIBRATE (ou si vous le tolérez mal), à l'un de ses ingrédients (voir QUE CONTIENT FENOFIBRATE?) ou à un autre traitement contre la dyslipidémie;
- vous êtes atteint d'un trouble du foie ou des reins;
- vous faites une inflammation du foie (hépatite) – les signes comprennent un jaunissement de la peau et du blanc des yeux (jaunisse) et l'augmentation du taux d'enzymes hépatiques (démonstré par les épreuves sanguines);
- vous souffrez de troubles du pancréas;
- vous avez des problèmes de vésicule biliaire ou de lithiases (calculs) biliaires;
- votre glande thyroïde n'est pas suffisamment active (hypothyroïdie);
- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, ou vous allaitez ou envisagez d'allaiter;
- vous prenez d'autres médicaments, sur ordonnance ou non, en particulier :
 - une statine (classe de médicaments comprenant notamment l'atorvastatine, la pravastatine, la simvastatine, etc. employés pour abaisser le taux de cholestérol). La prise concomitante d'une statine et de FENOFIBRATE peut accroître le risque de troubles musculaires;
 - de l'ézétimibe (un autre type d'hypocholestérolémiant);
 - un anticoagulant par voie orale (médicament visant à éclaircir le sang, 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 type d'hypocholestérolémiant);
 - des œstrogènes (hormones susceptibles d'être présentes dans les contraceptifs oraux ou une hormonothérapie de substitution);
 - une classe particulière de médicaments pour le traitement du diabète (comme la rosiglitazone ou la pioglitazone).

Le médecin vous demandera de vous soumettre à un suivi médical régulier ainsi qu'aux

épreuves de laboratoire qui s'imposent. Il est important que vous respectiez les dates prévues pour ces épreuves : nous vous recommandons fortement respecter tous ces rendez-vous afin que toute anomalie pouvant survenir soit rapidement décelée. Ces problèmes pourraient inclure une inflammation ou une dégradation des muscles, pouvant entraîner des lésions aux reins, voire la mort. Le risque de dégradation musculaire est plus élevé chez certains patients. Avisez votre médecin si :

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

UTILISATION APPROPRIÉE DU MÉDICAMENT :

- Prenez FENOFIBRATE avec les repas, tels que vous les a prescrits votre médecin.
- Il est très important de suivre cette directive, car le fénofibrate est moins bien absorbé et donc moins efficace lorsqu'il est pris sans nourriture.
- La dose recommandée de FENOFIBRATE (fénofibrate) est de 300 mg par jour répartis en trois doses (trois capsules de 100 mg).
- Ne changez jamais la dose de votre médicament sans l'autorisation de votre médecin.
- L'administration de FENOFIBRATE aux enfants n'est pas recommandée.
- L'innocuité liée à l'administration de fénofibrate en association avec une statine n'a pas fait l'objet d'études approfondies chez des patients. Par conséquent, la prise du fénofibrate en association avec une statine doit être évitée à moins d'avis contraire de la part de votre médecin.
- Informez votre médecin de tout problème de santé survenu au cours du traitement par FENOFIBRATE. Si vous devez recevoir un autre traitement médical pendant la prise de FENOFIBRATE, informez votre médecin que vous prenez FENOFIBRATE.
- Si vous oubliez une dose, prenez la prochaine dose en suivant votre horaire habituel. Ne prenez pas une double dose pour compenser une dose oubliée.

SURDOSAGE :

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité de FENOFIBRATE, 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.

EFFETS SECONDAIRES :

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

Informez votre médecin de tout malaise ressenti au cours du traitement par FENOFIBRATE.

Parmi les effets secondaires les plus fréquents figurent les douleurs abdominales, la constipation, la diarrhée, les flatulences, les nausées, les vomissements, les maux de tête, les étourdissements, les réactions cutanées, la fatigue et une augmentation des taux d'enzymes hépatiques dans le sang.

Veillez noter toutefois que cette liste n'est pas exhaustive. Si vous présentez d'autres symptômes inattendus lors de la prise de FENOFIBRATE, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

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

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

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

Déclaration des effets secondaires soupçonnés

Vous pouvez déclarer tout effet secondaire soupçonné d'être associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada :

- en consultant la page Web consacrée à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par la poste ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

QUE CONTIENT FENOFIBRATE?

Chaque capsule FENOFIBRATE (fénofibrate) contient les ingrédients non médicinaux suivants : acide stéarique, amidon (maïs), monohydrate de lactose desséché par pulvérisation, talc.

L'enveloppe de la capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : dioxyde de titane, gélatine. L'encre noire comestible sur l'enveloppe de la capsule contient les ingrédients non médicinaux suivants : vernis pharmaceutique, oxyde de fer noir, éther monoéthylique d'éthylèneglycol, alcool ASD-3A, lécithine, diméthyl polysiloxane.

CE MÉDICAMENT VOUS EST PRESCRIT POUR LE TRAITEMENT D'UN PROBLÈME DE SANTÉ PARTICULIER ET POUR VOTRE USAGE PERSONNEL. NE LE DONNEZ PAS À D'AUTRES PERSONNES.

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

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

Dernière révision : 16 avril 2021

PHARMACOLOGIE

Pharmacologie animale

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

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

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

PHARMACOCINÉTIQUE ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Pharmacocinétique

Le fénofibrate est imparfaitement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal chez le rat, le chien et l'humain. L'absorption augmente lorsque le composé est administré avec des aliments riches en graisses.

Chez l'humain, après 5 jours d'administration d'une dose de 300 mg par jour de fénofibrate non micronisé, les concentrations plasmatiques moyennes de fénofibrate, à l'état d'équilibre, sont de l'ordre de 10 à 15 mcg/mL.

Le fénofibrate est métabolisé par hydrolyse sous sa forme active, l'acide fénofibrique. Chez l'humain, l'acide fénofibrique est éliminé sous forme conjuguée à l'acide glucuronique. La glucuronoconjugaison est très faible chez le rat et pratiquement inexistante chez le chien. Chez ces deux espèces, la voie métabolique principale est représentée par la réduction du carbonyle. L'excrétion chez le rat est principalement biliaire. Chez l'humain, dans les 7 jours suivant l'administration par voie orale de fénofibrate avec de la nourriture, environ 60 % du produit est excrété dans les urines et 25 % dans les selles.

La demi-vie d'élimination est d'environ 7 à 8 heures chez le rat et 24 heures chez le chien. 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 l'administration de doses multiples. Très peu de modifications des paramètres pharmacocinétiques ont été observées chez les sujets âgés. Cependant, chez les

patients présentant une insuffisance rénale grave, on observe une accumulation significative de l'acide fénofibrique avec une augmentation de sa demi-vie d'élimination.

Aucune différence pharmacocinétique ou métabolique n'est attribuable au sexe et ce, dans toutes les espèces observées.

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

Quatre études pharmacocinétiques spécifiques ont été réalisées avec les capsules de 200 mg de fénofibrate (formule micronisée) et une avec les capsules de 67 mg de fénofibrate (formule micronisée).

Dans une première étude à dose unique menée chez 18 volontaires en bonne santé (9 H, 9 F), on a démontré qu'une seule capsule de 200 mg de fénofibrate (formule micronisée) était bioéquivalente à une capsule contenant 300 mg de fénofibrate (formule originale non micronisée). Dans cette étude croisée et équilibrée, les deux préparations ont été administrées immédiatement après un repas riche en graisses. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant :

| | ASC (mg.L⁻¹.h) | C_{max} (mg.L⁻¹) | T_{max} (h) | t_{1/2} (h) |
|---|----------------------------------|--|----------------------------|----------------------------|
| Fénofibrate (formule micronisée) (capsule de 200 mg) | 176,7 | 11,0 | 5,9 | 15,4 |
| Fénofibrate à 300 mg (formule non micronisée) | 171,3 | 10,7 | 5,6 | 17,9 |
| Intervalle de confiance à 95 % (Westlake) | 14,1 % | 15 % | | |

Dans une deuxième étude à dose unique menée chez 18 volontaires en bonne santé de sexe masculin, une capsule de 200 mg de fénofibrate (formule micronisée) était bioéquivalente à trois capsules de 100 mg de fénofibrate (formule non micronisée) prises simultanément.

Les deux préparations ont été administrées immédiatement après un repas riche en graisses dans une étude croisée et équilibrée. Les principaux résultats sont présentés dans le tableau suivant :

| | ASC (mg.L⁻¹.h) | C_{max} (mg.L⁻¹) | T_{max} (h) | t_{1/2} (h) |
|---|----------------------------------|--|----------------------------|----------------------------|
| Fénofibrate (formule micronisée) (capsule de 200 mg) | 178,2 | 8,9 | 6 | 22,9 |
| Fénofibrate (formule non micronisée (3 capsules de 100 mg) | 180,0 | 10,2 | 6 | 22,0 |
| Intervalle de confiance à 95 % (Westlake) | 12,9 % | 31,4 % | | 12,4 % |

Dans une troisième étude croisée, 18 volontaires en bonne santé (8 F, 10 H) ont reçu, pendant 10 jours, une dose quotidienne constituée soit d'une capsule de 200 mg de fénofibrate (formule micronisée), soit de trois capsules de 100 mg de fénofibrate (formule non micronisée), et ce, au cours d'un repas à faible teneur en calories et en graisses.

La comparaison des paramètres pharmacocinétiques obtenus avec les deux préparations à l'état d'équilibre (jour 10) démontre que la quantité de fénofibrate absorbée est légèrement plus élevée lors de l'administration d'une capsule de 200 mg de fénofibrate (formule micronisée) que lors de l'administration de trois capsules de 100 mg de fénofibrate (formule non micronisée). En outre, la meilleure absorption du fénofibrate en formule micronisée conduit à une plus grande homogénéité des concentrations plasmatiques d'acide fénofibrique. Cette variabilité interindividuelle plus basse observée avec le fénofibrate en formule micronisée est illustrée par la baisse des coefficients de variation de l' ASC_{0-24} , de la C_{max} ainsi que de la C_{min} obtenus au dixième jour. Les valeurs moyennes obtenues au dixième jour et leurs coefficients de variation (CV %) sont présentés dans le tableau suivant :

| | ASC_{0-24} (mg.L ⁻¹ .h) | C_{max} (mg.L ⁻¹) | C_{min} (mg.L ⁻¹) | T_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) |
|--|---|------------------------------------|------------------------------------|---------------|----------------|
| Fénofibrate (formule micronisée) (capsule de 200 mg) | 154,1 (19 %) | 10,8 (23 %) | 3,9 (24 %) | 4,6 (20 %) | 26,1 (50 %) |
| Fénofibrate (formule non micronisée) (3 capsules de 100 mg) | 119,4 (45 %) | 8,6 (46 %) | 3,2 (54 %) | 5,6 (34 %) | 23,5 (40 %) |

Dans une quatrième étude croisée, 5 volontaires adultes en bonne santé de sexe masculin ont reçu, pendant 10 jours, soit une capsule de 200 mg de fénofibrate (formule micronisée), soit trois capsules de 100 mg de fénofibrate (formule non micronisée) une fois par jour au cours d'un super standard contenant 40 % de lipides.

La comparaison des paramètres pharmacocinétiques obtenus avec les deux préparations à l'état d'équilibre (jour 10) montre que la quantité de fénofibrate absorbée est légèrement supérieure avec trois capsules de 100 mg de fénofibrate (formule non micronisée) qu'avec une capsule de 200 mg de fénofibrate (formule non micronisée). Les valeurs moyennes des paramètres pharmacocinétiques mesurés au dixième jour et leurs coefficients de variation (CV %) sont présentés dans le tableau suivant :

| | ASC_{0-24} (mg.L ⁻¹ .h) | C_{max} (mg.L ⁻¹) | T_{max} (h) | $t_{1/2}$ (h) |
|--|--------------------------------------|---------------------------------|---------------|----------------|
| Fénofibrate (formule micronisée) (capsule de 200 mg) | 335,5 (34 %) | 20,1 (25 %) | 9,2 (4 %) | 15,1 (59 %) |
| Fénofibrate (formule non micronisée) (3 capsules de 100 mg) | 409,0 (31 %) | 25,5 (23 %) | 7,0 (36 %) | 15,3 (34 %) |

La discordance apparente des résultats de ces deux études à doses multiples peut s'expliquer par la différence du contenu en graisses des repas utilisés dans ces études et par la différence de taille des particules de fénofibrate entre les deux préparations.

En effet, les particules de fénofibrate de plus grande taille, contenues dans la formule non micronisée, sont assez difficilement absorbées au cours d'un repas pauvre en graisses tandis que les particules plus petites de la formule micronisée sont déjà bien absorbées.

En présence d'une quantité plus importante de graisses et d'aliments, le fénofibrate se dissout plus facilement, ce qui semble influencer davantage sur l'absorption du fénofibrate en formule non micronisée que sur celle du fénofibrate en formule micronisée.

Une étude pharmacocinétique spécifique a été réalisée avec les capsules de 67 mg de fénofibrate (formule micronisée) : 24 volontaires en bonne santé de sexe masculin ont pris part à cette étude croisée en deux phases, ouverte et à répartition aléatoire. Chaque volontaire a reçu une dose unique par voie orale de chaque formule avec un déjeuner standard. Les doses étaient administrées à une semaine d'intervalle.

Les valeurs obtenues pour les deux préparations étaient les suivantes :

| | C_{\max} (mg.L ⁻¹) | T_{\max} (h) | ASC (mg.L ⁻¹) | $t_{1/2}$ (h) | TRM (h) |
|--|----------------------------------|----------------|---------------------------|---------------|---------|
| Fénofibrate (formule micronisée) (capsules de 67 mg) | | | | | |
| Moyenne | 3,7 | 4,0* | 62,1 | 19,7 | 25,2 |
| É-T | 0,5 | (2,0-7,0) | 19,0 | 6,1 | 6,0 |
| Fénofibrate (formule non micronisée) (3 capsules de 100 mg) | | | | | |
| Moyenne | 4,0 | 4,0* | 59,6 | 19,0 | 26,5 |
| É-T | 0,9 | (2,0-6,0) | 21,8 | 5,8 | 6,3 |

* : médiane (intervalle); É-T : écart-type; TRM : temps de rétention moyen.

En bref, dans les conditions où se sont déroulées ces études, les données démontrent une équivalence biologique entre les deux formules de fénofibrate (micronisée et non micronisée).

Pharmacologie clinique

Action sur les paramètres lipidiques :

L'administration par voie orale de 300 mg de fénofibrate par jour pendant une semaine a permis de réduire de façon significative les taux de cholestérol plasmatique et de triglycérides de sujets normolipidémiques. En revanche, aucune modification du niveau du cholestérol HDL n'a été observée.

Une étude à double insu a permis de comparer les effets sur les lipoprotéines plasmatiques et la composition en lipides de la bile d'une administration de fénofibrate (300 mg/jour), de clofibrate (1 500 mg/jour) ou de placebo chez 12 sujets normolipidémiques. Chaque traitement a duré deux

semaines. Le fénofibrate a abaissé le cholestérol plasmatique de 17 %, les triglycérides, de 9 % et le cholestérol LDL de 16 %.

Le fénofibrate à la dose de 400 mg par jour a été administré pendant un mois à 18 patients atteints d'hyperlipoprotéïnémie chez qui un régime alimentaire pauvre en graisses n'avait pas réussi à normaliser les taux lipidiques. Le traitement par le fénofibrate a abaissé de façon significative les concentrations plasmatiques de cholestérol total de 14 %, les triglycérides plasmatiques, de 49 % ainsi que les triglycérides des VLDL, de 62 %. Aucune modification significative n'a été observée pour les concentrations de cholestérol HDL. Le cholestérol LDL a été réduit chez les patients présentant une hyperlipoprotéïnémie de type IIa et IIb, mais a augmenté chez les types IV et V. L'activité de la lipoprotéine-lipase a augmenté significativement.

Dans une étude à double insu, deux groupes parallèles de patients hyperlipidémiques ont reçu pendant un mois soit 400 mg par jour de fénofibrate (15 patients), soit un placebo (8 patients). On a observé, dans le groupe traité par le fénofibrate, des baisses significatives du cholestérol total, des triglycérides et des apolipoprotéines B, de même qu'une augmentation significative du cholestérol HDL.

Action uricosurique :

Le fénofibrate a diminué 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 (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 par jour. Cet effet est demeuré constant jusqu'à la fin de l'étude. Une autre étude menée chez des 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 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 formation de calculs biliaires en raison de l'augmentation de l'excrétion du cholestérol par la bile.

Cinq chercheurs ont ainsi étudié l'indice lithogène biliaire chez des 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. 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 du 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.

Expérience clinique

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 de fénofibrate (formule non micronisée) à une dose quotidienne de 300 mg.

Études américaines :

Deux études multicentriques, à double insu et contrôlées par placebo ont été menées aux États-Unis : l'une chez des patients présentant une hyperlipoprotéïnémie de type II, l'autre chez des patients avec une hyperlipoprotéïnémie de type IV/V.

Étude « type II » :

Durant une période de 6 mois, 227 patients hypercholestérolémiques (181 de type IIa et 46 de type IIb) ont été recrutés. Au terme de la phase à double insu, l'étude a été ouverte et tous les patients ont reçu du fénofibrate durant les 6 mois suivants.

Cent seize (116) patients ont reçu du fénofibrate (100 mg 3 fois par jour) tandis que 111 ont reçu un placebo. À la fin de cette première phase, 98 des 116 patients à qui on avait administré du fénofibrate, et 94 des 111 patients à qui on avait administré un placebo sont entrés dans la seconde phase ouverte de 6 mois de traitement par le fénofibrate.

Le fénofibrate a réduit les concentrations plasmatiques moyennes du cholestérol total et du cholestérol VLDL chez les patients des types IIa et IIb. La concentration du cholestérol LDL a été réduite de façon substantielle chez tous les patients de type IIa, tandis qu'on a noté peu de variation chez les patients de type IIb dont les taux de cholestérol LDL étaient relativement normaux avant traitement. Les concentrations moyennes de cholestérol HDL ont augmenté chez les deux types de patients. Les taux plasmatiques de triglycérides ont baissé chez les patients hypertriglycéridémiques de type IIb. Ces effets ont été observés tant lors de la phase à double insu que lors de la phase ouverte (voir le tableau 4).

Tableau 4 : Effet du fénofibrate sur les changements lipidiques par rapport aux valeurs initiales

| Paramètre lipidique plasmatique | Type IIa | | Type IIb | |
|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------|-------------------------------|-------------------------|
| | Phase à double insu n = 92 | Phase ouverte n = 73 | Phase à double insu n = 24 | Phase ouverte n = 21 |
| Cholestérol total | -16 % | -18 % | -15 % | -24 % |
| Cholestérol LDL | -20 % | -22 % | -3 % | -20 % |
| Cholestérol VLDL | -34 % | -38 % | -53 % | -64 % |
| Triglycérides totaux | -34 % | -30 % | -41 % | -51 % |
| Cholestérol HDL | -12 % | +8 % | +14 % | +11 % |
| Cholestérol LDL/HDL | -27 % | -25 % | -14 % | -26 % |

N.B. : Valeur $p < 0,01$ pour les différences entre le groupe fénofibrate et le groupe placebo pour tous les paramètres sauf le cholestérol LDL chez les types IIb. Inversement, le traitement placebo n'a pas induit de changements statistiquement significatifs des paramètres lipidiques.

Étude « type IV/V » :

Les 147 patients recrutés dans cette étude ont été stabilisés par un régime alimentaire pauvre en graisses. Après une phase de référence sous placebo, les patients ont été stratifiés en fonction de leurs taux de triglycérides plasmatiques (TG) (groupe A, 350-499 mg/dL; groupe B, 500-1 500 mg/dL), puis répartis de façon aléatoire pour recevoir une capsule trois fois par jour prise avec les repas, soit de 100 mg de fénofibrate ou de placebo. Les deux groupes étaient comparables du point de vue démographique. Une réduction considérable des niveaux de TG totaux chez les patients traités par le fénofibrate a été observée, mais pas chez ceux du groupe placebo. Cet effet, observé aussi bien dans le groupe A (46 %) que dans le groupe B (55 %), a atteint son plateau de réduction maximale après seulement 2 semaines de traitement et s'est maintenu tout au long de la période de traitement de 8 semaines. Dans ces deux groupes, le fénofibrate a entraîné également une baisse des TG des lipoprotéines de très faible densité (VLDL), du cholestérol total, du cholestérol VLDL, et une augmentation des concentrations de lipoprotéines de haute densité (HDL) (voir le tableau 5).

Le cholestérol LDL a augmenté de 45 % par rapport aux valeurs initiales dans le groupe B, ce qui n'a pas été le cas dans le groupe A. Il faut noter que les concentrations de référence du cholestérol LDL dans le cas des patients du groupe B étaient particulièrement basses par rapport à celles des patients du groupe A.

Tableau 5 : Variation des valeurs des lipides/lipoprotéines (mg/dL) entre le début et la fin de l'étude

| | Groupe A | | Groupe B | |
|-------------------|-------------|---------|-------------|---------|
| | Fénofibrate | Placebo | Fénofibrate | Placebo |
| TG totaux | -46 % | -1 % | -55 % | +7 % |
| TG des VLDL | -44 % | +3 % | -51 % | +19 % |
| Cholestérol total | -9 % | +3 % | -14 % | 0 % |
| HDL | +20 % | +4 % | +23 % | +5 % |
| VLDL | -45 % | +6 % | -49 % | +11 % |
| LDL | -15 %* | -12 % | +45 % | -4 % |

Valeurs moyennes arrondies au nombre entier le plus proche.

* Pas de différence significative par rapport au placebo, à raison d'une valeur $p < 0,05$. Tous les autres changements attribuables au fénofibrate étaient significativement différents du placebo, à raison d'une valeur p entre 0,05 et $< 0,001$.

Étude canadienne :

Dix-sept (17) patients présentant une hypercholestérolémie ont participé à une étude ouverte de six mois. La posologie du fénofibrate était de 100 mg, 3 fois par jour. Douze (12) de ces patients présentaient une hypercholestérolémie familiale avec xanthomes tendineux. Cinq (5) patients étaient atteints de divers types d'hyperlipidémie, incluant deux cas d'hyperlipidémie familiale mixte, un cas d'hyperlipidémie de type IV et deux cas de dysbétalipoprotéïnémie familiale (type III). Dix (10) patients présentaient des cholestérolémies supérieures à 400 mg/dL; quatre autres présentaient une athérosclérose grave.

Les concentrations plasmatiques de cholestérol et de triglycérides étaient évaluées une fois par mois tandis que les concentrations du cholestérol VLDL, du cholestérol LDL et du cholestérol HDL étaient mesurées tous les trois mois. On a comparé ces résultats aux valeurs obtenues durant une période de contrôle du régime alimentaire. Chez les 12 patients souffrant d'hypercholestérolémie familiale avec xanthomes tendineux, le fénofibrate s'est avéré très efficace pour abaisser à la fois le cholestérol (réduction moyenne de 19,8 %) et le cholestérol LDL (réduction moyenne de 20,4 %) ($p < 0,0001$ dans les deux cas). Le médicament n'a, cependant, pas eu d'effets sur le cholestérol HDL. On a observé chez 10 des 12 patients une réponse caractérisée par une baisse significative du cholestérol sérique (15 % et plus). Un effet marqué significatif a été noté chez trois des cinq autres patients. Cet effet, perceptible pour le cholestérol (réductions s'échelonnant de 33,6 à 38,2 %) et les triglycérides (réductions s'échelonnant de 36,3 à 77,8 %), était jumelé à un effet correspondant sur le cholestérol VLDL et s'accompagnait d'une élévation significative du cholestérol HDL. Un cas d'hyperlipidémie familiale mixte s'est montré résistant au traitement. Le traitement chez un patient de type III a dû être interrompu après 3 mois en raison d'une détérioration du profil lipoprotéïnémique et de problèmes digestifs.

Le fénofibrate a abaissé les taux de cholestérol total (-16 % à -30 %), de cholestérol LDL (-20 % à -33 %) et d'apolipoprotéine B (-14 % à -37 %) chez 971 patients présentant une hypercholestérolémie de type IIa. L'effet sur les concentrations de cholestérol HDL variait selon les niveaux initiaux (-15 % à +28 %). Des baisses plus variables ont été observées dans les

concentrations de cholestérol total (-3 % à -36 %) et de cholestérol LDL (-11 % à -29 %) chez 854 patients présentant une hyperlipidémie mixte de type IIb. Des baisses substantielles des triglycérides (-19 % à -67 %) ont également été notées chez ces mêmes patients. Chez 507 patients hypertriglycéridémiques de type IV, des baisses importantes des triglycérides (-30 % à -70 %) et des triglycérides des VLDL (-47 % à -70 %) ont été obtenues à la suite du traitement par le fénofibrate. Les résultats observés au cours des études à court terme se sont maintenus durant les traitements à long terme.

Études européennes :

Fénofibrate, formule non micronisée : Trente et une (31) études à court terme (jusqu'à 12 mois) et 6 études à long terme (jusqu'à 6 ans) ont été menées en Europe auprès de 2 449 patients au total. Dans la plupart de ces études, on a administré aux patients la dose recommandée de 300 mg par jour, en trois doses également fractionnées. Cette dose pouvait être augmentée à 400 mg ou 600 mg, ou abaissée à 200 mg par jour en fonction de la réponse du patient.

Fénofibrate, formule micronisée : Des études cliniques spécifiques ont été réalisées avec le fénofibrate à 200 mg (formule micronisée).

La première étude clinique, une étude comparative, à double insu, portant sur le fénofibrate en formule micronisée (une capsule de 200 mg par jour), le fénofibrate en formule non micronisée (une capsule de 100 mg trois fois par jour) et leurs placebos respectifs, s'est déroulée sur une période de 3 mois. Les résultats montrent une réponse clinique comparable pour tous les paramètres lipidiques à la fois dans le cadre d'une analyse de l'efficacité et d'une analyse en intention de traiter.

Les résultats de cette étude indiquent que les traitements par le fénofibrate, soit 3 x 100 mg de fénofibrate ou 1 x 200 mg de fénofibrate micronisé, agissent beaucoup plus efficacement que les placebos sur les paramètres lipidiques : le cholestérol, les triglycérides, le cholestérol LDL et l'apolipoprotéine B. Aucun des deux traitements n'a semblé agir de façon notable sur les concentrations de cholestérol HDL ou sur les apolipoprotéines A1 lorsque ces concentrations étaient inférieures à la normale à T0.

L'analyse en intention de traiter révèle que les résultats des deux traitements sont sensiblement équivalents, soit un taux de succès du traitement de 73,4 % pour une posologie de 3 x 100 mg de fénofibrate et 71,9 % pour une posologie de 1 x 200 mg de fénofibrate micronisé, ce qui diffère considérablement des résultats obtenus dans le groupe placebo (14,8 %).

L'analyse de l'efficacité révèle que les deux traitements sont à l'origine d'une diminution des concentrations moyennes de cholestérol supérieure de plus de 15 % à celle observée dans le groupe placebo. Cette différence s'est avérée significative ($p < 0,0001$).

Dans le cas des triglycérides, la diminution obtenue dans chacun des groupes traités par le fénofibrate était au moins 30 % supérieure à celle obtenue avec le placebo.

La deuxième étude clinique, menée en Allemagne, avait pour objet d'évaluer l'acceptabilité générale et l'efficacité du fénofibrate en formule micronisée (capsule de 200 mg) sur les paramètres lipidiques. Parmi les patients évalués pour l'efficacité, 45,1 % de ceux qui étaient de type IIa et 69,6 % de ceux qui étaient de type IIb ont été classés comme répondant bien au traitement sur la mesure de la concentration totale de cholestérol à T₃. Le nombre total de bons répondants pour les triglycérides (patients de types IIb et IV) a été de 71,4 % à T₃ et de 77,7 % à T₁₂. L'effets du traitement s'est maintenu tout au long de l'étude qui a duré 12 mois.

Après 3 mois de traitement, la valeur moyenne du cholestérol total a diminué 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 du cholestérol total a baissé de 328,0 mg/dL à 266,5 mg/dL, soit une diminution moyenne de 18,6 %.

Après 3 mois de traitement, la valeur moyenne du cholestérol total a diminué de 254,8 mg/dL à 165,7 mg/dL, soit une baisse moyenne de 34,4 % chez les patients présentant une hyperlipidémie de type IIb. Chez les patients présentant le type IV, la valeur moyenne des triglycérides a baissé de 383,8 mg/dL à 231,1 mg/dL, soit une diminution moyenne de 37,9 % après 3 mois de traitement.

TOXICOLOGIE

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 par gavage pendant 7 jours, 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 peroxyosomes liées à la dose sont survenues à des doses supérieures à 30 mg/kg/jour. Au cours d'une deuxième 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 semble avoir régressé rapidement après le traitement. L'examen histologique n'a permis d'obtenir aucun autre résultat significatif.

On a mené chez des chiens une étude au cours de laquelle on a administré des doses de 50 et 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), sous forme de préparation à la banane, pendant 12 mois. En ce qui concerne la toxicité du fénofibrate, aucun effet n'a été noté chez les bêtes des groupes traités. Aucune altération 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 par le fénofibrate d'une durée allant jusqu'à 2 ans.

Études de cancérogénicité

Cinq études chez des rongeurs, où le fénofibrate était administré dans la nourriture, ont montré que les organes exposés à un effet tumorigène 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 de 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 traités par 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 cancérogénicité et la toxicité chronique du fénofibrate ont été plus amplement étudiées chez les rats (0, 10 et 60 mg/kg/jour) afin de comparer 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 de traitement, à l'exception du groupe recevant 10 mg/kg de fénofibrate. Bien qu'ils soient par comparaison plus rares, des cas de carcinomes hépatocellulaires ont été constatés chez les rats traités par 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 traités par 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 bénignes touchant les cellules interstitielles des testicules (cellules de Leydig) chez tous les groupes traités à l'exclusion du groupe recevant 10 mg/kg de fénofibrate.

Études sur la reproduction et tératologie

Après l'administration 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 étude *in vitro* plus récente 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 cancérogène 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 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 cancérogène 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 donné lieu à de légères augmentations au-delà des valeurs témoin 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 un tel 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 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.

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 clofibrrique 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.

BIBLIOGRAPHIE CHOISIE

- 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(1):95-100.
- 2) Bergmann von K, Leiss O. Effect of short-term treatment with bezafibrate and fenofibrate on biliary lipid metabolism in patients with hyperlipoproteinemia. *Eur J Clin Invest* 1984;14(2):150-154.
- 3) 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, éd. JR. Prous Science Publishers 1986;187-216.
- 4) Blane GF. Comparative toxicity and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. *Am J Med* 1987;83(5B):26-36.
- 5) Blane GF. Reviews of European clinical experience with fenofibrate. *Cardiology* 1989;76(Suppl. 1):1-13
- 6) Blümke S, Schwartzkopff W, Lobeck H, Edmondson NA, Prentice DE, Blane GF. Influence of fenofibrate on cellular and subcellular liver structure in hyperlipidemic patients. *Atherosclerosis* 1983;46(1):105-116.
- 7) 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.
- 8) Bosello O, Cigolini M, Battaglia A, Olivetti R, Zancanaro C, Ferrari F, Micciolo R, Mantoan D. Influence of procetofen on serum lipids and on adipose tissue lipoprotein lipase activity in hyperlipidemic patients. *Curr Ther Res* 1983;33(2):317-321.
- 9) Bridgman JF, Rosen SM, Thorp JM. Complications during clofibrate treatment of nephrotic-syndrome hyperlipoproteinaemia. *Lancet* 1972;2(7776): 506-509.
- 10) Brodie RR, Chasseaud LF, Elsom FF, Franklin ER, Taylor T. The metabolic fate of the hypolipidemic agent isopropyl-[4'-(p-chlorobenzoyl)-2-phenoxy-2-methyl]-propionate (LF 178) in rats, dogs and man. *Arzneimittelforschung* 1979;26(5):896-901.
- 11) Brown WV, Dujovne CA, Farquhar JW, Feldman EB, Grundy SM, Knopp RH, Lasser NL, Mellies MJ, Palmer RH, Samuel P, Schonfeld G, Superko HR. Effects of fenofibrate on plasma lipids. Double-blind, multicenter study in patients with type IIA or IIB hyperlipidemia. *Arteriosclerosis* 1986;6(6):670-678.
- 12) Brunova E, Valek J, Vondra K, Slabochova Z, Graftnetter D, Bruna J. Treatment of hyperlipoproteinemia with procetofen. *Curr Ther Res* 1982;31(1):37-44.

- 13) Chicaud P, Demange J, Debry G. Long-term (18 months) effects of fenofibrate in young hypercholesterolemic subjects. *Presse Med* 1984;13(7):417-419.
- 14) Däniken VA, Lutz WK, Schlatter C. Lack of covalent binding to rat liver DNA of the hypolipidemic drugs clofibrate and fenofibrate. *Toxicol Lett* 1981;7(4-5):311-319.
JAMA 1984;251:351-374.
- 15) Daubresse JC. A comparison of fenofibrate and clofibrate hypolipidemic effects. *Acta Clin Belg* 1980;35(4):227-232.
- 16) Desager JP, Harvengt C. Clinical pharmacokinetic study of procetofen, a new hypolipidemic drug, in volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1978;16(12):570-574.
- 17) Desager JP, Hulhoven R, Harvengt C. Uricosuric effect of fenofibrate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1980;20(10):560-564.
- 18) Drouin P, Mejean L, Lambert D, Wülfert E, Debry G. One-year treatment with fenofibrate (procetofen) of patients affected by primary type II hyperlipoproteinemia. Effects on lipoprotein lipids and biochemical tolerance. *Curr Ther Res* 1980;28(5):728-733.
- 19) Drouin P, Mejean L, Sauvanet JP, Pointel JP, Gay G, Debry G. Étude de l'action hypolipidémiant du procétofène chez des malades porteurs d'une HLP du type IIa ou IIb. (Hypolipidemic effects of procetofene in patients with type IIa or IIb HLP). *Gaz Méd France* 1976;83:3848-3860.\
- 20) 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.
- 21) 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(4):441-449.
- 22) Fromantin M, Gautier D, Bon R. Étude comparée du clofibrate et d'un nouvel hypolipidémiant : le Procétofène (propos du traitement de 38 malades). (Comparative Study of Clofibrate with a New Hypolipidemic Procetofene in 38 patients). *Gaz Méd France* 1976;83:1437-1466.
- 23) 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.
- 24) Gariot P, Barrat E, Mejean L, Pointel JP, Drouin P, Debry G. Fenofibrate and human liver. Lack of proliferation of peroxisomes. *Arch Toxicol* 1983;53(2):151-163.

- 25) 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.
- 26) Harvengt C, Heller F, Desager JP. Hypolipidemic and hypouricemic action of fenofibrate in various types of hyperlipoproteinemias. *Artery* 1980;7(1):73-82.
- 27) Hunninghake DB. Treatment of hypertriglyceridemia with fenofibrate. *Practical Cardiology* 1989;15(2):38-39.
- 28) Jacobson TA, Zimmerman FH. Fibrates in combination with statins in the management of dyslipidemia. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006;8(1):35-41.
- 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(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 RI. Acute muscular syndrome associated with administration of clofibrate. *N Engl J Med* 1968;279(16):856-858.
- 32) Lauwers PL. Effect of procetofene on blood lipids of subjects with essential hyperlipidemia. *Curr Ther Res* 1979;26:30-38.
- 33) Lehtonen A, Viikari J. Effect of procetofen on serum total cholesterol, triglycerides and high density lipoprotein-cholesterol concentrations in hyperlipoproteinemia. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1981;19(12):534-540.
- 34) Lethonen A and Viikari J. Fenofibrate and Cholestyramine in type II hyperlipoproteinemia. *Artery* 1982;10(5):353-367.
- 35) Palmer RH. Effects of fenofibrate on bile lipid composition. *Arteriosclerosis* 1985;5(6):631-638.
- 36) Podda M, Zuin M. Effects of fenofibrate on biliary lipids and bile acid pool size in patients with type IV hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1985;55(2):135-142.
- 37) Rossner S, Öro L. Fenofibrate therapy of hyperlipoproteinemia. A dose-response study and a comparison with clofibrate. *Atherosclerosis* 1981;38(3-4):273-282.
- 38) Rouffy J, Sauvanet JP, Chanu B, Bakir R, Goy-Loeper J, Saya C, Pinaroli F. Evaluation long terme de l'activité hypolipidémiant et de la tolérance du fénofibrate. Effet court terme du médicament sur les taux de lipides des lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL) et

apoprotéines B. (Fenofibrate: Hypolipidemic activity and safety in long term treatment. Effects of HDL, LDL, VLDL and apoprotein B in short-term treatment). *Nouv Presse Méd* 1980;9(49):3747-3751.

- 39) Rubba P, Falanga A, Postiglione A, Patti L, Mancini M. Increase in lipoprotein lipase activity after procetofen (fenofibrate) treatment in primary hyperlipoproteinemia. *Clin Ter Cardiovasc* 1982;2:177-179.
- 40) Saba P, Pagliai E, Scalabrino A, Galeone F, Giuntoli F, Guidi G, Morini S, Lavoratti G. The lipid-lowering effects of procetofene (Lipanthyl) in hyperlipidaemic patients. A clinical investigation. *Clin Trials J* 1981;18(4):262-271.
- 41) Schneider AG, Ditschuneit HH, Stange EF, Ditschuneit H. Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in freshly isolated human mononuclear cells by fenofibrate. 41st Meeting of the European Atherosclerosis Group, Stockholm June 2-3, 1984, édité par : L.A. CARLSON, A.G. OLSSON dans : Treatment of hyperlipoproteinemia, Raven Press, New-York 1984:181-184.
- 42) Viikari J, Solakivi-Jaakkola T, Lehtonen A. Effect of procetofen on apolipoprotein AI and B concentrations in hyperlipoproteinemia. *Int J Clin Pharmacol Ther Toxicol* 1982;20(8):362-365.
- 43) Monographie de Lipidil Micro[®], fénofibrate, formule micronisée (capsules de 200 mg); BGP Pharma ULC. Date de révision : 15 octobre 2015. Numéro de contrôle : 187779.