

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LE MÉDICAMENT

**PrTARO-FENOFIBRATE E**

Comprimés de fénofibrate, Norme Mfr.

145 mg

**Régulateur du métabolisme des lipides**

Sun Pharma Canada Inc.  
126 East Drive  
Brampton, ON  
L6T 1C1

Date de révision:  
13 juillet 2020

Numéro de contrôle : 234145

## Table of Contents

<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>3</b>
<b>RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT .....</b>	<b>3</b>
<b>INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE .....</b>	<b>3</b>
<b>CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>10</b>
<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>14</b>
<b>POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....</b>	<b>18</b>
<b>SURDOSAGE.....</b>	<b>19</b>
<b>MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE .....</b>	<b>20</b>
<b>ENTREPOSAGE ET STABILITÉ.....</b>	<b>22</b>
<b>FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.....</b>	<b>22</b>
<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>23</b>
<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>23</b>
<b>ESSAIS CLINIQUES .....</b>	<b>24</b>
<b>PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE .....</b>	<b>32</b>
<b>TOXICOLOGIE .....</b>	<b>33</b>
<b>RÉFÉRENCES.....</b>	<b>38</b>
<b>PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LES MÉDICAMENTS.....</b>	<b>41</b>

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

### PrTARO-FENOFIBRATE E

Comprimés de fénofibrate, Norme Mfr.  
145 mg

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

### RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique / Force	Tous les ingrédients non médicinaux
orale	Comprimé pelliculé 145 mg	dioxyde de silicium colloïdal, crospovidone, hypromellose, lécithine (soja), cellulose microcristalline, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, amidon pré-gélatinisé, laurylsulfate de sodium, stéarylfumarate de sodium, saccharose, talc, dioxyde de titane, gomme xanthane.

### INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

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

1. Traitement des patients présentant une dyslipoprotéïnémie (hypercholestérolémie, hyperlipidémie de type IIa ou mixte de type IIb, selon la classification de Fredrickson), y compris des patients atteints de diabète de type 2 (non insulino-dépendant), pour réguler les taux de lipides en diminuant les taux de triglycérides sériques et de cholestérol des LDL et en augmentant le taux de cholestérol des HDL.
2. Traitement des adultes atteints d'une hypertriglycéridémie très élevée, d'une hyperlipidémie de type IV et de type V, selon la classification de Fredrickson, qui présentent un risque important de séquelles et de complications (p. ex. une pancréatite) en raison de cette hyperlipidémie.

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

Il est possible que TARO-FENOFIBRATE E administré seul ne soit pas un traitement adéquat chez certains patients présentant une hyperlipidémie familiale mixte de type IIb et une hyperlipoprotéïnémie de type IV.

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

### **Pédiatrie (< 18 ans):**

L'utilisation de TARO-FENOFIBRATE E n'est pas recommandée chez les enfants de moins de 18 ans (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Pédiatrie**).

### **CONTRE-INDICATIONS**

- Patients hypersensibles au fénofibrate ou à l'un des ingrédients de la formulation des composants du récipient. Pour une liste complète, voir FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Insuffisance hépatique (y compris cirrhose biliaire primitive et anomalie persistante inexplicite de la fonction hépatique).
- Maladie préexistante de la vésicule biliaire (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).
- Dysfonctionnement rénal sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min).
- Pancréatite chronique ou aiguë.
- Hypersensibilité au fénofibrate, à l'un des composants de ce médicament ou à d'autres médicaments de la classe des fibrates.
- Ne doit pas être pris chez les patients allergiques à l'huile d'arachide ou d'arachide ou à la lécithine de soja ou aux produits apparentés en raison du risque de réactions d'hypersensibilité.
- Le médicament ne doit pas être utilisé pendant la grossesse et l'allaitement.
- Photoallergie connue ou réaction phototoxique lors d'un traitement par fibrates ou kétoprofène.
- Lorsque TARO-FENOFIBRATE E doit être administré avec l'ézétimibe, les contre-indications à l'ézétimibe doivent être examinées avant de commencer un traitement concomitant.
- Ne doit pas être co-administré avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie.
- Moins de 18 ans.

### **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**

#### **Généralités**

Lorsque TARO-FENOFIBRATE E (fénofibrate) doit être administré avec l'ézétimibe, il faut consulter la monographie de produit de l'ézétimibe.

#### **Inhibiteurs du fénofibrate et de l'HMG-CoA réductase (statines)**

**L'administration concomitante de fénofibrate et de statines doit être évitée, à moins que le bénéfice d'une modification supplémentaire des taux de lipides ne l'emporte probablement sur le risque accru de cette association.**

L'administration concomitante de fénofibrate (équivalent à 145 mg de fénofibrate nano) et de pravastatine (40 mg) une fois par jour pendant 10 jours, chez des adultes en bonne santé, a augmenté les valeurs moyennes de la C<sub>max</sub> et de l'ASC de la pravastatine de 36 % (intervalle : d'une diminution de 69 % à une augmentation de 321 %) et 28 % (intervalle : d'une diminution de 54 % à une augmentation de 128 %), respectivement. La co-administration de fénofibrate avec la pravastatine a également augmenté la C<sub>max</sub> et l'ASC moyennes des principaux métabolites, la 3- $\alpha$ -hydroxy-isopravastatine de 55 % (intervalle : d'une diminution de 32 % à une augmentation de 314 %) et de 39 % (intervalle : de une diminution de 24 % à une augmentation de 261 %), respectivement.

L'utilisation combinée de dérivés d'acide fibrique et d'inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase a été associée, en l'absence d'action pharmacocinétique marquée, dans de nombreux rapports de cas, à une rhabdomyolyse, à des taux de créatine kinase (CK) nettement élevés et à une myoglobulinurie, conduisant à une proportion élevée des cas à l'insuffisance rénale aiguë.

Cette association thérapeutique ne doit pas être utilisée chez les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie (myopathie préexistante, âge > 70 ans, insuffisance rénale, insuffisance hépatique, infection sévère, chirurgie et traumatisme, fragilité, hypothyroïdie ou déséquilibre électrolytique, antécédents personnels ou familiaux de troubles musculaires héréditaires, antécédents de toxicité musculaire avec un autre inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, utilisation concomitante d'un fibrate, de niacine ou d'ézétimibe, abus d'alcool, exercice physique excessif, diabète avec stéatose hépatique des niveaux d'ingrédient actif peuvent se produire).

Pour plus d'informations sur un inhibiteur spécifique de l'HMG-CoA réductase, consultez un produit respectif Monographie.

L'utilisation de fibrates seuls, y compris TARO-FENOFIBRATE E, peut parfois être associée à une myosite, une myopathie ou une rhabdomyolyse. Les patients recevant TARO-FENOFIBRATE E et se plaignant de douleurs, de sensibilité ou de faiblesse musculaires doivent subir une évaluation médicale rapide pour la myopathie, y compris la détermination du taux de créatine kinase sérique. Si une myopathie et/ou une myosite est suspectée ou diagnostiquée, le traitement par TARO-FENOFIBRATE E doit être arrêté.

### **Thérapie initiale**

Avant d'instaurer un traitement par le fénofibrate, des tests de laboratoire doivent être effectués pour s'assurer que les lipides les niveaux sont systématiquement anormaux. Des tentatives doivent être faites pour contrôler les lipides sériques avec un régime alimentaire approprié, de l'exercice et une perte de poids chez les patients obèses. Les causes secondaires d'hypercholestérolémie, telles qu'un diabète de type 2 non contrôlé, une hypothyroïdie, un syndrome néphrotique, une dysprotéïnémie, une maladie hépatique obstructive, un traitement pharmacologique et une consommation excessive d'alcool doivent être traitées de manière adéquate avant d'initier un traitement par fénofibrate. Chez les patients à haut risque, il convient d'envisager le contrôle d'autres facteurs de risque tels que le tabagisme, l'utilisation de préparations contenant des

œstrogènes et une hypertension insuffisamment contrôlée.

### **Thérapie à long terme**

Étant donné que l'administration à long terme du fénofibrate est recommandée, les risques potentiels et les avantages doivent être soigneusement pesés. Des études de laboratoire adéquates avant le traitement doivent être effectuées pour s'assurer que les patients ont des taux de cholestérol sérique et/ou de triglycérides élevés ou de faibles taux de cholestérol HDL.

La réponse au traitement doit être surveillée par la détermination des taux de lipides sériques (par exemple cholestérol total, LDL-C, triglycérides). Si une réponse lipidique sérique significative n'est pas obtenue dans les trois mois, TARO-FENOFIBRATE E doit être interrompu.

### **Carcinogénèse et mutagenèse**

#### **Carcinogénicité**

Dans des études de toxicité et de cancérogénicité à long terme chez l'animal, le fénofibrate s'est révélé tumorigène pour les tumeurs bénignes des cellules de Leydig. Les tumeurs des cellules acineuses pancréatiques ont augmenté chez les rats mâles à 9 et 40 fois la dose humaine. Cependant, les souris et les rats femelles n'ont pas été affectés à des doses similaires. Foie hépatocellulaire floride chez le rat mâle à 12 fois la dose humaine. À ce niveau de dose chez les rats mâles, une augmentation de la prolifération des peroxyosomes a également été observée après l'administration de fénofibrate à des rats. De tels changements n'ont pas été trouvés dans le foie humain après jusqu'à 3,5 ans d'administration de fénofibrate.

### **Hématologique**

#### **Modifications hématologiques**

De légères diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite et des globules blancs ont été occasionnellement observés chez les patients après le début du traitement par le fénofibrate. Cependant, ces niveaux se stabilisent au cours de l'administration à long terme. Des numérations globulaires périodiques sont recommandées au cours des 12 premiers mois d'administration du fénofibrate.

### **Foie/vésicule biliaire/pancréas**

#### **Maladie hépatobiliaire**

L'utilisation de TARO-FENOFIBRATE E n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique en raison de la manque de données.

Le fénofibrate peut augmenter le cholestérol excrétion dans la bile, et peut conduire à une lithiase biliaire.

#### **Administration concomitante avec l'ézétimibe :**

La co-administration d'ézétimibe avec des fibrates autres que le fénofibrate n'a pas été étudiée. Par conséquent, l'administration concomitante d'ézétimibe et de fibrates autres que le fénofibrate n'est

pas recommandée (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses** et Monographie de produit pour l'ézétimibe).

Si une lithiase biliaire est suspectée chez un patient recevant de l'ézétimibe et du TARO-FENOFIBRATE E, des études sur la vésicule biliaire sont indiquées et un autre traitement hypolipémiant doit être envisagé (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

### **Pancréatite**

Comme avec d'autres fibrates, une pancréatite a été rapportée chez des patients prenant le fénofibrate. Cet événement peut représenter un échec d'efficacité chez les patients atteints d'hypertriglycéridémie sévère, un effet médicamenteux direct ou un phénomène secondaire médié par la formation de calculs ou de boues dans les voies biliaires avec obstruction du canal cholédoque. Chez les patients présentant une hypertriglycéridémie sévère, des cas de pancréatite aiguë ont été rapportés.

### **Lithiase biliaire**

Le fénofibrate peut augmenter l'excrétion du cholestérol dans la bile et peut entraîner une lithiase biliaire. Si une lithiase biliaire est suspectée, des études de la vésicule biliaire sont indiquées. Le traitement par TARO-FENOFIBRATE E doit être interrompu si des calculs biliaires sont détectés.

### **Fonction hépatique**

Des anomalies des tests de la fonction hépatique ont parfois été observées pendant le fénofibrate l'administration, y compris des élévations des transaminases, et des diminutions ou, rarement, des augmentations de la phosphatase alcaline. Dans 5 essais contrôlés contre placebo d'une durée de 2 à 6 mois, des augmentations jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale sont survenues chez 2,9 % (14/477) des patients prenant du fénofibrate contre 0,5 % (2/386) de ceux traités par placebo. Dans l'étude DAIS (durée de 3 ans), des augmentations jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale sont survenues chez 1,9 % (4/207) des patients prenant du fénofibrate contre 0 % de ceux traités par placebo (0/211). Des mesures de suivi, effectuées soit à la fin du traitement, soit pendant la poursuite du traitement, ont montré que les valeurs des transaminases revenaient généralement à des limites normales. **Par conséquent, des tests périodiques réguliers de la fonction hépatique (AST, ALT et GGT) en plus d'autres tests de base sont recommandés tous les 3 mois pendant les 12 premiers mois et au moins une fois par an par la suite. Le TARO-FÉNOFIBRATE E doit être interrompu si des anomalies persistent et/ou si les taux d'AST et d'ALT augmentent à plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.**

### **Administration concomitante avec l'ézétimibe :**

Lorsque l'ézétimibe est instauré chez un patient prenant déjà TARO-FENOFIBRATE E, des tests de la fonction hépatique doivent être envisagés au début du traitement par l'ézétimibe, puis selon les indications. Lorsque l'ézétimibe est instauré en même temps que TARO-FENOFIBRATE E, des tests de la fonction hépatique doivent être effectués au début du traitement conformément aux recommandations ci-dessus (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

## Rénal

### Fonction rénale

TARO-FENOFIBRATE E ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, y compris les patients dialysés. Chez les patients présentant une hypoalbuminémie, par exemple un syndrome néphrotique, et chez les patients présentant une insuffisance rénale, la dose de fénofibrate doit être réduite et la fonction rénale doit être surveillée régulièrement (**voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Muscle squelettique, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Le traitement doit être interrompu en cas d'augmentation du taux de créatinine > 50 % de la limite supérieure de la normale. Il est recommandé d'envisager la mesure de la créatinine au cours des trois premiers mois suivant le début du traitement.

### Fonction sexuelle/reproduction

#### Études de reproduction

Des tests standards de tératologie, de fertilité et d'effets périnataux et postnatals chez l'animal ont montré une absence relative de risque; cependant, une embryotoxicité s'est produite chez des animaux à des doses toxiques pour la mère.

#### *Populations particulières*

##### **Grossesse:**

L'innocuité chez les femmes enceintes n'a pas été établie. Le fénofibrate s'est révélé embryocide chez le rat lorsqu'il est administré à des doses 7 à 10 fois la dose maximale recommandée chez l'homme (MRHD) et chez le lapin lorsqu'il est administré à des doses 9 fois la MRHD (sur la base de mg/m<sup>2</sup> de surface). Il n'y a pas d'études adéquates et bien contrôlées chez les femmes enceintes. Le fénofibrate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse.

##### **Allaitement:**

On ne sait pas si le fénofibrate et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu. Par conséquent, TARO-FENOFIBRATE E ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

##### **Pédiatrie (< 18 ans):**

La sécurité et l'efficacité du fénofibrate chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Aucune donnée n'est disponible. Par conséquent, l'utilisation de TARO-FENOFIBRATE E n'est pas recommandée chez les sujets pédiatriques de moins de 18 ans.

##### **Gériatrie:**

Le fénofibrate est excrété par les reins. Par conséquent, le risque de réactions indésirables au TARO-FENOFIBRATE E peut être plus important chez les patients âgés présentant une insuffisance rénale. Étant donné que les patients âgés sont plus susceptibles d'avoir une fonction rénale diminuée, la dose doit être soigneusement choisie (**voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**).



## Autres

### Muscle squelettique

Le traitement par des médicaments de la classe des fibrates a été associé en de rares occasions à une myosite ou rhabdomyolyse, généralement chez les patients insuffisants rénaux et en cas d'hypoalbuminémie. Une myopathie doit être envisagée chez tout patient présentant des myalgies diffuses, une myosite, des crampes musculaires, une sensibilité ou une faiblesse et/ou une élévation marquée des taux de créatine phosphokinase.

Les patients doivent être avisés de signaler rapidement toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaire inexplicée, en particulier si elles sont accompagnées de malaise ou de fièvre. Les taux de CK doivent être évalués chez les patients signalant ces symptômes, et le traitement par le fénofibrate doit être interrompu si des taux de CK nettement élevés (5 fois la limite supérieure de la normale) surviennent ou si une myopathie est diagnostiquée.

Les patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie peuvent présenter un risque accru de développer une rhabdomyolyse (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Pour ces patients, les bénéfices et les risques putatifs du traitement par le fénofibrate doivent être soigneusement pesés.

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, notamment en cas de maladie musculaire préexistante (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Par conséquent, la co-administration de fénofibrate avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre fibrate doit être réservée aux patients présentant une dyslipidémie combinée sévère et un risque cardiovasculaire élevé sans aucun antécédent de maladie musculaire ou d'autres facteurs prédisposant à une myopathie (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**) et avec une surveillance étroite de la toxicité musculaire potentielle.

### Administration concomitante avec l'ézétimibe :

Les rapports post-commercialisation d'événements indésirables ont inclus de rares cas de myopathie/rhabdomyolyse survenant chez des patients prenant de l'ézétimibe. Une myopathie/rhabdomyolyse doit être envisagée chez les patients présentant des douleurs musculaires pendant le traitement par l'ézétimibe et le TARO-FENOFIBRATE E, et l'arrêt du traitement doit être envisagé. La plupart des cas de myopathie/rhabdomyolyse se sont résolus lorsque les médicaments ont été interrompus.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Aperçu des effets indésirables du médicament**

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : gastro-intestinaux (détresse épigastrique, flatulences, douleurs abdominales, nausées, diarrhée, constipation), dermatologiques (érythème, prurit, urticaire), musculo-squelettiques (douleurs et faiblesse musculaires, arthralgie), système nerveux central (maux de tête, étourdissements, insomnie), divers (diminution de la libido, chute des cheveux, perte de poids).

### **Effets indésirables du médicament observés lors des essais cliniques**

*Étant donné que les essais cliniques sont menés dans des conditions très spécifiques, les taux d'effets indésirables observés dans les essais cliniques peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique et ne doivent pas être comparés aux taux des essais cliniques d'un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables des médicaments provenant des essais cliniques sont utiles pour identifier les événements indésirables liés aux médicaments et pour estimer les taux.*

Dans cinq essais cliniques contrôlés contre placebo, menés aux États-Unis et en Europe, un total de 477 patients sous fénofibrate et 386 patients sous placebo ont été évalués pour les effets indésirables pendant 2 à 6 mois de traitement.

Les événements indésirables ont conduit à l'arrêt du traitement chez 5,5 % des patients (26/477) traités par fénofibrate, les symptômes les plus fréquents étant une élévation anormale des transaminases, des réactions cutanées et des troubles digestifs. Parmi les patients traités par placebo, 2,6 % (10/386) ont été arrêtés en raison d'effets indésirables.

Les événements indésirables, quelle que soit leur causalité, rapportés chez plus de 1% des patients sont Tableau 1.

<b>TABLEAU 1 : Nombre (%) de patients signalant des événements indésirables</b>		
	<b>Fénofibrate N = 477</b>	<b>Placebo N = 386</b>
<b>Corps dans son ensemble</b>	68 (14,3 %)	51 (13,2 %)
Douleur abdominale	12 (2,5 %)	8 (2,1 %)
Asthénie	14 (2,9 %)	7 (1,8 %)
Céphalée	15 (3,1 %)	11 (2,8 %)
<b>Appareil cardiovasculaire</b>	15 (3,1 %)	13 (3,4 %)
<b>Appareil digestif</b>	63 (13,2 %)	47 (12,2 %)
Diarrhée	10 (2,1 %)	13 (3,4 %)
Nausée	12 (2,5 %)	7 (1,8 %)
Constipation	6 (1,3 %)	3 (0,8 %)
Dyspepsie	5 (1,0 %)	6 (1,6 %)
Flatulence	10 (2,1 %)	10 (2,6 %)
<b>Système endocrinien</b>	1 (0,2 %)	1 (0,3 %)
<b>Systèmes hématopoïétique et lymphatique</b>	3 (0,6 %)	1 (0,3 %)
<b>Métabolisme et nutrition</b>	18 (3,8 %)	14 (3,6 %)
Élévation du taux d'ALT	12 (2,5 %)	4 (1,0 %)
Élévation du taux d'AST	8 (1,7 %)	1 (0,3 %)
Élévation du ratio ALT/AST	9 (4,9 %)	0
Élévation du taux de CK	1 (0,2 %)	5 (1,3 %)
Élévation de la créatinine	8 (1,7 %)	1 (0,3 %)
<b>Système musculo-squelettique</b>	31 (6,5 %)	21 (5,4 %)
Arthralgie	11 (2,3 %)	11 (2,8 %)
Myalgie	3 (0,6 %)	4 (1,0 %)
<b>Système nerveux</b>	31 (6,5 %)	11 (2,8 %)
Étourdissements	5 (1,0 %)	4 (1,0 %)
<b>Appareil respiratoire</b>	34 (7,1 %)	25 (6,5 %)
Rhinite	10 (2,1 %)	4 (1,0 %)
<b>Peau et annexes</b>	24 (5,0 %)	12 (3,1 %)
Éruption cutanée	11 (2,3 %)	3 (0,8 %)
Prurit	10 (2,1 %)	3 (0,8 %)
<b>Organes sensoriels</b>	14 (2,9 %)	10 (2,6 %)
<b>Appareil urogénital</b>	14 (2,9 %)	9 (2,3 %)

L'innocuité a été surveillée pendant 3 ans au cours de l'étude DAIS contrôlée par placebo (voir **ESSAIS CLINIQUES**) pour les événements indésirables et les anomalies de laboratoire. Le fénofibrate a été utilisé en toute sécurité dans le type 2 patients diabétiques, car l'incidence globale et la gravité des événements indésirables étaient comparables dans les groupes fénofibrate et placebo. Le tableau 2 ci-dessous résume l'incidence des événements indésirables, par système corporel, observés dans les deux groupes de traitement.

**TABLEAU 2 : Étude DAIS : Incidence des événements indésirables (EI) par système, ressentis par les patients diabétiques de type 2 pendant le traitement par fénofibrate ou placebo (population ITT)**

Système corporel	Fénofibrate (N = 207)		Placebo (N = 211)	
	EI	Patients	EI	Patients
Total des patients présentant 1 EI au moins	Nombre total d'EI : 1710 201 (97,1%)		Nombre total d'EI : 1759 202 (95,7%)	
Corps en entier	371 (21,7 %)	136 (65,7 %)	362 (20,6 %)	146 (69,2 %)
Cardiovasculaire	183 (10,7 %)	84 (40,6 %)	220 (12,5 %)	96 (45,5 %)
Digestif	196 (11,5 %)	86 (41,6 %)	194 (11,0 %)	87 (41,2 %)
Endocrinien	11 (0,6 %)	10 (4,8 %)	19 (1,1 %)	11 (5,2 %)
Hématopoïétique et lymphatique	31 (1,8 %)	19 (9,2 %)	23 (1,3 %)	15 (7,1 %)
Métabolisme et nutrition	50 (2,9 %)	32 (15,5 %)	70 (4,9 %)	41 (19,4 %)
Système musculo-squelettique	155 (9,1 %)	84 (40,6 %)	180 (10,2 %)	84 (39,8 %)
SNO	103 (6,0 %)	59 (28,5 %)	98 (5,6 %)	58 (27,5 %)
Respiratoire	301 (17,6 %)	108 (52,2 %)	279 (15,9 %)	105 (49,8 %)
Peau et annexes	107 (6,3 %)	58 (28,0 %)	107 (6,1 %)	48 (22,8 %)
Organes des sens	73 (4,3 %)	44 (21,3 %)	90 (5,1 %)	50 (23,7 %)
Urogénital	118 (6,9 %)	55 (26,6 %)	103 (5,9 %)	46 (21,8 %)
Autres	11 (0,6%)	9 (4,4%)	14 (0,8%)	11 (5,2%)

Dans deux études cliniques ouvertes et non contrôlées menées au Canada et en Allemagne, un total de 375 patients sous fénofibrate, formulation microenrobée, ont été évalués pour les événements indésirables. Inscrit dans Le tableau 3 présente les événements indésirables possiblement ou probablement liés au fénofibrate, formulation microenrobée et rapportés par plus de 0,5 % des patients.

**TABLEAU 3 : Nombre (%) de patients signalant des événements indésirables possibles ou probables  
Lié au fénofibrate**

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

Certaines études épidémiologiques et rapports de cas soutiennent une baisse paradoxale du HDL-C avec le fénofibrate.

D'autres événements indésirables incluent des cas de vomissements fréquemment rapportés et une augmentation des taux d'homocystéine dans le sang\*. Cas peu fréquents de pancréatite et de thromboembolie veineuse (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde). Cas rarement rapportés d'alopécie, d'asthénie sexuelle, de rhabdomyolyse, de myosite et de crampes musculaires. Des épisodes d'hépatite ont été rapportés. Lorsque des symptômes indicatifs d'une hépatite apparaissent (par exemple, ictère, prurit) et que le diagnostic est confirmé par des tests de laboratoire, le traitement par le fénofibrate doit être interrompu (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

Des réactions de photosensibilité, le développement de calculs biliaires et d'hypersensibilité cutanée avec érythème et vésiculation ou nodulation sur les parties de la peau exposées au soleil ou à la lumière UV artificielle dans des cas individuels (même après plusieurs mois d'utilisation sans complication) ont également été signalé.

\* L'augmentation moyenne du taux sanguin d'homocystéine chez les patients traités par le fénofibrate était de 6.5mol/L et était réversible à l'arrêt du traitement par le fénofibrate. Le risque accru d'événements thrombotiques veineux peut être lié à l'augmentation du taux d'homocystéine. La signification clinique de ceci n'est pas claire.

#### Association avec l'ézétimibe :

Lorsque TARO-FENOFIBRATE E (fénofibrate) doit être administré avec l'ézétimibe, il faut également consulter la monographie de produit de l'ézétimibe.

Dans une étude clinique portant sur 625 patients traités jusqu'à 12 semaines et 576 patients traités jusqu'à 1 an, la co-administration de fénofibrate et d'ézétimibe a été bien tolérée. Cette étude n'a pas été conçue pour comparer les groupes de traitement pour les événements peu fréquents. Les taux d'incidence (IC à 95 %) des élévations cliniquement importantes (> 3 LSN consécutives) des transaminases sériques étaient de 4,5 % (1,9, 8,8) et 2,7 % (1,2, 5,4) pour le fénofibrate en monothérapie et l'ézétimibe co-administré avec le fénofibrate, respectivement, ajustés en fonction de l'exposition au traitement. Les taux d'incidence correspondants pour la cholécystectomie étaient de 0,6 % (0,0, 3,1) et de 1,7 % (0,6, 0,4) pour le fénofibrate en monothérapie et l'ézétimibe co-administré avec le fénofibrate, respectivement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Interactions médicamenteuses**). Il n'y a eu aucune élévation de CPK > 10X ULN dans les deux groupes de traitement dans cette étude. Aucun cas de myopathie, de rhabdomyolyse ou de pancréatite n'a été signalé au cours de cette étude de 12 semaines.

#### **Effets indésirables du médicament moins fréquents au cours des essais cliniques (< 1 %)**

Voir le Tableau 3.

#### **Effets indésirables déterminés après la commercialization:**

En plus des événements rapportés au cours des essais cliniques, les effets indésirables suivants ont été rapportés spontanément lors de l'utilisation après commercialisation:

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : maladie pulmonaire interstitielle.

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

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

Troubles du système nerveux : fatigue

## **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**

### **Aperçu**

Le fénofibrate est fortement lié aux protéines (> 99 %), principalement à l'albumine. Il faut tenir compte du potentiel d'interactions médicamenteuses de déplacement avec d'autres médicaments fortement liés aux protéines.

## Interactions médicament-médicament

<b>Tableau 4</b>			
<b>Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec le fénofibrate nano</b>			
Médicaments administrés en concomitance	Réf.	Effet	Commentaires cliniques
<u>Atorvastatine</u>	EC	Administration concomitante de fénofibrate (équivalent à 145 mg de fénofibrate nano) avec atorvastatine (20 mg) une fois par jour pendant 10 jours a entraîné une diminution de 14 % de la valeur moyenne de l'ASC de l'atorvastatine (intervalle : d'une diminution de 67 % à une augmentation de 44 %) chez 22 hommes en bonne santé. Il y a eu une variation de 0 % de la valeur moyenne de la Cmax de l'atorvastatine (intervalle : d'une diminution de 60 % à une augmentation de 136 %). Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée dans l'ASC moyenne de l'acide fénofibrique (diminution de 2,3 %, plage : d'une diminution de 39 % à une augmentation de 40 %) ou dans la Cmax moyenne (diminution de 3,8 %, plage : d'une diminution de 29 % à une augmentation de 42 %) lorsque le fénofibrate était co-administré avec des doses multiples d'atorvastatine.	
<u>Résines fixatrices des acides biliaires</u>	EC, É	L'absorption des fibrates est altérée par cholestyramine.	Lorsqu'un fibrate est utilisé en même temps que la cholestyramine ou toute autre résine, un intervalle d'au moins 2 heures doit être maintenu entre l'administration des deux médicaments.
<u>Œstrogènes</u>	T	Les œstrogènes peuvent entraîner une augmentation des taux de lipides.	La prescription de fibrates chez les patientes prenant des œstrogènes ou des contraceptifs contenant des œstrogènes doit être considérée cliniquement sur une
<u>Ézétimibe</u>	EC	Dans une étude pharmacocinétique, le fénofibrate concomitant l'administration a augmenté les concentrations totales d'ézétimibe d'environ 1,5 fois. Cette augmentation n'est pas considérée comme cliniquement significative. L'innocuité et l'efficacité du fénofibrate co-administré avec l'ézétimibe ont été évaluées dans une étude clinique (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, EFFETS INDÉSIRABLES et ESSAIS CLINIQUES</b> ). L'administration concomitante d'ézétimibe avec d'autres fibrates n'a pas été étudiée (voir la monographie de produit de l'ézétimibe).	Co-administration de l'ézétimibe avec des fibrates autres que le fénofibrate n'est pas recommandé tant que son utilisation chez les patients n'a pas été étudiée.

<b>Tableau 4</b>			
<b>Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec le fénofibrate nano</b>			
<b>Médicaments administrés en concomitance</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaires cliniques</b>
<u>Anticoagulants oraux</u>	É		La prudence devrait être exercée lorsque des anticoagulants oraux sont administrés en association avec TARO-FENOFIBRATE E. La dose d'anticoagulants oraux doit être réduite pour maintenir le temps de Quick au niveau souhaité afin de prévenir les complications hémorragiques. Le temps de prothrombine est donc recommandé jusqu'à ce qu'il ait été définitivement déterminé que le taux de prothrombine a été stabilisé.
<u>Pravastatine</u>	EC	Administration concomitante chez 23 adultes en bonne santé de fénofibrate (équivalent à 145 mg de fénofibrate nano) avec la pravastatine, 40 mg une fois par jour pendant 10 jours, a montré une augmentation des valeurs moyennes de la Cmax et de l'ASC de la pravastatine de 36 % (intervalle : d'une diminution de 69 % à une augmentation de 321 %) et de 28 % (intervalle : d'une % baisse à une augmentation de 128 %), respectivement. L'administration concomitante de fénofibrate et de pravastatine a également augmenté de 55 % la Cmax et l'ASC moyennes du principal métabolite, la 3-alpha-hydroxy-iso-pravastatine (intervalle : d'une diminution de 32 % à une augmentation de 314 %) et 39 % (intervalle : d'une diminution de 24 % à une augmentation de 261 %), respectivement.	
<u>Rosiglitazone</u>	É	Certaines études épidémiologiques et rapports de cas suggèrent que la diminution marquée du HDL-C chez certains patients implique l'interaction de la rosiglitazone avec le fénofibrate ou le bézafibrate. Les résultats de laboratoire dans certains rapports de cas publiés ont démontré que, dans certains cas, c'est la combinaison de rosiglitazone et de fénofibrate, et aucun de ces agents seuls, qui abaisse le HDL-C.	



<b>Tableau 4</b>			
<b>Interactions médicament-médicament établies ou potentielles avec le fénofibrate nano</b>			
<b>Médicaments administrés en concomitance</b>	<b>Réf.</b>	<b>Effet</b>	<b>Commentaires cliniques</b>
<u>Rosuvastatine</u>	EC	Co-administration de fénofibrate (67 mg trois fois tous les jours) et la rosuvastatine (10 mg une fois par jour) pendant sept jours n'a pas entraîné de modification cliniquement significative des concentrations plasmatiques de l'un ou l'autre des médicaments.	
<u>Simvastatine</u>	EC	Dans un essai de 10 jours, le fénofibrate (équivalent à 145 mg Fenofibrate Nano) a été pris une fois par jour. Au jour 10, 40 mg de simvastatine ont été ajoutés au régime de fénofibrate. L'ASC moyenne de la simvastatine acide, le principal métabolite actif, a diminué de 42 % (intervalle : d'un Diminution de 77 % à une augmentation de 50 %) en présence de fénofibrate. Le fénofibrate n'a eu aucun impact (0 %) sur la Cmax moyenne de la simvastatine acide (intervalle : d'une diminution de 67 % à une augmentation de 92 %). Les taux plasmatiques moyens de Cmin d'acide fénofibrique ont augmenté de 14 % (intervalle : d'un diminution de 7 % à une augmentation de 48 %) à la suite de la co- l'administration de simvastatine, indiquant que les concentrations d'acide fénofibrique ne sont pas significativement affectées par l'ajout d'une dose de 40 mg de simvastatine.	
<u>Statines</u>	T	Aucune étude d'interaction médicamenteuse avec le fénofibrate et statines ont été menées chez des patients. Les études d'interaction pharmacocinétique menées avec des médicaments chez des sujets sains peuvent ne pas détecter la possibilité d'une interaction médicamenteuse potentielle chez certains patients en raison de différences dans la maladie sous-jacente et l'utilisation de médicaments concomitants (voir <b>MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS</b> ).	
<u>Statines et cyclosporine</u>	É	Une myosite sévère et une rhabdomyolyse sont survenues lorsqu'une statine ou de la cyclosporine était administrée en association avec un fibrate.  Certains cas graves d'insuffisance rénale réversible ont été rapportés lors de l'administration concomitante de fénofibrate et de cyclosporine. Modification de la pharmacocinétique de la didanosine chez les patients infectés par le VIH (n = 12)	Par conséquent, les avantages et les risques liés à l'utilisation concomitante de fénofibrate avec ces médicaments doivent être soigneusement évalués. La fonction rénale de ces patients doivent donc être étroitement surveillés et le traitement par fénofibrate arrêté en cas d'altération sévère des paramètres biologiques.
Légende : É = Étude de cas; EC = Essai clinique; T = Théorique			

## Interactions médicament-laboratoire

Dans la plupart des essais, des augmentations sporadiques et transitoires des taux d'aminotransférase ont été associées à l'utilisation du fénofibrate. La fréquence rapportée des élévations d'AST et d'ALT était variable ; dans les études cliniques menées au Canada et en Allemagne, des élévations supérieures à trois fois la limite supérieure de la normale ont été observées chez 2,0 % des patients (7/375) traités par le fénofibrate, formulation microenrobée. Dans deux études de dosage, l'incidence des augmentations des transaminases (> 3 x LSN) dues au traitement par le fénofibrate semble être liée à la dose ; 0,6 % (1/157) (comprimé à 80 mg), 1,9 % (3/158) (comprimé à 160 mg) et 4,0 % (6/149) (comprimé à 240 mg). Les valeurs reviennent généralement à la normale sans interruption du traitement (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Des réductions des taux de phosphatase alcaline ont également été observées.

De légères diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de globules blancs ont été occasionnellement observées chez des patients après le début du traitement par le fénofibrate, mais ces observations étaient sans signification clinique. Cependant, ces niveaux se stabilisent au cours de l'administration à long terme. De plus, une diminution de la concentration d'haptoglobine a été observée chez certains patients atteints d'hyperlipidémie de type IV lors d'une utilisation à long terme du fénofibrate. Cependant, cette diminution de l'haptoglobine n'était 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 d'un traitement prolongé par le fénofibrate, la plupart restant dans les limites des valeurs normales.

Le fénofibrate peut également provoquer des élévations de la CK et des modifications des paramètres hématologiques, qui disparaissent généralement lorsque le médicament est interrompu (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**). Dans les études cliniques menées au Canada et en Allemagne, la fréquence signalée d'élévations de la CK au-dessus de cinq fois la limite supérieure de la normale était d'environ 0,3 % (2/375) des patients traités par le fénofibrate, formulation microenrobée (Fénofibrate SUPRA).

## POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### Considérations posologiques

Les comprimés TARO-FENOFIBRATE E sont disponibles au dosage de 145 mg, ce qui peut ne pas convenir à toutes les recommandations posologiques indiquées ci-dessous :

Les patients doivent être soumis à un régime hypocholestérolémiant standard (au moins équivalent au groupe de traitement pour adultes III (régime ATP III TLC)) avant de recevoir TARO-FENOFIBRATE E (fénofibrate), et doivent continuer à suivre ce régime pendant le traitement par TARO-FENOFIBRATE E. Le cas échéant, un programme de contrôle du poids et d'exercice physique doit être mis en œuvre.

Avant d'amorcer le traitement par TARO-FENOFIBRATE E, les causes secondaires d'élévation des taux de lipides plasmatiques doivent être exclues. Un profil lipidique doit également être effectué.

Si une réponse lipidique sérique significative n'est pas obtenue en trois mois, TARO-FENOFIBRATE E devrait être interrompu.

### **Posologie recommandée et ajustement posologique**

La dose habituelle recommandée de TARO-FENOFIBRATE E chez l'adulte est d'un comprimé à 145 mg par jour, pris à n'importe quel moment avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Chez le sujet âgé, la dose initiale doit être limitée à 48 mg par jour. **Remarque:** TARO-FÉNOFIBRATE E n'est disponible qu'en comprimés à 145 mg. La dose doit être individualisée en fonction de la réponse du patient et doit être ajustée si nécessaire après des dosages répétés des lipides.

La dose quotidienne maximale recommandée de TARO-FENOFIBRATE E est de 145 mg.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, le traitement par Fenofibrate Nano doit être initié à la dose de 48 mg par jour et augmenté uniquement après évaluation des effets sur la fonction rénale et les taux de lipides à cette dose. **Remarque:** TARO-FENOFIBRATE E n'est offert qu'en comprimés de 145 mg.

#### Administration concomitante avec l'ézétimibe :

La dose recommandée d'ézétimibe est de 10 mg une fois par jour par voie orale en association avec TARO-FENOFIBRATE E. TARO-FENOFIBRATE E en association avec l'ézétimibe, peut être pris avec ou sans nourriture, de préférence à la même heure chaque jour.

#### **Dose oubliée :**

Si une dose est oubliée, la dose suivante doit être prise à l'heure habituelle. Une double dose ne doit pas être prise pour compenser une dose oubliée.

#### **Administration**

Les comprimés peuvent être pris à tout moment avec ou sans nourriture et doivent être avalés entiers (pas écrasés ni mâchés) avec un verre d'eau.

#### **SURDOSAGE**

Bien qu'aucun cas de surdosage n'ait été signalé, des mesures symptomatiques et de soutien doivent être prises. Le fénofibrate n'est pas dialysable car le principal métabolite (l'acide fénofibrique) est fortement lié aux protéines plasmatiques.

Pour la prise en charge d'un surdosage médicamenteux suspecté, contactez immédiatement votre centre antipoison régional.

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

### Mode d'action

Le TARO-FENOFIBRATE E (fénofibrate) abaisse les taux élevés de lipides sériques en diminuant la fraction des lipoprotéines de basse densité (LDL) riches en cholestérol et la fraction des lipoprotéines de très basse densité (VLDL) riches en triglycérides. De plus, le fénofibrate augmente la fraction de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (HDL).

Le fénofibrate semble avoir un effet dépresseur plus important sur les VLDL que sur les lipoprotéines de basse densité (LDL). Des doses thérapeutiques de fénofibrate produisent des élévations du cholestérol HDL, une réduction de la teneur en cholestérol des lipoprotéines de basse densité et une réduction substantielle de la teneur en triglycérides des VLDL.

### Pharmacodynamie :

Le fénofibrate est un dérivé de l'acide fibrique dont les effets de modification des lipides rapportés chez l'homme sont médiés par l'activation d'un récepteur nucléaire spécifique appelé récepteur alpha activé par les proliférateurs de peroxysomes (PPAR $\alpha$ ), qui produit :

- une diminution de l'apo C-III, et donc une diminution du niveau d'athérogène dense particules de LDL;
- une stimulation de la bêta-oxydation mitochondriale, et donc une diminution de la sécrétion de triglycérides ;
- une augmentation de la production de lipoprotéines lipases, et donc une accélération de la dégradation des lipoprotéines riches en triglycérides ;
- une augmentation de la production d'apo A-I et d'apo A-II.

### Absorption :

L'absorption d'une formulation de fénofibrate micronisé (capsules de fénofibrate Micro 200 mg) est faible et variable lorsqu'il est administré à jeun et augmente lorsqu'il est administré avec de la nourriture. Le fénofibrate, administré dans une formulation micro-enrobée (comprimés de fénofibrate SUPRA 160 mg), nécessite des doses plus faibles (160 mg) pour atteindre des niveaux plasmatiques équivalents à la formulation micronisée (200 mg). La nanocristallisation du fénofibrate permet une réduction supplémentaire de la dose (Fenofibrate Nano 145 mg comprimés), et TARO-FENOFIBRATE E peut être pris sans tenir compte des repas, en raison de l'absorption optimisée du produit.

### Distribution:

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

### Métabolisme:

Après administration orale, le fénofibrate est rapidement hydrolysé en acide fénofibrique, le métabolite actif.

## **Excrétion:**

Chez l'homme, l'acide fénofibrique est éliminé sous forme de conjugué d'acide glucuronique et est principalement excrété par le rein. Chez l'homme, la demi-vie d'élimination de l'acide fénofibrique est d'environ 20 à 24 heures, valeur qui n'est pas modifiée après des doses multiples.

Chez les patients âgés en bonne santé (77 à 87 ans), la demi-vie terminale est prolongée, mais aucun ajustement posologique n'est nécessaire en raison de la clairance inchangée.

## ***Populations et conditions particulières***

### **Pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité n'ont pas été établies chez les patients pédiatriques.

### **Genre:**

Aucune différence liée au sexe dans la pharmacocinétique et le métabolisme n'a été observée.

### **Insuffisance hépatique:**

Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez des patients présentant une insuffisance hépatique.

### **Insuffisance rénale**

Chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, la vitesse de clairance de l'acide fénofibrique est fortement réduit, et le composé s'accumule pendant le dosage chronique.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine de 30 à 60 mL par min.), la clairance orale et le volume de distribution oral de l'acide fénofibrique sont augmentés par rapport aux adultes sains (2,1 L/h et 95 L versus 1,1 L/H et 30 L, respectivement). Par conséquent, la posologie de TARO-FENOFIBRATE E doit être réduite à 48 mg chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée. **Remarque:** TARO-FENOFIBRATE E n'est offert qu'en comprimés de 145 mg.

Si aucune faible dose n'est disponible, le fénofibrate n'est pas recommandé.

Chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (clairance de la créatinine < 30 mL/min), le fénofibrate est contre-indiqué.

## **Autres:**

### Administration concomitante avec l'ézétimibe

L'administration de fénofibrate avec l'ézétimibe est efficace pour améliorer les taux sériques de C total, LDL-C, Apo-B, TG, HDL-C et non HDL-C chez les patients atteints d'hyperlipidémie mixte.

Des études cliniques ont démontré que des taux élevés de C total, de cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C) et d'apolipoprotéine B (Apo B ; le principal constituant protéique du LDL) favorisent l'athérosclérose chez l'homme. De plus, une diminution des taux de cholestérol à lipoprotéines de haute densité (HDL-C) est associée au développement de l'athérosclérose. Des études épidémiologiques ont établi que la morbidité et la mortalité cardiovasculaires varient directement avec le niveau de C total et de LDL-C et inversement avec le niveau de HDL-C. Comme les LDL, les lipoprotéines riches en triglycérides enrichies en cholestérol, y compris les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et les reliquats, peuvent également favoriser l'athérosclérose. **Les effets du fénofibrate administré avec l'ézétimibe sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires n'ont pas été établis.**

## **ENTREPOSAGE ET STABILITÉ**

Conserver entre 15 et 30 °C. Protéger de l'humidité et de la lumière.

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

### **Présentation**

Les comprimés pelliculés TARO-FENOFIBRATE E (fénofibrate) sont formulés pour une administration orale contenant du fénofibrate et sont offerts en un dosage : 145 mg.

### **Composition**

TARO-FENOFIBRATE E 145 mg tablets are supplied as white to off-white, oval shaped, biconvex film-coated tablets debossed with 'RH 38' on one side and plain on the other side. The tablets are available in HDPE bottles of 100 and 500 and in blister packs of 10 (1 x 10) tablets.

### **Liste des ingrédients non médicinaux**

Chaque comprimé TARO-FENOFIBRATE E à 145 mg contient 145 mg de fénofibrate avec les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale, crospovidone, hypromellose, lécithine (soja), cellulose microcristalline, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, amidon prégélatinisé, laurylsulfate de sodium, sodium fumarate de stéaryle, saccharose, talc, dioxyde de titane, gomme xanthane.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

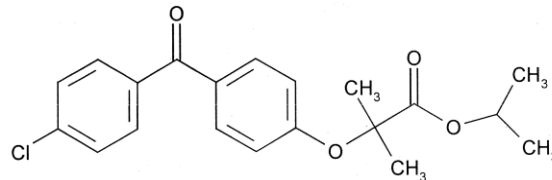
### RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

Dénomination commune : fénofibrate

Dénomination chimique : Isopropyle 2-[p-(p-chlorobenzoyl)phénoxy]-2-méthylpropanoate

Formule développée :



Formule moléculaire :  $C_{20}H_{21}ClO_4$

Poids moléculaire : 360,83 g/mol

Description : Fénofibrate est un poudre cristalline blanc ou presque blanc

Point de fusion : Environ 80 °C.

Solubilité : Le fénofibrate est très soluble dans le dichlorure de méthane, légèrement soluble dans l'alcool est pratiquement insoluble dans l'eau.

## ESSAIS CLINIQUES

### Études comparatives de biodisponibilité à jeun

Une étude de bioéquivalence croisée, équilibrée, randomisée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences, à dose unique et effectuée à l'insu comparant les comprimés de 1 x 145 mg de TARO-FENOFIBRATE E (fabriqué par Sun Pharma Canada Inc.) aux comprimés 1 x 145 mg de PrLipidil™ EZ (fénofibrate) du BGP Pharma Inc., Canada (anciennement Fournier Pharma Inc., Canada) a été menée dans des conditions à jeun après de 23 hommes adultes en santé.

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques est donné dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

<p style="text-align: center;"><b>Acide fénofibrique</b> (1 x 145 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)</p>				
Paramètre	Test *	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance – 90 %
ASC <sub>0-t</sub> (mcg.hr/mL)	127,0 132,1 (29,0)	133,6 138,6 (28,2)	95,4	91,6 – 99,3
ASC <sub>0-∞</sub> (mcg.hr/mL)	135,0 140,6 (29,5)	140,4 146,2 (29,9)	96,4	92,8 – 100,2
C <sub>max</sub> (mcg /mL)	8,9 9,0 (15,9)	10,1 10,3 (17,8)	87,9	83,5 – 92,5
T <sub>max</sub> <sup>^</sup> (h)	2,0 (1,5 – 4,5)	2,0 (1,0 – 4,5)		
T <sub>1/2</sub> <sup>~</sup> (h)	18,3 (28,9)	18,6 (33,5)		

\* TARO-FENOFIBRATE E comprimés à 145 mg (Sun Pharma Canada Inc., Canada).

<sup>†</sup> PrLipidil™ EZ comprimé à 145 mg (BGP Pharma Inc., Canada; anciennement Fournier Pharma Inc., Canada) et acheté au Canada.

<sup>^</sup> Exprimé en tant que médiane (intervalle) seulement.

<sup>~</sup> Exprimé en tant que moyenne arithmétique seulement (CV %).



### Études comparatives de biodisponibilité non à jeun

Une étude de bioéquivalence croisée, équilibrée, randomisée, à deux traitements, deux périodes, deux séquences, à dose unique et effectuée à l'insu comparant les comprimés de 1 x 145 mg de TARO-FENOFIBRATE E (fabriqué par Sun Pharma Canada Inc.) aux comprimés 1 x 145 mg de PrLipidil™ EZ (fénofibrate) du BGP Pharma Inc., Canada (anciennement Fournier Pharma Inc., Canada) a été menée dans des conditions non à jeûn après de 24 hommes adultes en santé.

Les valeurs des paramètres pharmacocinétiques est donné dans le tableau ci-dessous :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVE

Acide fénofibrique (1 × 145 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique des moindres carrés Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test *	Référence <sup>†</sup>	Rapport des moyennes géométriques %	Intervalle de confiance – 90 %
ASC <sub>0-t</sub> (mcg.h/mL)	192,7 206,1 (37,4)	183,3 195,5 (36,2)	105,5	101,9 – 109,3
ASC <sub>0-∞</sub> (mcg.h/mL)	204,6 221,6 (42,1)	193,6 208,1 (39,3)	106,1	102,1 – 110,2
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	11,2 11,4 (21,1)	10,7 10,8 (14,7)	105,0	100,6 – 109,5
T <sub>max</sub> <sup>^</sup> (h)	5,0 (2,0 – 7,0)	5,3 (2,0 – 6,5)		
T <sub>1/2</sub> <sup>§</sup> (h)	22,8 (31,6)	21,6 (30,8)		

\* TARO-FENOFIBRATE E comprimés à 145 mg (Sun Pharma Canada Inc., Canada).

<sup>†</sup> PrLipidil™ EZ comprimé à 145 mg (BGP Pharma Inc., Canada; anciennement Fournier Pharma Inc., Canada) et acheté au Canada.

<sup>^</sup> Exprimé en tant que médiane (intervalle) seulement.

<sup>§</sup> Exprimé en tant que moyenne arithmétique seulement (CV %).

## Démographie de l'étude et conception de l'essai

### **Les effets du fénofibrate sur la mortalité totale, la mortalité et la morbidité cardiovasculaires n'ont pas été établis.**

L'activité du fénofibrate a été évaluée dans plus de 150 essais cliniques réalisés aux États-Unis, au Canada et en Europe. La majorité d'entre elles ont été réalisées avec du fénofibrate, formulation micronisée (Fénofibrate Micro), à une dose quotidienne de 200 mg.

Des études cliniques spécifiques ont été réalisées avec le fénofibrate, formulation micronisée (Fénofibrate Micro).

Le premier essai clinique a suivi une conception en double aveugle, en groupes parallèles versus placebo. Cent quatre-vingt-neuf patients (Type IIa ; 120 et Type IIb ; 69) ont été randomisés en trois groupes : placebo, 200 mg de fénofibrate micronisé et 3 x 100 mg de fénofibrate non micronisé. L'âge des patients variait de 18 à 75 ans. L'analyse en intention de traiter a indiqué un niveau d'efficacité après 3 mois (évalué par le nombre de patients ayant présenté une réduction du cholestérol > 15 %) qui était significativement plus élevé dans le groupe fénofibrate micronisé (71,9 %) que dans le groupe placebo (14,8%). Le traitement par fénofibrate micronisé s'est avéré significativement plus actif que le placebo dans la réduction du cholestérol total (-18 %), du LDL-cholestérol (-22 %), triglycérides (-19 %) et apolipoprotéine B (-24 %).

Le deuxième essai clinique a évalué l'efficacité du fénofibrate micronisé sur les paramètres lipidiques. Sur 131 patients éligibles, 94 (31 Type IIa, 23 Type IIb et 40 Type IV) ont été évalués pour leur efficacité. Parmi ceux atteints de type IIa et de type IIb, 45,1 % et 69,6 %, respectivement, ont été classés comme bons répondeurs pour le cholestérol total. Parmi les patients de type IIb et IV, 71,4 % et 77,7 %, respectivement, ont été considérés comme de bons répondeurs pour les triglycérides. Après 3 mois de traitement, la valeur moyenne du cholestérol total a été abaissée chez les patients atteints de Type IIa de 311,4 mg/dl à 258,3 mg/dl avec une diminution moyenne de 17 %. Chez les patients de type IIb, la valeur moyenne du cholestérol total a été abaissée de 328,0 mg/dl à 266,5 mg/dl, avec une diminution moyenne de 18,6 %. La valeur moyenne des triglycérides a été abaissée chez les patients de type IIb de 254,8 mg/dl à 165,7 mg/dl avec une diminution moyenne de 34,4 %. Chez les patients de type IV, la valeur moyenne des triglycérides a été abaissée de 383,8 mg/dl à 231,1 mg/dl avec une diminution moyenne de 37,9 %.

Une étude en double aveugle contrôlée par placebo a également été réalisée chez 418 patients atteints de diabète de type 2 : The Diabetes Atherosclerosis Intervention Study (DAIS). Les patients ont été randomisés soit pour recevoir 200 mg de fénofibrate micronisé une fois par jour, soit pour recevoir un placebo pendant une durée moyenne de 38 mois. Les principaux objectifs étaient de déterminer la tolérance de 200 mg de fénofibrate, formulation micronisée, dans une population de patients diabétiques de type 2 et de mesurer réponses angiographiques par coronarographie quantitative (QCA). Des patients masculins (73 %) et féminins ont été inclus dans l'étude. Ils présentaient un contrôle glycémique adéquat, un ratio cholestérol total/cholestérol à lipoprotéines de haute densité  $\geq 4$ , et soit un cholestérol à lipoprotéines de basse densité (LDL-C) de 3,5 à 4,5 mmol/l avec des triglycérides (TG) 5,2 mmol/l, soit des TG de 1,7 à 5,2 mmol/l avec LDL-C  $\leq 4,5$  mmol/l. Un QCA adéquat avec un PAC antérieur ou Une PTCA ou au moins un segment coronaire avec une sténose minimale détectable était également nécessaire.

## Résultats d'études

Le paramètre d'efficacité principal était le paramètre de segment moyen, moyenné par patient, pour tester une hypothèse nulle d'absence de différence entre les patients traités par le fénofibrate et le placebo. Des paramètres d'efficacité angiographiques secondaires supplémentaires ont également été analysés.

Les résultats angiographiques ont montré que le critère d'évaluation principal (diamètre moyen du segment par patient) n'a pas atteint la signification statistique et que le changement par rapport à la ligne de base n'était pas cliniquement significatif (voir tableau 5 suivant). Le changement du diamètre moyen des segments était minime dans les deux groupes au cours de la période de traitement, sans différence statistique entre les groupes.

**TABEAU 5 : Étude DAIS : Valeurs moyennes de l'angiographie coronaire (± S.D.) moyennées par patient et par segment à l'inclusion et à la fin de l'étude (population ITT)**

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

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

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

Les modifications des taux de lipides ont également été surveillées chez les patients diabétiques de type 2 inclus dans l'étude DAIS. Les principales valeurs lipidiques au départ et à la fin de l'étude sont présentées dans le **tableau 6** suivant pour les groupes traités par fénofibrate et placebo.

**TABLEAU 6 : Étude DAIS : Valeurs moyennes des lipides majeurs ( $\pm$  S.D.) à l'inclusion et à la fin de l'étude (population ITT)**

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

\* Valeurs *p* pour le test t (test de Student) et pour l'analyse de la covariance afin de comparer les groupes traités au début et à la fin de l'étude (dernières données obtenues pendant le traitement).

### Co-administration avec l'ézétimibe :

Dans une étude clinique multicentrique en double aveugle, contrôlée par placebo, chez des patients atteints de hyperlipidémie, 625 patients ont été traités jusqu'à 12 semaines et 576 jusqu'à 1 an. Patients avec un LDL-C  $\geq$  3,4 mmol/L [130 mg/dL] et  $\leq$  5,7 mmol/L [220 mg/dL] (pour les non-diabétiques) ou  $\geq$  2,6 mmol/L [100 mg/dL] et  $\leq$  4,7 mmol/L [180 mg/dL] (pour les diabétiques), et avec TG 2,3 mmol/L [200 mg/dL] et  $\leq$  5,7 mmol/L [500 mg/dL] ont été randomisés pour recevoir le placebo, l'ézétimibe seul, 160 mg de fénofibrate seul, ou ézétimibe et 160 mg de fénofibrate. En général, les groupes étaient équilibrés en ce qui concerne le poids corporel, le sexe, l'âge, la race et les lipides de base ; à l'entrée dans l'étude, le LDL-C moyen était de 4,2 mmol/L [161 mg/dL] alors que l'âge moyen était de 54 ans et 56 % étaient des hommes.

L'administration concomitante d'ézétimibe et de fénofibrate a considérablement réduit le C total, le LDL-C, l'Apo B et le non-HDL-C par rapport à l'administration de fénofibrate ou d'ézétimibe seuls. Le pourcentage de diminution de la TG et le pourcentage d'augmentation du HDL-C pour l'ézétimibe co-administré avec le fénofibrate étaient comparables à ceux du fénofibrate administré seul (voir Tableau 7 ci-dessous).

**Tableau 7 : Réponse à l'ézétimibe et au fénofibrate initiés simultanément chez les patients présentant une hyperlipidémie mixte (% de variation moyenne par rapport à la ligne de base non traitée à 12 semaines)**

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

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

<sup>b</sup> Valeurs initiales – chez des sujets non traités avec un hypolipidémiant

Les améliorations des paramètres lipidiques après 1 an de traitement étaient cohérentes avec les données sur 12 semaines présentées ci-dessus.

### Études comparatives de biodisponibilité

Dans une étude de biodisponibilité croisée randomisée à trois voies à dose unique menée chez 72 volontaires sains de sexe masculin et féminin, dans des conditions d'alimentation faible en gras, un comprimé de 145 mg de Fenofibrate Nano ou trois comprimés de 48 mg de Fenofibrate Nano ont été comparés à une capsule micronisée de 200 mg (Fenofibrate Micro 200 mg). Chaque sujet a reçu une dose orale unique de chaque formulation avec un petit-déjeuner à faible teneur en matières grasses (30 % de matières grasses, environ 400 Kcal), avec un intervalle de deux semaines entre les doses.

**TABLEAU 8 : Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité : Étude à dose unique (un comprimé de Fénofibrate Nano dosé à 145 mg comparé à une capsule de Fénofibrate Micro dosée à 200 mg)**

Substance à analyser : acide fénofibrique				
Selon les données mesurées et après transformation logarithmique Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de C.V.)				
Paramètre	Produit à l'étude : Fénofibrate Nano dosé à 145 mg	Produit de référence : Fénofibrate Micro dosé à 200 mg	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
SSC <sub>T</sub> (mcg.h/mL)	148,47 153,5 (27 %)	170,49 174,2 (25 %)	87,1 %	85,2-89,0 %
SSC <sub>I</sub> (mcg.h/mL)	151,69 157,4 (28 %)	176,03 180,4 (27 %)	86,2 %	84,3-88,1 %
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	8,646 8,80 (19 %)	8,582 8,87 (26 %)	100,8 %	96,8-104,9 %
T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	3,5 (35 %)	4,4 (38 %)		
T <sub>1/2</sub> <sup>*</sup> (h)	20,7 (24 %)	22,0 (34 %)		

\* Exprimé en moyenne arithmétique (% de C.V.) seulement.

**TABLEAU 9 : Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité : Étude à dose unique (3 comprimés de Fénofibrate Nano dosés à 48 mg comparés à une capsule de Fénofibrate Micro dosée à 200 mg)**

Substance à analyser : acide fénofibrique Selon les données mesurées et après transformation logarithmique Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de C.V.)				
Paramètre	Produit à l'étude : 3 comprimés de Fénofibrate Nano dosés à 48 mg	Produit de référence : 1 capsule de Fénofibrate Micro dosée à 200 mg	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
SSC <sub>T</sub> (mcg.h/mL)	148,29 153,3 (27 %)	170,49 174,2 (25 %)	87,0 %	85,1-88,9 %
SSC <sub>i</sub> (mcg.h/mL)	151,34 157,0 (29 %)	176,03 180,4 (27 %)	86,0 %	84,3-88,1 %
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	8,399 8,54 (19 %)	8,582 8,87 (26 %)	97,9 %	94,0-101,9 %
T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	3,6 (35 %)	4,4 (38 %)		
T <sub>1/2</sub> <sup>*</sup> (h)	20,1 (23 %)	22,0 (34 %)		

\* Exprimé en moyenne arithmétique (% de C.V.) seulement.

Ces données démontrent qu'une biodisponibilité comparable a été obtenue entre le fénofibrate Nano, comprimés à 145 mg ou 3x48 mg et gélules de fénofibrate Micro 200 mg.

Dans une étude de biodisponibilité croisée randomisée bidirectionnelle à dose unique menée chez 40 volontaires masculins en bonne santé, dans des conditions d'alimentation faible en graisses, un comprimé de 145 mg de fénofibrate Nano a été comparé à un comprimé de 160 mg de fénofibrate Supra. Chaque sujet a reçu une dose orale unique de chaque formulation avec un petit-déjeuner à faible teneur en matières grasses (30 % de matières grasses, environ 400 Kcal), avec un intervalle de deux semaines entre les doses.

**TABLEAU 10 : Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité : Étude à dose unique (un comprimé de Fénofibrate Nano dosé à 145 mg comparé à un comprimé de Fénofibrate Supra dosé à 160 mg)**

Substance à analyser : acide fénofibrique Selon les données mesurées et après transformation logarithmique Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de C.V.)				
Paramètre	Produit à l'étude : 1 comprimé de Fénofibrate Nano dosé à 145 mg	Produit de référence : 1 comprimé de Fénofibrate Supra dosé à 160 mg	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
SSC <sub>T</sub> (mcg.h/mL)	103,52 107,99 (29 %)	103,93 108,96 (29 %)	99,6 %	96,2-103,1 %

SSC <sub>I</sub> (mcg.h/mL)	105,00 109,53 (29 %)	105,80 110,86 (29 %)	99,2 %	96,0-102,6 %
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	8,02 8,14 (17 %)	6,73 6,91 (23 %)	119,2 %	111,5-127,4 %
T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	2,88 (42 %)	3,72 (31 %)		
T <sub>1/2</sub> <sup>*</sup> (h)	17,15 (20 %)	18,74 (20 %)		

\* Exprimé en moyenne arithmétique (% de C.V.) seulement.

Ces données démontrent qu'une biodisponibilité comparable a été obtenue entre 145 mg Comprimés de fénofibrate Nano et comprimés de fénofibrate SUPRA 160 mg.

Une étude visant à examiner l'effet de la nourriture sur l'absorption du fénofibrate nanocristallisé a été réalisée sous la forme d'une étude de biodisponibilité croisée randomisée à trois voies à dose unique chez 45 volontaires sains de sexe masculin et féminin. Chaque sujet a reçu une dose unique de 145 mg de fénofibrate nano avec soit un petit-déjeuner riche en matières grasses [50 % de matières grasses, env. 1000 Kcal, High Fat Fed (HFF)], un petit-déjeuner faible en gras [30% de matières grasses, env. 400 kcal ; Faible en gras (LFF)] ou sans petit-déjeuner (à jeun), avec un intervalle de deux semaines entre les bras de l'étude.

**TABLEAU 11 : Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité : Étude à dose unique (un comprimé de Fénofibrate Nano dosé à 145 mg pris avec un repas riche en gras ou à jeun)**

Substance à analyser : acide fénofibrique				
Selon les données mesurées et après transformation logarithmique Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de C.V.)				
Paramètre	Produit à l'étude : 145 mg avec un repas riche en gras)	Produit de référence : 145 mg à jeun	Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
SSC <sub>T</sub> (mcg.h/mL)	123,0 127,9 (27,7 %)	116,5 121,6 (28,1 %)	105,4 %	102,0-109,0 %
SSC <sub>I</sub> (mcg.h/mL)	124,8 129,9 (28,0 %)	118,5 123,8 (28,8 %)	105,2 %	101,8-108,8 %
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	7,82 7,96 (18,5)	7,77 7,94 (20,1 %)	100,7 %	96,3-105,4 %
T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	4,27 (45,5 %)	2,33 (31,4 %)		
T <sub>1/2</sub> <sup>*</sup> (h)	17,8 (23,3 %)	18,9 (24,9 %)		

\* Exprimé en moyenne arithmétique (% de C.V.) seulement.

**TABLEAU 12 : Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité : Étude à dose unique (un comprimé de Fénofibrate Nano dosé à 145 mg pris avec un repas faible en gras ou à jeun)**

Substance à analyser : acide fénofibrique						
Selon les données mesurées et après transformation logarithmique Moyenne géométrique						
Moyenne arithmétique (% de C.V.)						
Paramètre	Produit à l'étude : 145 mg avec un repas faible en gras)		Produit de référence : 145 mg à jeun		Rapport des moyennes géométriques	Intervalle de confiance à 90 %
SSC <sub>T</sub> (mcg.h/mL)	118,1 123,2 (28,4 %)		116,5 121,6 (28,1 %)		101,3 %	98,1-104,7 %
SSC <sub>I</sub> (mcg.h/mL)	119,8 125,1 (28,7 %)		118,5 123,8 (28,8 %)		101,2 %	97,8-104,6 %
C <sub>max</sub> (mcg/mL)	7,84 7,96 (17,9 %)		7,77 7,94 (20,1 %)		100,9 %	96,4-105,5 %
T <sub>max</sub> <sup>*</sup> (h)	3,56 (33,1 %)		2,33 (31,4 %)			
T <sub>1/2</sub> <sup>*</sup> (h)	18,7 (19,5 %)		18,9 (24,9 %)			

\* Exprimé en moyenne arithmétique (% de C.V.) seulement.

Ces données démontrent que Fenofibrate Nano peut être administré avec ou sans nourriture, car il n'y a eu aucun effet de la nourriture sur la biodisponibilité des comprimés de fénofibrate nanocristallisés par rapport à la biodisponibilité à jeun.

## PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

### Pharmacologie chez l'animal

L'activité antilipidémique du fénofibrate a été étudiée chez des rats normaux et hyperlipidémiques. Le fénofibrate abaisse significativement les lipides totaux, le cholestérol LDL et VLDL et les taux de triglycérides. En même temps, il s'est avéré augmenter de manière variable les concentrations de cholestérol HDL. Son effet est plus prononcé chez les rats hyperlipidémiques et ceux nourris avec des régimes riches en graisses que chez les rats normaux et ceux nourris avec des régimes standard. Des études comparant le fénofibrate au clofibrate ont montré que le fénofibrate est un puissant hypocholestérolémiant.

L'effet hypolipémiant prononcé chez les animaux hyperlipidémiques suggère que le fénofibrate réduit le cholestérol en augmentant le taux d'élimination du cholestérol. Chez les rats normocholestérolémiques, le principal effet du fénofibrate est une inhibition de la biosynthèse du cholestérol.

Le fénofibrate n'a pas d'activité anti-inflammatoire, cardiovasculaire, respiratoire, du SNC, du système nerveux autonome ou d'autres activités métaboliques de base.



## Pharmacologie clinique

### Action uricosurique

Le fénofibrate a diminué les taux plasmatiques d'acide urique chez les sujets normaux et hyperuricémiques. Dans une étude portant sur 10 volontaires masculins en bonne santé, des doses uniques de 300 mg de fénofibrate, formulation non micronisée, ont été comparées à la benzbromarone. Une action uricosurique a été observée avec les deux médicaments. Au cours d'une étude de 14 jours chez des patients hyperlipidémiques, une diminution de 28 % de la concentration plasmatique d'acide urique a été observée moins de quatre jours après le début du traitement avec 300 mg/jour de fénofibrate, formulation non micronisée. Cet effet est resté constant jusqu'à la fin de l'étude. Une étude supplémentaire menée chez des volontaires sains a confirmé l'apparition rapide de l'effet hypouricémique induit par le fénofibrate et a démontré la capacité accrue des reins dans ces conditions à éliminer l'acide urique sans endommager les tubules proximaux.

### Effet sur l'indice lithogène

En raison de la similitude structurelle avec d'autres fibrates, le fénofibrate pourrait être suspecté d'augmenter le risque de calculs biliaires en raison d'une excrétion accrue de cholestérol via la bile.

L'indice lithogénique biliaire chez les patients traités par le fénofibrate a été évalué. Dans la plupart des études, l'indice lithogène s'est avéré augmenté mais l'effet du fénofibrate n'était pas marqué et le degré de significativité variait d'une étude à l'autre. Les proportions relatives de lipides biliaires ont également été affectées par le traitement par le fénofibrate.

On ne sait pas comment le traitement par le fénofibrate modifie la composition lipidique de la bile.

### Biopsies du foie chez l'humain

Deux études spécifiques ont été menées chez des patients hyperlipidémiques pour évaluer la toxicité hépatocellulaire potentielle du fénofibrate. L'examen des biopsies d'échantillons hépatiques de 38 patients dont 28 recevant du fénofibrate, formulation non micronisée, sur une période moyenne d'environ 2 ans n'a montré aucune différence entre les patients traités et non traités.

Les peroxysomes étaient relativement rares, et les observations macroscopiques à la lumière et au microscope électronique n'ont révélé aucun signe d'anomalie cellulaire associée au traitement. Une étude similaire, prenant des biopsies de 10 patients qui avaient reçu en moyenne du fénofibrate, formulation non micronisée, pendant 9 mois, et les comparant aux tissus de 13 patients hyperlipidémiques qui n'avaient reçu qu'un traitement diététique n'a montré aucune différence entre les deux groupes ou toute différence significative dans le nombre ou la taille des peroxysomes.

## TOXICOLOGIE

Toutes les études toxicologiques ont été réalisées en utilisant du fénofibrate, une formulation non micronisée.

## Toxicité aiguë

Les résultats des études chez la souris, le rat, le hamster et le chien indiquent une faible toxicité pour le fénofibrate avec les doses administrées les plus élevées (3200 à 24000 mg/kg), entraînant aucun décès au cours de la période d'observation de 7 jours. Les résultats de l'autopsie étaient négatifs.

## Études de toxicité chronique

Des rats avec un régime alimentaire normal ou riche en cholestérol ont été traités pendant 7 jours par gavage avec du fénofibrate à 0, 3, 10, 30, 100 et 300 mg/kg/jour ou clofibrate à 20, 60, 200 et 600 mg/kg/jour. Les taux d'AST ont augmenté chez les rats traités, mais les taux d'ALT sont restés dans la plage normale pour les rats suivant un régime normal et n'étaient que légèrement élevés chez les rats suivant un régime riche en cholestérol. Une hépatomégalie et une prolifération de peroxyosomes liées à la dose se sont produites, à des doses supérieures à 30 mg/kg/jour. Dans une deuxième étude similaire sur les enzymes métabolisant les médicaments, des rats ont été traités quotidiennement par gavage pendant 7 jours avec fénofibrate à 0 ou 100 mg/kg ou clofibrate 200 mg/kg. L'absence de changement significatif dans les paramètres mesurés suggère que les mécanismes entraînant une hépatomégalie causée par les deux fibrates ont eu peu d'effet sur les organites cellulaires impliqués dans le métabolisme des médicaments et la synthèse des protéines. Dans une troisième étude chez le rat, des doses orales de fénofibrate (0 à 1000 mg/kg) ont été administrées pendant 3 mois. Une diminution des lipides sanguins a été observée à toutes les doses. Les valeurs d'AST et d'ALT ont augmenté à 500 et 1000 mg/kg. L'hépatomégalie était une constatation constante à tous les niveaux de dose atteignant un maximum de 78 % d'augmentation de poids par rapport aux témoins, mais semblait régresser rapidement. Il n'y avait pas d'autres résultats significatifs à l'examen histologique.

Dans une étude orale non clinique de trois mois chez le rat avec l'acide fénofibrique, le métabolite actif du fénofibrate, la toxicité pour les muscles squelettiques (en particulier ceux riches en myofibres de type I - oxydation lente) et la dégénérescence cardiaque, l'anémie et la diminution du poids corporel ont été observés à des niveaux d'exposition  $\geq 50$  fois l'exposition humaine pour la toxicité squelettique et  $> 15$  fois pour la cardiomyotoxicité. Ulcères et érosions réversibles du tractus gastro-intestinal sont survenus chez des chiens traités pendant 3 mois à des expositions environ 7 fois supérieures à l'ASC clinique.

Une étude de 7 mois chez le chien avec 50 et 100 mg/kg/jour et une étude de 24 mois avec 25 mg/kg/jour ont été réalisées. Aucun des chiens n'est décédé, mais il y a eu une perte de poids substantielle associée à une lithiase biliaire et à une néphrite interstitielle. Aucun changement important n'a été observé dans les paramètres biologiques. Les foies étaient apparemment normaux.

Le fénofibrate (0, 12, 50 ou 500 mg/kg/jour) ou le clofibrate (200 mg/kg/jour) ont été administrés dans la nourriture de singes rhésus pendant 12 mois. Aucun effet lié au fénofibrate en ce qui concerne la toxicité n'a été noté dans aucun des groupes d'essai au cours de l'étude. Aucun signe d'altérations histomorphologiques liées au composé n'était présent chez les animaux sacrifiés. Le singe rhésus ressemble à l'homme où les études de biopsie ne montrent aucun signe de prolifération des peroxyosomes pendant jusqu'à 2 ans de traitement par le fénofibrate.

## Études sur la carcinogénicité

Cinq études sur des rongeurs ont montré que les organes cibles des effets tumorigènes du fénofibrate sont le foie, le pancréas et les testicules.

Les souris ont montré une augmentation du poids du foie avec une cholestase intrahépatique et quelques changements dégénératifs mais pas de tumeurs du foie avec 50 mg/kg/jour pendant 22 mois.

Des augmentations liées à la dose du poids du foie et des reins ont été observées chez les souris traitées avec 10 à 200 mg/kg/jour de fénofibrate pendant 80 semaines.

Lorsqu'ils sont administrés à une dose de 200 mg/kg/jour, le fénofibrate et le clofibrate ont tous deux produit une hépatomégalie macroscopique associée à une cholestase et à une cholangite occasionnelle et à une fibrose périportale. Les lésions néoplasiques étaient confinées au foie avec une augmentation significative du carcinome hépatocellulaire à la dose élevée de fénofibrate chez les deux sexes. Les adénomes hépatocellulaires ont également augmenté chez les mâles. Chez les souris traitées au clofibrate, il y avait un excès d'adénomes hépatiques chez les femelles mais pas chez les mâles.

Le fénofibrate et le clofibrate se sont avérés tous deux associés à une incidence accrue d'hypertrophie hépatocellulaire, de dysplasie lobulaire et de pigmentation des cellules de Kupffer dans une autre étude de toxicité à long terme (93 semaines) sur des souris. Chez les deux sexes, l'incidence des néoplasmes hépatiques totaux et des carcinomes a été significativement augmentée par la dose élevée de fénofibrate (200 mg/kg). À la dose intermédiaire (60 mg/kg), l'incidence combinée des tumeurs était presque significative chez les mâles mais pas chez les femelles, tandis que l'incidence des carcinomes n'était pas significativement augmentée chez les mâles et absente chez les femelles. De plus, le clofibrate (400 mg/kg) a augmenté significativement l'incidence totale des tumeurs, mais pas les carcinomes chez les mâles; les femelles n'ont pas été affectées.

Les rats ayant reçu du fénofibrate (0, 10, 45 ou 200 mg/kg/jour) ou du clofibrate (200 mg/kg/jour) mélangés à leur alimentation pendant une période de 2 ans n'ont montré aucune différence significative de mortalité au cours de la période d'étude. Des augmentations significatives de l'incidence du carcinome hépatocellulaire ont été observées dans le groupe d'animaux des deux sexes recevant la dose élevée de fénofibrate, chez les mâles recevant la dose moyenne de fénofibrate et chez les mâles traités par clofibrate. Les mâles à dose moyenne de fénofibrate et les mâles et les femelles traités au clofibrate ont également montré une incidence significativement accrue d'adénomes hépatocellulaires. Les carcinomes et adénomes des cellules acineuses pancréatiques bien différenciés ont augmenté à une dose de manière similaire chez les mâles traités au fénofibrate, et des incidences plus élevées étaient également évidentes chez les mâles clofibrate.

La toxicité chronique et la cancérogénicité du fénofibrate ont été étudiées plus en détail chez le rat (0, 10 et 60 mg/kg/jour) afin de comparer les réponses liées au traitement avec celles produites par le clofibrate (400 mg/kg/jour) et le gemfibrozil (250 mg/kg/jour) pendant 117 semaines de traitements. Les poids absolu et relatif du foie ont augmenté dans tous les groupes de traitement, sauf avec 10 mg/kg de fénofibrate. Bien que comparativement faible, une incidence de carcinome

hépatocellulaire a été observée chez les rats traités au gemfibrozil, et des nodules néoplasiques ont également été trouvés dans le foie de 50 % des mâles, qui ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. Moins de nodules néoplasiques ont été observés chez les rats traités au clofibrate, mais ces animaux présentaient une incidence élevée de carcinome hépatocellulaire à la fin. Une incidence significativement accrue d'adénome des cellules acineuses du pancréas a été observée chez les mâles à 60 mg/kg de fénofibrate, alors que cette augmentation n'était pas significative chez les femelles. Une augmentation significative de l'adénome acinaire et une légère augmentation du carcinome acinaire se sont produites avec le clofibrate (400 mg/kg) et certains adénomes ont été observés chez les rats traités au gemfibrozil. Il y avait un excès d'interstitiel bénin tumeurs cellulaires de les testicules dans tous les groupes de traitement, à l'exception du groupe ayant reçu 10 mg/kg de fénofibrate.

### **Études de reproduction et de tératologie**

Il n'y avait aucune preuve d'une augmentation de la fréquence des malformations chez les souris, les lapins et les rats après l'administration de fénofibrate par rapport à celle observée chez les témoins. L'examen de la progéniture des mères traitées au fénofibrate et de celles ayant reçu du clofibrate n'a révélé aucune anomalie significative par rapport à la progéniture des témoins.

Avec les doses les plus élevées auxquelles les mères ont été affectées, des signes d'embryotoxicité ont été observés chez le rat et le lapin.

### **Études de toxicité génétique**

Mutations géniques : Les tests *in vitro* de mutagénicité avec le fénofibrate ou l'acide fénofibrique en présence ou en l'absence de préparations d'enzymes microsomales de rat ou humaines ont tous donné des résultats négatifs. Ainsi, l'acide fénofibrique était sans effet sur la fréquence des mutations géniques dans les bactéries (Ames), les levures et les cellules de lymphome de souris en culture.

Dans une deuxième étude comparative de cellules de lymphome de souris, il n'y a eu aucune réponse à l'acide clofibrique alors qu'une certaine augmentation de la réponse à l'acide fénofibrique à la concentration la plus élevée utilisée a été écartée en raison d'une faible croissance relative. Une activité similaire a été observée avec le gemfibrozil à des concentrations toxiques en l'absence d'activation métabolique. En conclusion, les trois fibrates se sont avérés non mutagènes sur les critères du protocole, à la fois en l'absence et en présence d'activation métabolique.

Aberrations chromosomiques : Des traces d'incidence accrue mais non significative d'aberrations ont été observées lors d'un test *in vitro* à plusieurs critères d'évaluation de cellules de lymphome de souris.

Les aberrations chromosomiques en tant que telles n'ont pas été observées dans une étude comparative *in vitro* plus récente avec des cellules CHO lors de l'analyse de l'acide clofibrique et du gemfibrozil ainsi que de l'acide fénofibrique. Cependant, l'acide clofibrique a eu un effet marginal sur l'augmentation de la fréquence d'échange des chromatides sœurs.

L'absence de réparation par excision dans des cellules HeLa d'origine humaine incubées avec une large gamme de concentrations d'acide fénofibrique avec ou sans S9 a réaffirmé la nature essentiellement non génotoxique du produit.

Effets directs sur l'ADN : La capacité de se lier de manière covalente à l'ADN de l'organe cible est une propriété commune aux substances chimiques qui agissent par initiation directe du processus cancérigène au niveau nucléaire. Ce type d'activité génotoxique peut être étudié *in vivo* par dosage d'ADN chez des rongeurs traités avec le médicament radiomarqué.

Bien que la liaison des acides fénofibrique et clofibrique aux protéines ait été facilement observée, aucune liaison à l'ADN n'a été démontrée après administration orale d'acide fénofibrique ou clofibrique marqué au C<sup>14</sup>. Les données excluent donc les mutations somatiques comme responsables de l'activité hépatocarcinogène connue de ces fibrates chez les rongeurs.

Dans un deuxième test *in vivo*, les effets de l'acide fénofibrique ont été comparés à ceux de l'acide clofibrique et du gemfibrozil sur la synthèse d'ADN dans le tissu testiculaire de souris, tels que mesurés par l'incorporation de 3H-thymidine. Toute réponse est représentative de changements dans la synthèse d'ADN dans toutes les cellules testiculaires telles que les cellules germinales, de Sertoli, de Leydig ou interstitielles subissant une synthèse programmée ou non programmée.

L'acide fénofibrique et le gemfibrozil ont tous deux causé des augmentations modestes de l'incorporation de thymidine au-dessus des valeurs de contrôle. Le clofibrate a provoqué une certaine inhibition de l'incorporation de la thymidine dans l'ADN aux deux doses les plus faibles avec une légère augmentation à la plus élevée. Aucune substance témoin positive n'a été utilisée mais on supposerait que, par exemple, les agents alkylants génotoxiques pourraient provoquer une diminution de l'incorporation en raison d'une inhibition de la synthèse d'ADN. Tell'inhibition ou le retard du cycle cellulaire est bien connu pour de tels agents.

L'augmentation de la synthèse d'ADN telle qu'observée dans le tissu testiculaire de souris avec l'acide fénofibrique et le gemfibrozil est difficile à évaluer en l'absence d'un contrôle positif ou de données historiques pour ce test récemment développé, néanmoins un tel effet pourrait être anticipé de tels agents qui sont connus pour provoquer la prolifération des peroxyosomes et qui produisent une augmentation des cellules chiffre d'affaires. L'apparition d'un renouvellement cellulaire accru serait conforme à un mode non génotoxique mais favorisant de tels composés chez la souris.

Dans un essai *in vitro* de synthèse non programmée d'ADN (UDS) d'hépatocytes primaires chez le rat, le gemfibrozil, l'acide clofibrique et l'acide fénofibrique ont montré une réponse négative. Aucun n'a causé un marquage nucléaire significativement différent du témoin et aucune tendance liée à la dose n'était évidente.

Croissance cellulaire ou transformation maligne *in vitro* : l'acide fénofibrique n'a eu aucun effet sur la croissance ou la transformation maligne des lignées cellulaires de mammifères cultivées.

## RÉFÉRENCES

1. Avogaro P, Bittolo Bon G, Belussi F, Pontoglio E, Cassolato G. Variations in Lipids and Proteins of lipoproteins by Fenofibrate in some hyperlipoproteinaemic states. *Atherosclerosis* 1983; 47: 95-100.
2. Blane GF, Bogaievsky Y, Bonnefous F. Fenofibrate: influence on circulating lipids and side-effects in medium and long-term clinical use. *Pharmacological control of hyperlipidaemia*, ed. JR. Prous Science Publishers 1986; 187-216.
3. Blane GF. Comparative toxicity and safety profile of fenofibrate and other fibric acid derivatives. *Am J Med* 1987; 83 (suppl 5B.): 26- 36.
4. Blane GF. Reviews of European clinical experience with fenofibrate. *Cardiology* 1989; 76 (suppl. 1): 1-13.
5. Blumke S, Schwartzkopff W, Lobeck H, Edmonson NA, Prentice DE, Blane GF. Influence of Fenofibrate on Cellular and Subcellular Liver Structure in Hyperlipidemic Patients. *Atherosclerosis* 1983; 46: 105-116.
6. Boissonnat P *et al.* The long-term effects of the lipid-lowering agent fenofibrate in hyperlipidemic heart transplant recipients. *Transplantation* 1994; 58(2): 245 – 247.
7. Bridgman JF, Rosen SM, Thorp JM. Complications during clofibrate treatment of nephrotic-syndrome hyperlipoproteinaemia. *The Lancet* Septembre 1972: 506 – 509.
8. Brunova E, Valek J, Vondra K, Slabochova Z, Grafnetter D, Bruna J. Treatment of Hyperlipoproteinemia with Procetofen. *Curr Ther Res* 1982; 31: 37-44.
9. Chanu B, Bakir R, Goy-Loeper J, Bouthillier D, Rouffy J. Intérêt de l'évaluation d'un indice achilléen pour la surveillance thérapeutique des hyperlipoprotéïnémies avec xanthomatose tendineuse. *Gaz Méd France*, numéro spécial du 3<sup>e</sup> Colloque international « Lipides et Athérosclérose » 13-14 mars 1982: 96-99.
10. Chicaud P, Demange J, Debry G. Long-term (18 months) effects of fenofibrate in young hypercholesterolemic subjects. *Presse Méd.*, 1984,13: 417-419.
11. Desager JP, Harvengt C. Clinical pharmacokinetic study of procetofen, a new hypolipidemic drug, in volunteers. *Int J Clin Pharmacol Res* 1978; 16: 570-574.
12. Desager JP, Hulhoven R, Harvengt C. Uricosuric effect of fenofibrate in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 1980; 20: 560-564.
13. Drouin P. Two-year Treatment with Procetofen (Fenofibrate) in Patients with Primary Type II Hyperlipoproteinemia. Effect on Lipoprotein Lipids and Biochemical Tolerance. *Clin Ter Cardiovasc* 1982; 2: 165-170.
14. Effect of fenofibrate on progression of coronary-artery disease in type 2 diabetes: the Diabetes Atherosclerosis Intervention Study, a randomized study. *Lancet*, 2001; 357: 905- 910.
15. Monographie de produit d'EZETROL, Merck Frosst/Schering Pharmaceuticals, Kirkland, QC, décembre 2006.

16. Farnier M, Bonnefous F, Debbas N, Irvine A. Comparative Efficacy and Safety of Micronized Fenofibrate and Simvastatin in Patients With Primary Type IIa or IIb Hyperlipidemia. *Arch Intern Med* 1994; 154: 441-449.
17. Farnier M, Freeman M, Macdonell G, Perevozskaya I, Davies M, Mitchel Y, Gumbiner B. Efficacy and safety of the coadministration of ezetimibe with fenofibrate in patients with mixed hyperlipidaemia. *Eur Heart J* 2005;26:897-905.
18. Fodor JG, Frohlich JJ, Genest JJ Jr, McPherson PR. Recommendations for the management and treatment of dyslipidemia. Report of the Working Group on Hypercholesterolemia and Other Dyslipidemias. *CMAJ*. 2000;162: 1441-1447.
19. Fromantin M, Gautier D, Quatre JM, Bon R. Efficacité et tolérance du fénofibrate au cours de traitements à long terme. *Thérapie* 1981; 36: 473-476.
20. Gariot P, Barrat TE, Mejean L, Pointel JP, Drouin P, Debry G. Fenofibrate and human liver. Lack of proliferation of peroxisomes. *Arch Toxicol* 1983; 53: 151-163.
21. Guichard JP, Blouquin P, Qing Y. A new formulation of fenofibrate: suprabioavailable tablets. *Curr Med Res Opin*. 2000;16(2): 134-138.
22. Guichard, JP, Strollin-Benedetti M, Houin G, Albarede JL. Pharmacokinetics of Lipanthyl in the elderly. *Drugs Affecting Lipid Metabolism* 1987; 328-33
23. Gurrieri J, Le Lous M, Renson FJ, Tourne C, Voegelin H, Majoie B, Wulfert E. Experimental study of a new potent hypolipidemic drug, is opropyl-[4'-] p-chlorobenzoyl-2- phenoxy-2-methyl]-propionate (LF178) *Arzneimittelforschung* 1976; 26: 889-894.
24. Harvengt C, Heller F, Desager JP. Hypolipidemic and Hypouricemic Action of Fenofibrate in Various Types of Hyperlipoproteinemias. *Artery* 1980; 7: 73-82.
25. Hawkins, D. Drug interactions with lipid-lowering agents, *Cardiology* (Special Edition), 2002, 8: 51-54.
26. Hunninghake DB. Treatment of hypertriglyceridemia with fenofibrate. *Practical Cardiology* 1989; 15: 38-39.
27. Jacobson TA, Zimmerman FH. Fibrates in combination with statins in the management of dyslipidemia. *The Journal of Clinical Hypertension*. Janvier 2006;8(1): 35 – 41.
28. Kirchgassler KU, Schmitz H, Bach G. Effectiveness and tolerability of 12-week treatment with micronized fenofibrate 200mg in a drug-monitoring programme involving 9884 patients with dyslipidaemia. *Clin Drug Invest.*, 1998; 15: 197-204.
29. Knopp RH, Brown WV, Dujovne CA, Farquhar JW, Feldman EB, Goldberg AC, Grundy SM, Lasser NL, Mellies MJ, Palmer RH, Samuel P, Schonfeld G, Superko HR. Effects of fenofibrate on plasma lipoproteins in hypercholesterolemia and combined hyperlipidemia. *Am J Med* 1987; 83 (suppl. 5B): 50-59.
30. Knopp RH. Review of the effects of fenofibrate on lipoproteins, apoproteins and bile saturation : US studies. *Cardiology* 1989; 76 (suppl. 1): 14-22 et 29-32.
31. Langer T, Levy R. Acute muscular syndrome associated with administration of clofibrate. *NEJM* Octobre 1968; 279(16): 856-858.

32. Lethonen A and Viikari J. Fenofibrate and Cholestyramine in type II hyperlipoproteinemia. *Artery* 1982; 10: 353-367.
33. Martin PD, Dane AL, Schneck DW, Warwick MJ. An open-label, randomized, three-way crossover trial of the effects of coadministration of rosuvastatin and fenofibrate on the pharmacokinetic properties of rosuvastatin and fenofibric acid in healthy male volunteers. *Clin Ther.* 2003; 25:459-71
34. Niemi M, Backman JT, Neuvonen M, Neuvonen PJ. Effects of gemfibrozil, itraconazole, and their combination on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of repaglinide: potentially hazardous interaction between gemfibrozil and repaglinide. *Diabetologia*, 2003, 46(3): 347- 351.
35. Pan WJ, Gustavson LE, Achari R, Rieser MJ, Ye X, Gutterman C, Wallin BA. Lack of a clinically significant pharmacokinetic interaction between fenofibrate and pravastatin in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol.* 2000; 40:316-23.
36. Podda M, Zuin M. Effects of fenofibrate on biliary lipids and bile acid pool size in patients type IV hyperlipoproteinemia. *Atherosclerosis* 1985; 55: 135-142.
37. Rouffy J, Sauvanet JP, Chanu B, Bakir R, Goy-Loeper J, Saya C, Pinaroli F. Évaluation à long terme de l'activité hypolipémiante et de la tolérance du fénofibrate. Effet à court terme du médicament sur les taux de lipides des lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL) et apoprotéines B. *Nouv Presse Méd* 1980; 9: 3747-3751.
38. Schneider AG, Ditschuneit HH, Stange EF, Ditschuneit H. Regulation of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase in freshly isolated human mononuclear cells by fenofibrate. 41<sup>e</sup> réunion du *European Atherosclerosis Group*, Stockholm, 2-3 juin 1984, publié par : L.A. CARLSON, A.G. OLSSON in: Treatment of hyperlipoproteinemia, Raven Press, New-York 1984: 181-184.
39. Seidehamel RJ. Fenofibrate in type IV and type V hyperlipoproteinemia. *Cardiology* 1989; 76 (suppl. 1): 23-32.
40. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002, 106: 3143-3421.  
([www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm](http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/cholesterol/index.htm))
41. Product Monograph of LIPIDIL EZ<sup>®</sup>; Date of Revision: January 16, 2017; BGP Pharma Inc.; Submission Control No.198956.



## **LISEZ CECI POUR UNE UTILISATION SRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT**

### **RENSEIGNEMENTS POUR LE PATIENT SUR LES MÉDICAMENTS**

#### **PrTARO-FENOFIBRATE E**

#### **Comprimés de fénofibrate, Norme Mfr.**

**145 mg**

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre TARO-FENOFIBRATE E et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Cette notice est un résumé et ne vous dira pas tout sur ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il y a de nouvelles informations sur TARO-FENOFIBRATE E.

#### **À quoi sert TARO-FENOFIBRATE E?**

TARO-FENOFIBRATE E est utilisé chez les adultes, y compris les adultes atteints de diabète de type 2, pour abaisser les taux de cholestérol et de lipides sanguins.

TARO-FENOFIBRATE E est utilisé avec l'ézétimibe pour réduire le cholestérol chez les adultes atteints d'un type spécifique de cholestérol élevé appelé « hyperlipidémie mixte ».

TARO-FENOFIBRATE E doit être utilisé avec des changements de régime alimentaire et de mode de vie.

#### **Comment agit TARO-FENOFIBRATE E?**

Le TARO-FENOFIBRATE E abaisse le cholestérol en diminuant la quantité de mauvais cholestérol (LDL) et de matières grasses dans le sang (triglycérides). Il augmente également la quantité de bon cholestérol (HDL) dans le sang.

#### **Quels sont les ingrédients du TARO-FENOFIBRATE E?**

Ingrédient médicamenteux : fénofibrate

Ingrédients non médicamenteux : dioxyde de silice colloïdale, crospovidone, hypromellose, lécithine (soja), cellulose microcristalline, alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, amidon pré-gélatinisé, laurylsulfate de sodium, stéarylfumarate de sodium, saccharose, talc, dioxyde de titane, gomme xanthane.

#### **TARO-FENOFIBRATE E se présente sous les formes posologiques suivantes:**

Comprimés pelliculés : 145 mg

**N'utilisez pas TARO-FENOFIBRATE E si vous :**

- avez de graves problèmes de foie ou de rein;
- avez des problèmes de vésicule biliaire;
- avez une pancréatite (une inflammation du pancréas qui provoque des douleurs abdominales) ;
- êtes allergique (hypersensible) au fénofibrate ou à des médicaments similaires ou si vous êtes allergique à l'un des ingrédients de TARO-FENOFIBRATE E;
- êtes allergique (hypersensible) aux arachides, à l'huile d'arachide, à la lécithine de soja ou à des produits apparentés en raison du risque de réaction allergique ;
- êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Si vous tombez enceinte pendant que vous prenez TARO-FENOFIBRATE E, communiquez avec votre professionnel de la santé immédiatement.
- allaitez ou envisagez d'allaiter;
- avez une photoallergie (sensibilité de la peau au soleil ou aux rayons UV) lorsque vous prenez un fibrate (une classe de médicaments utilisés pour réduire le cholestérol, qui comprend le TARO-FENOFIBRATE E et le gemfibrozol) ou un anti-inflammatoire appelé kétoprofène;
- prenez des statines (un autre type de médicament utilisé pour réduire le cholestérol) et avez des problèmes musculaires ou présentez des risques potentiels de développer des problèmes musculaires;
- ont moins de 18 ans.

**Pour éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre TARO-FENOFIBRATE E. Parlez de tout problème de santé ou de tout problème de santé que vous pourriez avoir, y compris si vous:**

- avez des problèmes de foie ou de rein;
- avez des problèmes de pancréas;
- avez des calculs biliaires;
- avez des problèmes de thyroïde;
- TARO-FENOFIBRATE E contient du saccharose. Adressez-vous à votre professionnel de la santé avant de prendre TARO-FENOFIBRATE E si on vous a dit que vous ne pouvez pas tolérer ou digérer certains sucres.

### **Autres avertissements à connaître:**

Vous devriez subir des examens réguliers avec votre professionnel de la santé pendant que vous prenez TARO-FENOFIBRATE E. Votre professionnel de la santé effectuera également des analyses sanguines régulières pour s'assurer que vous répondez bien à TARO-FENOFIBRATE E et que vous ne ressentez pas d'effets secondaires. Ces effets secondaires peuvent inclure de graves problèmes musculaires pouvant entraîner des lésions rénales ou même la mort. Le risque de problèmes musculaires est plus élevé chez certains patients. Informez votre professionnel de la santé si vous :

- ont plus de 70 ans ;
- avez des problèmes rénaux ou hépatiques;
- avez des problèmes de thyroïde;
- ou un membre de la famille proche a des problèmes musculaires familiaux ;
- buvez de grandes quantités d'alcool;
- avez une infection grave ou avez récemment subi une intervention chirurgicale ou subi un traumatisme;
- êtes déshydraté ou souffrez de vomissements excessifs, de diarrhée ou de transpiration;
- prenez des médicaments appelés statines pour réduire le cholestérol, comme la simvastatine, l'atorvastatine, la pravastatine, la rosuvastatine ou la fluvastatine;
- avez déjà eu des problèmes musculaires pendant un traitement par des fibrates tels que le fénofibrate, le bezafibrate ou le gemfibrozil.

Pendant que vous prenez TARO-FENOFIBRATE E, si vous ressentez des douleurs, une sensibilité ou une faiblesse musculaires, particulièrement avec de la fièvre, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

**Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou médecines alternatives.**

### **Les produits suivants peuvent interagir avec TARO-FENOFIBRATE E :**

- Les statines (autres médicaments utilisés pour abaisser le cholestérol) comme l'atorvastatine, la pravastatine, la simvastatine, etc. La prise d'une statine en même temps que TARO-FENOFIBRATE E peut augmenter le risque de problèmes musculaires graves.
- Les anticoagulants, tels que la warfarine ;
- Cyclosporine (un médicament qui peut être pris après une greffe d'organe) ;

- Cholestyramine ou médicaments similaires (utilisés pour abaisser le cholestérol);
- œstrogènes (hormones que l'on peut trouver dans les pilules contraceptives ou dans l'hormonothérapie substitutive) ;
- Certains médicaments utilisés pour traiter le diabète, comme le rosi glitazone ou pioglitazone.

### **Comment prendre TARO-FENOFIBRATE E:**

- TARO-FENOFIBRATE E peut être pris avec ou sans nourriture.
- Avalez le comprimé entier avec un verre d'eau.
- Ne pas écraser ni mâcher le comprimé.

### **Dose habituelle chez l'adulte :**

- La dose recommandée de TARO-FENOFIBRATE E est d'un comprimé à 145 mg par jour.
- Si vous êtes âgé ou avez des problèmes rénaux, la dose recommandée est d'un comprimé à 48 mg par jour. **Remarque :** TARO-FENOFIBRATE E n'est offert qu'en comprimés de 145 mg.

### **Surdosage :**

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

### **Dose oubliée :**

Si vous oubliez une dose, prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas une double dose pour faire pour une dose oubliée.

### **Quels sont les effets secondaires possibles de l'utilisation de TARO-FENOFIBRATE E?**

Ce ne sont pas tous les effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir en prenant TARO-FENOFIBRATE E. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne sont pas énumérés ici, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- Maux d'estomac, constipation, diarrhée, gaz
- Nausées Vomissements
- Mal de crâne

- Vertiges
- Fatigue
- Troubles du sommeil
- Faible libido
- Éruptions cutanées, rougeurs et démangeaisons, sensibilité de la peau à la lumière
- Chute de cheveux
- Perte de poids
- Douleur articulaire

TARO-FENOFIBRATE E peut causer des résultats anormaux aux analyses de sang. Votre professionnel de la santé décidera quand effectuer des analyses de sang et interprétera les résultats.

<b>Effets secondaires graves et que faire à leur sujet</b>			
Symptôme / effet	Parlez à votre santé professionnel		Arrêtez de prendre des médicaments et obtenez une aide médicale immédiate
	Seulement si sévère	Dans tous les cas	
<b>RARE</b> <b>Réaction allergique :</b> gonflement du visage, des lèvres, de la langue ou gorge, ce qui peut causer des difficultés à respirer			✓
<b>Caillot de sang dans les poumons :</b> douleur thoracique soudaine et difficulté à respirer			✓
<b>Caillot de sang dans la jambe :</b> douleur, rougeur ou gonflement des jambes			✓
<b>Inflammation du pancréas :</b> douleur à l'estomac qui dure et s'aggrave lorsque vous mentez bas, nausées, vomissements			✓
<b>PEU FRÉQUENT</b> <b>Problèmes musculaires graves :</b> douleurs musculaires ou des crampes, ou une faiblesse musculaire, en particulier avec de la fièvre et une sensation générale de malaise			✓
<b>Problèmes de foie :</b> jaunissement de la peau et blanc des yeux, urine foncée			✓

Si vous avez un symptôme ou un effet secondaire gênant qui n'est pas répertorié ici ou qui devient suffisamment grave pour interférer avec vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Signalement des effets secondaires**

Vous pouvez signaler tout effet secondaire suspecté associé à l'utilisation de produits de santé à Santé Canada par :

- Visiter la page Web sur la déclaration des effets indésirables ([www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-report.html](http://www.canada.ca/en/health-canada/services/drugs-health-products/medeffect-canada/adverse-reaction-report.html))
- Appelez sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Contactez votre professionnel de la santé si vous avez besoin d'informations sur la façon de gérer vos effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.*

### **Conservation :**

A conserver entre 15 et 30°C. A protéger de la lumière et de l'humidité.

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

### **Si vous souhaitez plus d'informations sur TARO-FENOFIBRATE E :**

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Trouvez la monographie complète du produit qui est préparée pour les professionnels de la santé et comprend ces renseignements pour les patients sur les médicaments en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada.html>) ou en appelant le 1-866- 840-1340.

Ce dépliant a été préparé par  
Sun Pharma Canada Inc.  
Brampton, ON  
L6T 1C1

Dernière révision : 13 juillet 2020