

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

Pr TEVA-GEMFIBROZIL

Comprimés de gemfibrozil

Comprimés de 600 mg, destinés à la voie orale

USP

Agent antihyperlipidémiant

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto, Canada
M1B 2K9
www.tevanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 25 novembre 1994

Date de révision :
Le 19 octobre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 274886

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

[2 CONTRE-INDICATIONS](#)

09/2023

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants.....	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique.....	5
4.4 Administration.....	5
4.5 Dose oubliée.....	5
5 SURDOSAGE	5
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	6
7.1 Cas particuliers	8
7.1.1 Grossesse.....	8
7.1.2 Allaitement.....	9
7.1.3 Enfants.....	9
7.1.4 Personnes âgées.....	9
8 EFFETS INDÉSIRABLES	9
8.1 Aperçu des effets indésirables	9
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	9
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	11
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
9.4 Interactions médicament-médicament	12
9.5 Interactions médicament-aliments.....	13
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales.....	13
9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	13
10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE	14
10.1 Mode d'action	14
10.2 Pharmacodynamie	14
10.3 Pharmacocinétique	15
11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	16
12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	16
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	17
13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	17
14 ESSAIS CLINIQUES	18

14.1	Essais cliniques, par indication.....	18
14.2	Études de biodisponibilité comparative.....	22
15	MICROBIOLOGIE	23
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE.....	23
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE.....	26
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS	27

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-GEMFIBROZIL (comprimé de gemfibrozil) est indiqué chez les adultes comme agent d'appoint au régime alimentaire et aux autres mesures thérapeutiques pour :

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

Dans certains cas d'hyperlipidémie familiale combinée avec hyperlipoprotéïnémie de type IIb ou de type IV, il se peut que le traitement par TEVA-GEMFIBROZIL seul ne soit pas suffisant.

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

Le gemfibrozil n'est pas indiqué pour le traitement de l'hyperlipoprotéïnémie de type I.

1.1 Enfants

Enfants (0 à > 18 ans) : Faute de données à sa disposition, Santé Canda n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

1.2 Personnes âgées

Aucune donnée n'est disponible.

2 CONTRE-INDICATIONS

TEVA-GEMFIBROZIL est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité au gemfibrozil ou à tout autre ingrédient, médicinal ou non, de TEVA-GEMFIBROZIL, ainsi qu'aux constituants du contenant. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- Dysfonctionnement hépatique ou rénal, y compris la cirrhose biliaire primitive.
- Cholécystopathie préexistante (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- Grossesse ou allaitement.
- Utilisation concomitante de répaglinide (hypoglycémiant oral) (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament](#)).
- Utilisation concomitante de simvastatine, en raison du risque possible de rhabdomyolyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Traitement initial : Avant de recourir au traitement par le gemfibrozil, il faut essayer de diminuer les taux sériques de lipides et de lipoprotéines par un régime alimentaire approprié, des exercices, une perte de poids chez les patients obèses, et la maîtrise de la glycémie chez le diabétique.
- Traitement à long terme : Étant donné qu'on recommande l'administration de gemfibrozil sur une longue période, il est fortement conseillé de procéder à des dosages, avant le traitement, afin de s'assurer que le patient a bien un taux élevé de lipides sériques ou un faible taux de cholestérol HDL. Au cours du traitement, faire doser régulièrement les lipides sériques et les lipoprotéines, y compris le calcul du rapport c-LDL/c-HDL, particulièrement chez les patients présentant une hyperlipoprotéïnémie de type IV.
- Puisque la preuve d'une baisse du taux de mortalité générale n'a pas été faite, n'administrer le gemfibrozil qu'aux patients mentionnés dans la section Indications.

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

La posologie recommandée chez l'adulte est de 1200 mg administrés en deux doses fractionnées (un comprimé de 600 mg deux fois par jour). La posologie quotidienne maximale recommandée est de 1500 mg.

4.4 Administration

TEVA-GEMFIBROZIL doit être pris sous forme de comprimés de 600 mg, administrés deux fois par jour — soit le matin et le soir — 30 minutes avant les repas.

4.5 Dose oubliée

En cas d'oubli, la dose omise doit être prise dès que l'omission est constatée, sauf si l'heure de la prochaine approche. Si tel est le cas, le patient doit simplement prendre la dose suivante à l'heure prévue, puis poursuivre son traitement selon l'horaire habituel. La dose oubliée ne doit pas être compensée par la prise d'une dose double.

5 SURDOSAGE

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

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

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 600 mg	Amidon pré-gélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, laurylsulfate de sodium, polysorbate 80 et stéarate de magnésium

Description

TEVA-GEMFIBROZIL est offert sous forme de comprimés pelliculés blancs de forme ovale portant les inscriptions « novo » et « 600 » gravées de part et d'autre. Offerts en flacons de 100 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Si le taux de lipides sériques n'a pas diminué de manière significative après 3 mois de traitement, l'administration de TEVA-GEMFIBROZIL doit être interrompue.

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

Si le médecin opte pour un traitement par TEVA-GEMFIBROZIL, il devrait en discuter avec le patient et l'informer des avantages prévus et des risques potentiels associés à l'administration à

long terme de ce médicament.

Carcinogenèse et mutagenèse

Il n'existe pas de données disponibles sur le pouvoir carcinogène ou mutagène du gemfibrozil chez l'être humain (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#), [Carcinogénicité](#) et [Mutagénicité](#)).

Appareil cardiovasculaire

Arythmies cardiaques

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

Cholestérol

Hématologie

Une baisse légère de l'hémoglobémie ou de l'hématocrite a été observée chez certains patients après le début d'un traitement par le gemfibrozil. Ces valeurs se stabilisent par la suite au cours d'un traitement à long terme. Par ailleurs, de graves cas d'anémie, de leucopénie, de thrombocytopénie, d'éosinophilie et d'hypoplasie médullaire ont été signalés en de rares occasions. On recommande donc d'effectuer des numérations globulaires périodiques pendant la première année de traitement par le gemfibrozil.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

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

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

Cholélithiase

Étant donné que le gemfibrozil peut augmenter l'excrétion du cholestérol dans la bile, il peut favoriser la formation de calculs biliaires. Si l'on redoute la présence de calculs biliaires, il est recommandé de faire un examen de la vésicule biliaire. En présence de calculs, interrompre le traitement par TEVA-GEMFIBROZIL (gemfibrozil).

Appareil locomoteur

Effets sur les muscles

On a signalé des cas de myalgie, de myosite et de rhabdomyolyse graves, accompagnés d'une élévation marquée du taux de créatine kinase (CK), lors de l'administration concomitante de gemfibrozil et d'inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament](#)). En présence d'une rhabdomyolyse grave, la myoglobulinurie qui s'ensuit peut causer une insuffisance rénale aiguë. Par conséquent, il ne faut pas administrer en concomitance les inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase et TEVA-GEMFIBROZIL.

La présence d'une myopathie, définie comme des douleurs ou une faiblesse musculaires accompagnées d'une élévation du taux plasmatique de créatine kinase (CK) à plus de 10 fois la limite supérieure de la normale, devrait être envisagée chez tout patient présentant une myalgie diffuse, une sensibilité ou une faiblesse musculaires et/ou une élévation marquée de la CK. Il faut mentionner aux patients de signaler sans tarder toute douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables, particulièrement si elles s'accompagnent de malaises ou de fièvre.

Le risque de myopathie et de rhabdomyolyse durant un traitement par un inhibiteur de l'HMG Co-A réductase augmente avec l'administration concomitante d'un dérivé de l'acide fibrique. Il faut sopeser avec soin les bienfaits et les risques d'une telle association médicamenteuse (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament](#)).

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

Santé reproductive : Effets potentiels chez les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Chez le rat mâle, l'administration, pendant 10 semaines, d'une dose équivalente à 3 et 10 fois celle recommandée chez l'homme a provoqué une diminution de la fertilité qui variait en fonction de la dose. Des études ultérieures ont montré que cette diminution était réversible 8 semaines environ après l'arrêt du traitement et qu'elle n'était pas héréditaire (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

Les femmes en âge de procréer devraient utiliser fidèlement une méthode anticonceptionnelle. Si une grossesse devait survenir malgré ces précautions, interrompre immédiatement le

traitement par TEVA-GEMFIBROZIL. Les femmes qui désirent avoir un enfant devraient cesser de prendre le gemfibrozil plusieurs mois avant de concevoir (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité du gemfibrozil n'ayant pas été établies chez les enfants, ce médicament n'est pas recommandé dans ce groupe d'âge.

7.1.4 Personnes âgées

Aucune donnée n'est disponible.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Avant la commercialisation, on a procédé à une évaluation minutieuse du gemfibrozil chez plus de 3000 patients, dans le cadre d'études cliniques contrôlées.

Les principaux symptômes qui se sont manifestés plus souvent dans le groupe traité par le gemfibrozil que dans le groupe témoin sont liés à l'appareil digestif. Nausées et vomissements ainsi que douleurs abdominales et épigastriques ont été observés plus souvent dans le groupe sous gemfibrozil que dans le groupe sous placebo. Toutefois, leur fréquence était faible : nausées, 4,3 % par rapport à 3,8 % dans le groupe témoin; vomissements, 2,3 % par rapport à 0,8 %; douleurs abdominales, 6,4 % par rapport à 4,2 %; et douleurs épigastriques, 3,4 % par rapport à 1,7 %.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables peuvent être utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs dans le monde réel.

Pour établir l'innocuité du produit, on a pris en considération les symptômes signalés durant la période de contrôle d'études menées auprès de 805 patients. Les symptômes qui figurent dans le [tableau 2](#) ont été signalés chez au moins 5 patients; quant aux réactions cutanées, tous les cas ont été pris en considération, quelle que fût leur fréquence.

Tableau 2 – Fréquence des symptômes signalés dans les études contrôlées précédant la commercialisation

	Gemfibrozil n = 529 (%)	Placebo n = 236 (%)
Organisme entier		
Étourdissements	2,8	4,2
Douleur thoracique	2,1	1,7
Fatigue	0,9	0,4
Appareil tégumentaire		
Éruption cutanée	2,5	1,3
Prurit	0,8	1,3
Dermatite	0,6	0,4
Urticaire	0,2	0,0
Appareil locomoteur		
Douleur dans les extrémités	1,5	1,7
Appareil digestif		
Douleur abdominale	6,4	4,2
Diarrhée	4,9	5,1
Nausées	4,3	3,8
Douleur épigastrique	3,4	1,7
Vomissements	2,3	0,8
Flatulence	1,5	2,1
Système endocrinien		
Goutte	0,9	0,8
Système nerveux central		
Céphalées	2,3	4,2
Paresthésie	0,9	0,4
Sens		
Vue brouillée	1,1	0,8

	Gemfibrozil n = 529 (%)	Placebo n = 236 (%)
Pourcentage de patients ayant abandonné l'étude en raison de symptômes cliniques	1,3 %	1,3 %

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

Troubles hépatobiliaires : Ictère cholestatique, pancréatite

Troubles du système nerveux central : Étourdissements, somnolence, névrite périphérique, dépression, diminution de la libido

Troubles génito-urinaires : Impuissance

Troubles de l'appareil locomoteur : Arthralgie, synovite, myalgie, myopathie, myasthénie, rhabdomyolyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES – Interactions médicament-médicament](#))

Réactions cutanées et sous-cutanées : Dermate exfoliative, photosensibilité

Troubles immunitaires : Œdème de Quincke, œdème laryngé

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

L'innocuité à long terme du gemfibrozil a été établie par l'étude Helsinki Heart Study (HHS), essai clinique de phase IV de prévention primaire d'une durée de 5 ans. Au cours de la phase menée en double insu de la HHS, 2046 patients ont pris du gemfibrozil pendant une période allant jusqu'à 5 ans. Le [tableau 3](#) présente les réactions indésirables les plus fréquemment signalées; on y trouve celles qui sont survenues chez au moins 1 % de tous les patients traités par le gemfibrozil. La dyspepsie (19,6 % c. 11,9 %), les douleurs abdominales (9,8 % c. 5,6 %), l'appendicite aiguë (1,2 % c. 0,6 %) et la fibrillation auriculaire (0,7 % c. 0,1 %) se sont produites plus souvent dans le groupe traité par le gemfibrozil que dans le groupe traité par placebo, alors que les fréquences de toutes les autres réactions indésirables étaient semblables dans les deux groupes.

Tableau 3 – Fréquence des effets indésirables dans la phase contrôlée de la Helsinki Heart Study

	Gemfibrozil n = 529 (%)	Placebo n = 236 (%)
Organisme entier		
Fatigue	3,8	3,5
Céphalées	1,2	1,1
Appareil digestif		
Dyspepsie	19,6	11,9
Douleur abdominale	9,8	5,6
Diarrhée	7,2	6,5
Flatulence	5,3	5,2
Nausées et/ou vomissements	2,5	2,1
Constipation	1,4	1,3
Appendicite aiguë	1,2	0,6
Système nerveux		
Vertige	1,5	1,3
Peau et annexes cutanées		
Eczéma	1,9	1,2
Éruptions cutanées	1,7	1,3
Pourcentage de patients ayant abandonné l'étude en raison de symptômes cliniques	10,4 %	7,3 %

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.4 Interactions médicament-médicament

Anticoagulants

Il faut faire preuve de prudence lors de l'utilisation concomitante d'anticoagulants et de gemfibrozil. Ainsi, on recommande de réduire la dose de l'anticoagulant de façon à maintenir le temps de Quick à une valeur compatible avec la prévention des complications hémorragiques. Il est également conseillé de mesurer fréquemment le temps de Quick, jusqu'à sa stabilisation.

Colestipol

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

Inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase

L'utilisation de fibrates seuls, comme le gemfibrozil, est parfois associée à de la myopathie. Une augmentation du risque d'effets indésirables musculaires, comprenant des cas de myalgie, de myosite et de rhabdomyolyse graves, accompagnés d'une élévation marquée du taux de créatine kinase (CK), a été observée par suite de l'utilisation concomitante de gemfibrozil et d'inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase. En présence de rhabdomyolyse grave, la myoglobulinurie qui s'ensuit peut causer une insuffisance rénale aiguë. Par conséquent, il ne faut pas administrer d'inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase en concomitance avec du gemfibrozil (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Le gemfibrozil, a-t-on signalé, a une incidence sur la pharmacocinétique des inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase, tels que la simvastatine, la rosuvastatine, l'atorvastatine, la lovastatine, la pitavastatine et la pravastatine. L'utilisation concomitante de gemfibrozil et de simvastatine est contre-indiquée. On doit également éviter la combithérapie gemfibrozil-rosuvastatine. Quant à l'association atorvastatine-gemfibrozil, il faut en évaluer les bienfaits et les risques avec attention et, le cas échéant, utiliser de préférence une dose de départ et une dose d'entretien plus faibles. Le traitement concomitant par le gemfibrozil et la pravastatine ou la lovastatine doit être utilisé avec prudence.

Lovastatine

Répaglinide

De graves cas d'hypoglycémie ont été signalés après la prise concomitante de répaglinide et de gemfibrozil. Ces cas sont probablement dus à l'inhibition du CYP2C8 par le gemfibrozil comme le démontrent des diminutions de la glycémie proportionnelles à la dose de gemfibrozil. Chez des volontaires sains, on a observé une hausse marquée de la concentration de la répaglinide lors de l'administration concomitante de gemfibrozil. La moyenne de l'aire sous la courbe (ASC) a été multipliée par 8 (écart : 6 à 15 fois) et la demi-vie, par 3. Lors de la prise d'itraconazole, un inhibiteur du CYP3A4, en association avec du gemfibrozil et de la répaglinide, les effets observés ont été encore plus importants : l'ASC de la répaglinide a été multipliée par 19 fois, et la demi-vie est passée de 1,3 à 6 heures.

9.5 Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les plantes médicinales.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

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

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

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

10.2 Pharmacodynamie

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

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

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

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

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

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

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

Métabolisme

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

Le gemfibrozil inhibe le CYP2C8, qui intervient dans la biotransformation de nombreux médicaments.

Le gemfibrozil peut altérer la biotransformation de plusieurs médicaments cardiovasculaires importants comme l'amiodarone, le vérapamil, la warfarine ainsi que celle d'autres agents, comme le tolbutamide.

On sait également que le gemfibrozil est un inhibiteur puissant du CYP2C9. Par conséquent, l'inhibition du CYP2C9 par le gemfibrozil peut altérer la biotransformation de plusieurs médicaments cardiovasculaires importants comme le carvedilol et le losartan, ainsi que celle d'autres agents, comme la phénytoïne et le diazépam.

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

Élimination

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

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

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver entre 15 °C et 30 °C. Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Ce produit pharmaceutique n'est soumis à aucune directive particulière de manipulation.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

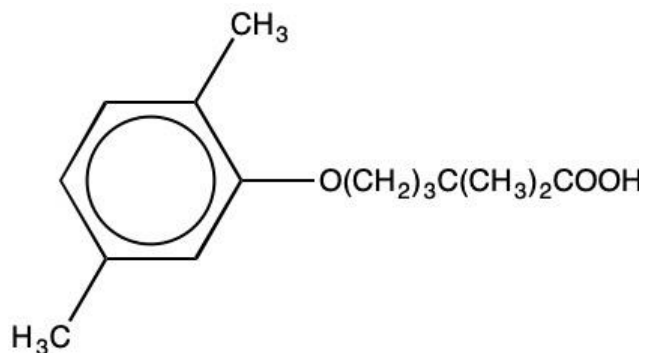
Dénomination commune : Gemfibrozil

Dénomination systématique : Acide 5-(2,5-diméthylphénoxy)-2,2-diméthylpentanoïque

Formule moléculaire : $C_{15}H_{22}O_3$

Masse moléculaire : 250,35 g/mol

Formule de structure :



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

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques, par indication

Hyperlipidémie

Gemfibrozil par rapport au placebo

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

Cholestérol total

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

Triglycérides

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

Cholestérol HDL

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

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

Après la phase contrôlée de l'étude multicentrique, 349 sujets ont participé à une phase ouverte. Les taux de cholestérol total, de triglycérides et de cholestérol LDL total sont demeurés en-dessous des valeurs de départ obtenues avec le placebo pendant toute la durée de l'essai à long terme. Le cholestérol HDL et le rapport cholestérol HDL/cholestérol total sont tous deux demeurés au-dessus des valeurs initiales obtenues avec le placebo durant l'essai à long terme. Après 12 mois lunaires de traitement, presque tous les paramètres lipidiques s'étaient améliorés. Les changements les plus importants survenus au cours du traitement à long terme concernaient le taux de cholestérol total, le cholestérol LDL, le cholestérol LDL total, le cholestérol HDL par rapport au taux de cholestérol total. Ces résultats indiquent que l'amélioration notée durant la période de contrôle s'est maintenue ou a augmenté au cours de l'essai à long terme.

Gemfibrozil par rapport au clofibrate

On a aussi étudié l'effet du gemfibrozil sur la régulation des lipides par rapport à celui du clofibrate. Dans une étude menée auprès de 32 patients présentant une hyperlipidémie de types IIa, IIb et IV, on a administré 1200 mg/j de gemfibrozil à 17 patients, tandis que 15 autres ont reçu 2000 mg/j de clofibrate pendant 18 semaines. Les deux médicaments ont produit des effets similaires sur le cholestérol plasmatique total ainsi que sur les taux de triglycérides et de cholestérol LDL, mais le gemfibrozil a augmenté bien davantage le rapport cholestérol HDL/cholestérol total et le rapport HDL/cholestérol total²¹. L'augmentation moyenne du cholestérol HDL était de 22,4 % avec le gemfibrozil et de 8,6 % avec le clofibrate. Quant au rapport cholestérol HDL/cholestérol total, il a augmenté de 43,0 % avec le gemfibrozil et de 25,9 % avec le clofibrate.

Maladie cardiovasculaire

Essai de prévention primaire (*Helsinki Heart Study*)

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

Tableau 4 – Distribution des patients atteints d'hyperlipidémie de type IIa, IIb, IV ou V, selon Fredrickson, dans les groupes de traitement gemfibrozil ou placebo

Groupe de traitement	Type d'hyperlipidémie, selon Fredrickson	Nombre total
-----------------------------	---	---------------------

	Type IIa	Type IIb	Type IV	Type V	
Gemfibrozil	1293	570	182	1	2046
Placebo	1297	561	177	0	2035

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

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

Tableau 5 – Variation du taux de lipides sériques chez les patients

Lipides sériques	Variation des valeurs initiales dans le groupe traité par le gemfibrozil sur une période de 5 ans			
	Type IIa (n = 1293)	Type IIb (n = 570)	Type IV (n = 182)	Ensemble des sujets* (n = 2046)
Triglycérides	-26,3 %	-44,3 %	-49,9 %	-37,3 %
Cholestérol total	-9,2 %	-8,6 %	-5,0 %	-8,7 %
Cholestérol LDL	-11,4 %	-4,1 %	+4,8 %	-8,2 %
Cholestérol HDL	+8,5 %	+11,7 %	+9,6 %	+9,0 %
Cholestérol non HDL	-13,5 %	-12,4 %	-7,8 %	-12,5 %

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

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

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

Tableau 6 – Résumé des critères de jugement cardiovasculaires sur une période d'étude de 5 ans

Traitement et critère de jugement	Année					Nombre total (Taux / 1000)
	1	2	3	4	5	
Nombre de sujets						
Gemfibrozil (N = 2046)						
IM non mortel ¹	12	13	7	6	6	45 (22,0) ²
IM mortel	0	0	4	2	0	6 (2,9)
Mort cardiaque subite ¹	1	0	1	2	1	5 (2,4)
Mort cardiaque sans témoin	0	0	0	0	0	0 (0,0)
Total	14	13	12	10	7	56 (27,4)
Placebo (N = 2035)						
IM non mortel ¹	11	11	13	18	18	71 (34,9) ²
IM mortel	2	3	1	0	2	8 (3,9)
Mort cardiaque subite ¹	0	1	2	1	0	4 (2,0)
Mort cardiaque sans témoin	0	0	0	0	1	1 (0,5)
Total	13	15	16	19	21	84 (41,3)

¹ IM = Infarctus du myocarde

² Trois sujets du groupe sous gemfibrozil et 6 sujets du groupe sous placebo sont décédés après avoir survécu à un IM précédent.

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

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

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

Lithogénèse

Étude précédant la commercialisation

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

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

Étude après commercialisation

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

14.2 Études de biodisponibilité comparative

Le tableau ci-après présente une comparaison des données pharmacocinétiques plasmatiques de deux préparations de gemfibrozil en comprimés de 600 mg — TEVA-GEMFIBROZIL et LOPID®

— mesurées dans le cadre d'une étude de biodisponibilité comparative à deux facteurs comprenant l'administration d'une seule dose.

Tableau 7 – Résumé des données de biodisponibilité comparative

Gemfibrozil (1 x 600 mg) D'après les données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)			
Paramètre	TEVA-GEMFIBROZIL¹	LOPID²	Rapport des moyennes géométriques (%)
ASC _T (µg·h/mL)	66,02 67,96 (23)	67,36 69,18 (23)	98
ASC _i (µg·h/mL)	66,69 68,61 (23)	68,03 69,89 (23)	98
C _{max} (µg/mL)	19,7 20,5 (30)	22,0 22,7 (24)	90
t _{max} ³ (h)	1,87 (0,99)	1,45 (0,50)	
t _½ ³ (h)	1,59 (0,22)	1,69 (0,25)	

¹ Comprimés TEVA-GEMFIBROZIL, fabriqués par Teva Canada Limitée.

² Comprimés LOPID de 600 mg, fabriqués par Pfizer Canada Inc., achetés au Canada.

³ Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Tableau 8 – Toxicité du gemfibrozil par suite de l'administration d'une dose unique

Animal	Sexe	DL₅₀ (mg/kg)	
		Voie orale	Voie intrapéritonéale
Souris	M & F	3162	380
Rats	M & F	4786	380

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

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

Toxicité chronique

Des études à long terme dans lesquelles le gemfibrozil a été administré à des doses égales ou dix fois supérieures à celles employées chez l'être humain ont été menées chez le rat et la souris.

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

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

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

Carcinogénicité : Des études de toxicologie menées chez le rat mâle ont montré une augmentation dose-dépendante des tumeurs bénignes des cellules de Leydig. Des cataractes sous-capsulaires ont été observées chez les mâles ayant reçu la dose élevée, dans les deux yeux chez 10 % d'entre eux et dans un seul œil chez 6,3 %.

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

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

Trois médicaments de cette classe ont été comparés dans une étude sur le pouvoir carcinogène menée chez le rat : le fénofibrate (administré à raison de 10 et de 60 mg/kg, soit 0,3 et 1,6 fois la dose utilisée chez l'être humain), le clofibrate (administré à raison de 400 mg/kg, soit 1,6 fois la dose utilisée chez l'être humain) et le gemfibrozil (administré à raison de 250 mg/kg, soit 1,7 fois la dose utilisée chez l'être humain). Une augmentation des adénomes à cellules acineuses du pancréas a été observée chez les mâles et les femelles sous fénofibrate. Dans le cas du clofibrate, les mâles ont présenté une augmentation des carcinomes hépatocellulaires et des adénomes à cellules acineuses du pancréas, et les femelles, une augmentation des nodules néoplasiques dans le foie. Une augmentation des nodules néoplasiques a également été observée dans le foie des mâles et des femelles traités par le gemfibrozil, mais dans le cas des tumeurs à cellules interstitielles du testicule, les trois médicaments en ont entraîné une hausse.

Mutagénicité : Le potentiel mutagène du gemfibrozil a été évalué en conditions standard par recherche des mutations ponctuelles dans le test d'Ames. Trois concentrations de gemfibrozil (100, 500 et 2500 mcg/plaque) avec ou sans activation métabolique ont été testées sur cinq souches de *Salmonella typhimurium*. Avec ou sans activation métabolique, aucune des concentrations n'a entraîné davantage de colonies révertantes dans les cinq souches testées

que dans les souches témoins. On a donc conclu que le gemfibrozil ne présentait pas de potentiel mutagène dans les cinq souches de *Salmonella* testées.

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

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

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie de LOPID, Pfizer Canada Inc., 22 octobre 2001.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LE PRÉSENT DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

PrTEVA-GEMFIBROZIL

comprimés de gemfibrozil

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre TEVA-GEMFIBROZIL, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur TEVA-GEMFIBROZIL.

À quoi TEVA-GEMFIBROZIL sert-il?

TEVA-GEMFIBROZIL est utilisé en association avec des modifications du régime alimentaire et d'autres médicaments afin de réduire les taux de cholestérol et de triglycérides (un type de lipide) dans le sang. On l'emploie pour traiter les adultes qui :

- présentent de très forts taux de triglycérides et qui sont à risque élevé de complications, comme la pancréatite;
- ont des taux de cholestérol élevés.

Comment TEVA-GEMFIBROZIL agit-il?

TEVA-GEMFIBROZIL est régulateur des lipides. C'est un agent qui diminue la quantité de triglycérides et de cholestérol dans le sang. TEVA-GEMFIBROZIL augmente également le cholestérol des lipoprotéines de haute densité.

Quels sont les ingrédients de TEVA-GEMFIBROZIL?

Ingrédient médicinal : Gemfibrozil

Ingrédients non médicinaux : Amidon prégélifié, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium, laurylsulfate de sodium, polysorbate 80 et stéarate de magnésium.

TEVA-GEMFIBROZIL est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 600 mg.

Vous ne devez pas prendre TEVA-GEMFIBROZIL si :

- vous êtes allergique au gemfibrozil ou à tout autre ingrédient de TEVA-GEMFIBROZIL;
- vous souffrez de dysfonctionnement rénal ou hépatique, cirrhose biliaire primitive comprise;
- vous souffrez de trouble de la vésicule biliaire;
- vous êtes enceinte croyez l'être
- vous allaitez;

- vous prenez du répaglinide;
- vous prenez de la simvastatine.

Avant de prendre TEVA-GEMFIBROZIL, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si :

- vous avez des antécédents de jaunisse ou de maladie du foie;
- vous envisagez une grossesse;
- vous avez l'intention d'allaiter;
- vous prenez des médicaments appelés « statines », ou plus précisément « inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase », qui sont des agents utilisés pour abaisser le cholestérol.

Autres mises en garde pertinentes

Analyses et bilan de santé : Il se peut que votre professionnel de la santé vous fasse passer des tests de sang avant le début du traitement par TEVA-GEMFIBROZIL, puis régulièrement par la suite. Ces tests servent à vérifier :

- la quantité de cholestérol et d'autres lipides dans votre sang;
- votre fonction hépatique;
- la quantité d'hémoglobine, de globules blancs et de plaquettes dans votre sang.

Selon les résultats de ces tests, votre professionnel de la santé pourrait ajuster votre dose, suspendre votre traitement par TEVA-GEMFIBROZIL ou y mettre fin définitivement.

Calculs biliaires : TEVA-GEMFIBROZIL peut causer des calculs biliaires. Si vous avez des nausées et des vomissements ou éprouvez une douleur intense dans la région supérieure de l'abdomen ou de la douleur dans l'épaule droite, faites-le savoir à votre professionnel de la santé, afin qu'il effectue des tests pour vérifier si vous avez des calculs biliaires.

Troubles musculaires : TEVA-GEMFIBROZIL peut causer de graves problèmes musculaires appelés *myopathie* (maladie qui affecte les muscles qui s'attachent aux os) et *rhabdomyolyse* (dégradation de muscles endommagés). La rhabdomyolyse peut causer une atteinte rénale chez certains individus. Le risque de rhabdomyolyse est plus élevé chez certaines personnes. Si l'une des situations mentionnées ci-dessous s'applique à vous, mentionnez-le à votre professionnel de la santé :

- Infection du sang (septicémie)
- Tension artérielle basse
- Problèmes métaboliques, endocriniens ou électrolytiques
- Crises épileptiques non maîtrisées
- Chirurgie récente ou à venir

Si vous ressentez de la douleur, de la sensibilité, des courbatures ou de la faiblesse dans les muscles, mentionnez-le **immédiatement** à votre professionnel de la santé, surtout si vous faites également de la fièvre.

Fertilité : TEVA-GEMFIBROZIL peut affecter la fertilité masculine. Si cet effet vous préoccupe, parlez-en avec votre professionnel de la santé.

Grossesse et contraception : TEVA-GEMFIBROZIL ne doit pas être pris durant la grossesse, car il peut nuire au bébé à naître. Si vous envisagez une grossesse, mentionnez-le à votre professionnel de la santé. Si vous êtes en mesure de devenir enceinte, votre professionnel de la santé vous demandera d'utiliser une méthode de contraception hautement efficace durant le traitement par TEVA-GEMFIBROZIL. Si vous vous rendez compte que vous êtes enceinte pendant le traitement, cessez de prendre TEVA-GEMFIBROZIL et communiquez avec votre professionnel de la santé **sur-le-champ**.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-GEMFIBROZIL :

- Anticoagulants
- Colestipol, utilisé pour abaisser les taux de cholestérol dans le sang
- Agents appelés *inhibiteurs de l'HMG Co-A réductase*, tels que la simvastatine, la rosuvastatine, l'atorvastatine, la lovastatine, la pitavastatine et la pravastatine,
- Répaglinide, médicament utilisé pour le traitement du diabète, qui sert à abaisser le cholestérol sanguin
- Répaglinide, utilisé pour traiter le diabète de type 2

Utilisation de TEVA-GEMFIBROZIL

- Prenez TEVA-GEMFIBROZIL exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué.
- Prenez TEVA-GEMFIBROZIL le matin et le soir, 30 minutes avant de manger.
- Suivez toutes les mesures recommandées par votre professionnel de la santé en matière de régime alimentaire, d'activité physique et de surveillance du poids.

Dose habituelle

La dose habituelle est de 600 mg deux fois par jour. La dose maximale est de 1500 mg par jour.

Surdosage

Les signes de surdosage comprennent les manifestations suivantes :

- Crampes d'estomac
- Anomalies des résultats de l'exploration fonctionnelle hépatique
- Diarrhée
- Douleurs musculaires et articulaires
- Nausées et vomissements

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-GEMFIBROZIL, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez omis de prendre votre dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre oubli. Toutefois, si l'heure de la prochaine dose approche, laissez tomber la dose omise et prenez la suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas deux doses en même temps.

Effets secondaires possibles de TEVA-GEMFIBROZIL

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-GEMFIBROZIL. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Effets indésirables possibles :

- Douleur ou malaise abdominaux
- Diarrhée
- Nausées
- Vomissements
- Étourdissements
- Fatigue ou forte envie de dormir
- Eruptions ou démangeaisons cutanées, urticaire
- Douleur musculaire
- Gaz
- Goutte
- Maux de tête
- Sensation de picotement ou de douleur dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds
- Vue brouillée
- Impuissance (incapacité à entrer en érection ou à le rester)
- Douleur articulaire
- Photosensibilité (réaction cutanée à la lumière du soleil)
- Constipation

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Appendicite : Douleur intense et persistante dans la partie inférieure droite de l'abdomen.			√
Douleur thoracique			√
PEU FRÉQUENT			
Fibrillation auriculaire (anomalie de la fréquence cardiaque, laquelle est rapide et irrégulière) : Inconfort au niveau de la poitrine, avec perception désagréable des battements cardiaques, évanouissement, essoufflement, faiblesse.		√	
RARE			
Réactions allergiques : Difficulté à parler, à avaler ou à respirer, respiration sifflante, chute de la tension artérielle, nausées et vomissements, urticaire ou éruptions cutanées, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, enflure des ganglions lymphatiques, cloques et desquamation cutanées.			√
Cholestase (diminution de la sécrétion de bile par le foie) : Ictère (jaunissement de la peau ou du blanc des yeux), urines foncées, selles pâles.		√	
Dépression (humeur triste persistante) : Modifications de l'appétit ou du poids, sentiment de n'être bon à rien, de culpabilité, de regret, d'impuissance ou de désespoir, évitement des activités sociales,		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux d'urgence
	Dans les cas graves seulement	Dans tous les cas	
de la famille, des rassemblements et des activités avec les amis, baisse de la libido (désir sexuel).			
Troubles musculaires : Myalgie/myopathie/myasthénie (douleur ou faiblesse musculaires) : Courbatures, sensibilité ou faiblesse musculaires inexplicables. Rhabdomyolyse (dégradation de muscles endommagés) : Sensibilité musculaire, faiblesse, urine rouge-brun (couleur thé).	√		
Pancréatite (inflammation du pancréas) : Douleur abdominale haute, fièvre, fréquence cardiaque rapide, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher.			√

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d'être associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

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

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

Conservation

Conserver ce médicament entre 15 °C et 30 °C, hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-GEMFIBROZIL :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto, Ontario M1B 2K9.

Dernière révision : 19 octobre 2023