Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient e s

[Pr]SPC-Fenofibrate E

Comprimés de fénofibrate

Pour utilisation orale

145 mg

Norme du fabricant

Régulateur du métabolisme lipidique

Sun Pharma Canada Inc.
126 East Drive
Brampton (Ontario)
L6T 1C1

Date d'approbation :

2026-07-28

Numéro de contrôle : 306488

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune au moment de la plus récente autorisation	

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé 4

1. Indications 4

1.1. Pédiatrie 4

1.2. Gériatrie 4

2. Contre-indications 4

4. Posologie et administration 5

4.1. Considérations posologiques 5

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique 5

4.4. Administration 6

4.5. Dose oubliée 7

5. Surdose 7

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 7

7. Mises en garde et précautions 7

Généralités 8

Appareil musculosquelettique 8

Cancérogenèse et génotoxicité 9

Fonction rénale 9

Fonction hépatique, biliaire et pancréatique 10

Santé reproductive 10

Surveillance et examens de laboratoire 10

Système sanguin et lymphatique 11

7.1. Populations particulières 11

7.1.1. Grossesse 11

7.1.2. Allaitement 11
7.1.3. Enfants et adolescents 11
7.1.4. Personnes âgées 11
8. Effets indésirables 12
8.1. Aperçu des effets indésirables 12
8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques 12
8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 15
8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation 16
9. Interactions médicamenteuses 16
9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses 16
9.3. Interactions médicament-comportement 16
9.4. Interactions médicament-médicament 16
9.5. Interactions médicament-aliment 20
9.6. Interactions médicament-plante médicinale 21
9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire 21
10. Pharmacologie clinique 21
10.1. Mode d'action 21
10.2. Pharmacodynamie 21
10.3. Pharmacocinétique 23
11. Conservation, stabilité et mise au rebut 24
Partie 2 : Renseignements scientifiques 25
13. Renseignements pharmaceutiques 25
14. Études cliniques 26
14.1. Études cliniques par indication 26
14.2. Étude de biodisponibilité comparatives 29
16. Toxicologie non clinique 34
17. Monographie de référence 38
Renseignements destinés aux patient e s 39

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnel de la santé

1. Indications

SPC-Fenofibrate E (comprimés de 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 :

- Traitement des patients présentant une dyslipoprotéinémie (hypercholestérolémie, hyperlipidémie de type IIa ou mixte de type IIb, selon la classification de Fredrickson), y compris des patients atteints de diabète de type 2 (non insulinodépendant), 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.
- 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.

SPC-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 SPC-Fenofibrate E administré seul ne soit pas un traitement adéquat chez certains patients présentant une hyperlipidémie familiale mixte de type IIb et une hyperlipoprotéinémie de type IV.

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

1.1. Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : D'après les données examinées par Santé Canada, l'innocuité et l'efficacité du fénofibrate en comprimés dans la population pédiatrique n'ont pas été démontrées. Par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada (voir 7.1.3 Enfants et adolescents).

1.2. Gériatrie

Gériatrie (≥ 65 ans) : Les données tirées des études et de l'expérience cliniques laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique n'entraîne pas de différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

2. Contre-indications

L'utilisation de SPC-Fenofibrate E est contre-indiquée chez :

- Patients qui présentent une hypersensibilité au fénofibrate, à l'un des ingrédients entrant dans la composition du médicament ou à l'un des composants de l'emballage, notamment l'huile d'arachide (ou de cacahuète), la lécithine de soya ou des produits connexes. Pour obtenir une liste complète, voir 6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement.
- Patients qui présentent une insuffisance hépatique (notamment cirrhose biliaire primitive et anomalie persistante et inexpliquée de la fonction hépatique).
- Patients qui présentent une maladie préexistante de la vésicule biliaire (voir 7 Fonction hépatique, biliaire et pancréatique).
- Patients qui présentent une insuffisance rénale grave (clairance de la créatinine < 30 mL/min).
- Patients qui présentent une pancréatite chronique ou aiguë.
- Femmes enceintes et allaitantes.
- Patients qui présentent une réaction photoallergique ou phototoxique connue durant un traitement par des fibrates ou par le kétoprofène.
- La co-administration de SPC-Fenofibrate E avec des inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines) est contre-indiquée chez des patients présentant des facteurs prédisposant à la myopathie.

4. Posologie et administration

4.1. Considérations posologiques

Les comprimés SPC-Fenofibrate E sont offerts en concentration de 145 mg, ce qui peut ne pas convenir à toutes les recommandations posologiques indiquées ci-dessous :

- Avant de recevoir SPC-Fenofibrate E, les patients doivent suivre un régime alimentaire faible en cholestérol [au moins équivalant à celui du *Adult Treatment Panel III (ATP III) and Therapeutic Lifestyle Changes*]. Les patients doivent aussi poursuivre ce régime pendant le traitement par SPC-Fenofibrate E. Si nécessaire, un programme comprenant un régime amaigrissant et de l'activité physique devrait être instauré.
- Avant de prescrire SPC-Fenofibrate E, il faut exclure les causes secondaires pouvant expliquer une élévation des taux lipidiques plasmatiques. Un profil lipidique doit aussi être réalisé.
- Si après trois mois de traitement, aucune amélioration significative du taux de lipides sériques n'est obtenue, il faut cesser l'administration de SPC-Fenofibrate E.

4.2. Posologie recommandée et ajustement posologique

- La dose de SPC-Fenofibrate E habituellement recommandée chez l'adulte est d'un comprimé de 145 mg par jour, pris à n'importe quel moment, avec ou sans nourriture. Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau. Chez les personnes

âgées, la dose initiale devrait être limitée à 48 mg par jour. **Remarque :** SPC-Fenofibrate E n'est offert qu'en comprimés de 145 mg. La posologie doit être individualisée selon la réponse du patient et elle doit être modifiée, au besoin, après une évaluation périodique des paramètres lipidiques.

- La dose maximale recommandée de SPC-Fenofibrate E est de 145 mg par jour.
- Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale, le traitement par le fénofibrate nanocristallisé doit être amorcé à une dose de 48 mg par jour. On pourra augmenter cette dose uniquement après avoir évalué ses effets sur la fonction rénale et les taux de lipides. **Remarque :** SPC-Fenofibrate E n'est offert qu'en comprimés de 145 mg.
- SPC-Fenofibrate E peut être administré en concomitance avec l'ézétimibe de 10 mg une fois par jour par voie orale, avec ou sans nourriture, de préférence au même moment chaque jour.
- Traitement initial : avant d'instaurer un traitement par le fénofibrate, il faut réaliser des analyses de laboratoire pour s'assurer que les taux lipidiques sont constamment anormaux. On doit tenter d'abaisser les taux lipidiques sériques à l'aide d'un régime approprié, d'exercices physiques et d'une perte de poids chez les patients obèses. Les causes secondaires d'hypercholestérolémie, telles que le diabète de type 2 non maîtrisé, l'hypothyroïdie, le syndrome néphrotique, la dysprotéinémie, une maladie du foie obstructive, le traitement pharmacologique et la consommation excessive d'alcool, doivent être adéquatement traitées avant qu'un traitement par le fénofibrate soit amorcé. Chez les patients exposés à un risque élevé, une attention particulière doit être accordée aux autres facteurs de risque tels que le tabagisme, l'emploi de préparations contenant des œstrogènes et l'hypertension mal maîtrisée.
- Traitement de longue durée : puisque l'administration de fénofibrate à long terme est recommandée, les risques et les avantages potentiels du traitement doivent être évalués avec soin. Avant d'entreprendre le traitement, il faut réaliser des analyses de laboratoire appropriées pour s'assurer que les patients ont un taux sérique élevé de cholestérol et (ou) de triglycérides ou un faible taux de cholestérol des HDL.
- La réponse au traitement doit être surveillée par une détermination des valeurs lipidiques sériques (p. ex. cholestérol total, C LDL, triglycérides). Si une réponse lipidique sérique importante n'est pas obtenue en trois mois, le traitement par SPC-Fenofibrate E doit être arrêté.
- L'utilisation de SPC-Fenofibrate E n'est pas recommandée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique en raison du manque de données disponibles.
- SPC-Fenofibrate E ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave, dont les patients dialysés.

4.4. Administration

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

4.5. Dose oubliée

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

5. Surdose

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

Pour obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6. Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique/teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé pelliculé 145 mg	alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, gomme de xanthane, hypromellose, laurylsulfate de sodium, lécithine de soja, stéarylfumarate de sodium, sucrose, talc

Présentation

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

Composition

Les comprimés SPC-Fenofibrate E à 145 mg sont de couleur blanc à blanc cassé, ovales, biconvexes et pelliculés, avec l'inscription « RH 38 » gravée d'un côté et lisse de l'autre côté. Ils sont offerts en flacons de polyéthylène haute densité (PEHD) de 100 et 500 comprimés et en plaquettes alvéolées de 10 comprimés (1 x 10).

7. Mises en garde et précautions

Généralités

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

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

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

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

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

Traitement d'association avec l'ézétimibe : lorsqu'on se propose d'administrer SPC-Fenofibrate E avec l'ézétimibe, il convient également de consulter la monographie de l'ézétimibe. L'administration concomitante d'ézétimibe et de fibrates autres que le fénofibrate n'a pas été étudiée. Par conséquent, l'administration concomitante d'ézétimibe et d'un fibrate (autre que le fénofibrate) n'est pas recommandée (voir 9.4 Interactions médicament-médicament, et la monographie de l'ézétimibe).

Appareil musculosquelettique

L'utilisation de fibrates seuls, y compris SPC-Fenofibrate E, peut parfois entraîner une myosite, une myopathie ou une rhabdomyolyse, généralement chez les patients atteints d'une insuffisance rénale et dans les cas d'hypoalbuminémie. On doit recommander aux patients recevant SPC-Fenofibrate E de signaler sans tarder toute myalgie diffuse, crampe, douleur, faiblesse ou sensibilité musculaire inexpliquée, surtout si elle est accompagnée de malaises ou de fièvre. Une évaluation médicale rapide doit déterminer s'ils présentent une myopathie et inclure la mesure du taux de créatine phosphokinase sérique. Si on suspecte ou observe une élévation marquée du taux de CK (5 fois la limite supérieure de la normale), ou si une myopathie et/ou une myosite est diagnostiquée, le traitement par SPC-Fenofibrate E doit être arrêté.

Les patients qui présentent des facteurs prédisposant à la myopathie peuvent être exposés à un risque accru de rhabdomyolyse (voir 7 Généralités, Fénofibrate et inhibiteurs de l'HMG-CoA

réductase (statines)). Pour ces patients, les risques et les avantages potentiels du traitement par le fénofibrate doivent être soigneusement évalués.

Le risque de toxicité musculaire peut être accru si le médicament est administré avec un autre fibrate ou un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase, surtout en cas de maladie musculaire préexistante (voir 7 Généralités, Fénofibrate et inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)). Par conséquent, l'administration du fénofibrate en concomitance avec un inhibiteur de l'HMG-CoA réductase ou un autre fibrate doit être réservée aux patients atteints de dyslipidémie mixte grave chez qui le risque de maladies cardiovasculaires est élevé, mais qui ne présentent aucun antécédent de maladie musculaire, ni aucun facteur prédisposant à la myopathie (voir 7 Généralités, Fénofibrate et inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)), et cet usage nécessite que l'on surveille étroitement tout signe de toxicité musculaire.

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

Cancérogenèse et génotoxicité

Au cours d'études de longue durée sur la toxicité et la carcinogénicité menées chez les animaux, le fénofibrate s'est révélé oncogène sur le foie de rats mâles ayant reçu des doses 12 fois plus élevées que celles recommandées chez l'humain. À ces doses, on a également noté une augmentation du nombre de tumeurs bénignes à cellules de Leydig chez les rats mâles. L'incidence des tumeurs des cellules acineuses du pancréas chez les rats mâles augmente lorsque les doses administrées sont de 9 à 40 fois supérieures à celles administrées chez l'humain. Cependant, à des doses similaires, les souris et les rates ne sont pas affectées. Une prolifération hépatocellulaire de peroxysomes a été observée après l'administration de fénofibrate à des rats (voir 16 Toxicologie non clinique, Cancérogénicité). De tels changements n'ont pas été observés dans le foie humain, même après 3,5 ans de traitement par le fénofibrate.

Fonction rénale

Chez les patients atteints d'hypoalbuminémie (p. ex. en cas de syndrome néphrotique), et chez ceux qui présentent une insuffisance rénale, la dose de fénofibrate doit être réduite et la fonction rénale doit être surveillée périodiquement (voir 7 Appareil musculosquelettique, 4 Posologie et administration et 10 Pharmacologie clinique).

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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

Si l'on soupçonne une cholélithiase chez un patient recevant de l'ézétimibe et SPC-Fenofibrate E, il est recommandé de procéder à un examen de la vésicule biliaire et d'envisager un traitement hypolipidémiant de remplacement (voir 8 Effets indésirables).

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

Cholélithiase : le fénofibrate peut augmenter l'excrétion de cholestérol par la bile, ce qui peut favoriser la formation de calculs biliaires. Des examens de la vésicule biliaire sont recommandés si l'on soupçonne la présence de calculs. Le traitement par SPC-Fenofibrate E doit être interrompu si ces soupçons sont fondés.

Santé reproductive

Les épreuves standard visant à déterminer les effets tératogènes, ceux sur la fertilité et les effets périnatals et postnatals chez les animaux ont montré une absence relative de risque. Toutefois, une toxicité embryonnaire est survenue chez les animaux dont les mères recevaient des doses toxiques (voir 16 Toxicologie non clinique).

Surveillance et examens de laboratoire

Des tests de la fonction hépatique ont, à l'occasion, révélé des anomalies durant l'administration de fénofibrate, notamment une élévation des transaminases et une diminution ou, rarement, une augmentation de la phosphatase alcaline. Au cours de cinq études comparatives avec placebo, d'une durée de 2 à 6 mois, des augmentations allant jusqu'à > 3 fois la limite supérieure de la normale sont survenues chez 2,9 % (14/477) des patients traités par le fénofibrate comparativement à 0,5 % (2/386) des patients ayant reçu le placebo. Dans l'étude DAIS, d'une durée de 3 ans, des augmentations allant jusqu'à 3 fois la limite supérieure de la normale sont survenues chez 1,9 % (4/207) des patients traités par le fénofibrate comparativement à 0 % des patients ayant reçu le placebo (0/211). Des tests de suivi, réalisés soit à la fin du traitement soit pendant la poursuite du traitement, ont montré que les valeurs des transaminases revenaient généralement à la normale. Par conséquent, des épreuves fonctionnelles hépatiques périodiques (AST, ALT et GGT), en plus des autres tests de référence, sont recommandées tous les 3 mois durant les 12 premiers mois et au moins une fois par an par la suite. Le traitement par SPC-Fenofibrate E doit être interrompu si des anomalies persistent et (ou) les taux d'AST et d'ALT dépassent plus de 3 fois la limite supérieure de la normale.

Traitement d'association avec l'ézétimibe : lorsque l'ézétimibe est administré chez un patient recevant déjà SPC-Fenofibrate E, on doit envisager de procéder à des épreuves de la fonction hépatique au début du traitement avec l'ézétimibe, et par la suite, conformément aux recommandations. Lorsqu'on instaure un traitement conjoint avec l'ézétimibe et SPC-Fenofibrate E, on doit procéder à des épreuves de la fonction hépatique au début du traitement conformément aux recommandations ci-dessus (voir 8 Effets indésirables).

Système sanguine et lymphatique

De faibles diminutions de l'hémoglobine, de l'hématocrite et du nombre de leucocytes ont été observées à l'occasion chez certains patients après l'instauration du traitement par le fénofibrate. Toutefois, ces valeurs se stabilisent lorsque l'administration est de longue durée. On recommande d'obtenir périodiquement une numération globulaire durant les 12 premiers mois de traitement par le fénofibrate.

7.1. Populations particulières

7.1.1. Grossesse

L'innocuité chez la femme enceinte n'a pas été établie. Le fénofibrate a produit un effet embryocide chez les rates lorsqu'il a été administré à des doses de 7 à 10 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain, et chez les lapines lorsqu'il a été administré à des doses 9 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (exprimée en mg/m^2 de la surface). Il n'existe pas d'étude adéquate et bien contrôlée chez la femme enceinte. Le fénofibrate ne doit pas être utilisé pendant la grossesse (voir 16 Toxicologie non clinique).

7.1.2. Allaitement

On ignore si le fénofibrate et (ou) ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. On ne peut pas écarter un risque pour le nourrisson. Par conséquent, SPC-Fenofibrate E ne doit pas être utilisé chez les femmes qui allaitent (voir 16 Toxicologie non clinique).

7.1.3. Enfants et adolescents

Enfants et adolescents (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée sur l'innocuité et l'efficacité du fénofibrate chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4. Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : le fénofibrate est excrété par les reins. Par conséquent, les personnes âgées présentant une atteinte de la fonction rénale peuvent être exposées à un risque plus élevé d'effets indésirables à SPC-Fenofibrate E. Puisque les personnes âgées sont plus susceptibles de présenter une diminution de la fonction rénale, la posologie doit être déterminée avec prudence (voir 4 Posologie et administration).

8. Effets indésirables

8.1. Aperçu des effets indésirables

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

8.2. Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

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

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

Les effets indésirables, indépendamment de leur rapport de cause à effet, signalés chez plus de 1 % des patients sont énumérés au Tableau 2.

Tableau 2- Nombre (%) de patients ayant signalé des effets indésirables

	Fénofibrate n = 477	**Placebo n = 386**
Effets généraux	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 %)
Appareil cardiovasculaire	15 (3,1 %)	13 (3,4 %)
Appareil digestif	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 %)
Système endocrinien	1 (0,2 %)	1 (0,3 %)
Systèmes hématopoïétique et lymphatique	3 (0,6 %)	1 (0,3 %)
Métabolisme et nutrition	18 (3,8 %)	14 (3,6 %)

Élévation du taux d'ALT	12 (2,5 %)	4 (1,0 %)
Élévation du taux d'AST	8 (1,7 %)	1 (0,3 %)
Élévation du ratio ALT/AST	9 (4,9 %)	0
Élévation du taux CPK	1 (0,2 %)	5 (1,3 %)
Élévation de la créatinine	8 (1,7 %)	1 (0,3 %)
Appareil locomoteur	31 (6,5 %)	21 (5,4 %)
Arthralgie	11 (2,3 %)	11 (2,8 %)
Myalgie	3 (0,6 %)	4 (1,0 %)
Système nerveux	31 (6,5 %)	11 (2,8 %)
Étourdissements	5 (1,0 %)	4 (1,0 %)
Appareil respiratoire	34 (7,1 %)	25 (6,5 %)
Rhinite	10 (2,1 %)	4 (1,0 %)
Peau et annexes	24 (5,0 %)	12 (3,1 %)
Éruption cutanée	11 (2,3 %)	3 (0,8 %)
Prurit	10 (2,1 %)	3 (0,8 %)
Organes sensoriels	14 (2,9 %)	10 (2,6 %)
Appareil urogénital	14 (2,9 %)	9 (2,3 %)

L'étude DAIS (voir 14 Études cliniques) comparative avec placebo, d'une durée de 3 ans, a évalué l'innocuité du médicament à la recherche d'effets indésirables et d'anomalies de laboratoire. L'utilisation du fénofibrate s'est révélée sûre chez les patients atteints de diabète de type 2 car l'incidence globale et la gravité des effets indésirables étaient comparables dans les groupes recevant soit le fénofibrate, soit le placebo. Le Tableau 3 résume l'incidence des effets indésirables, par système, observés dans les deux groupes traités.

Tableau 3- Étude DAIS – Incidence des effets indésirables (EI), par système, survenus chez des patients atteints de diabète de type 2 recevant soit le fénofibrate, soit le placebo (Population en ITT)

Système	**Fénofibrate (n = 207)**		**Placebo (n = 211)**	
Total des patients présentant 1 EI au moins	EI	Patients	EI	Patients
	1710	201 (97,1 %)	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 %)

Locomoteur	155 (9,1 %)	84 (40,6 %)	180 (10,2 %)	84 (39,8 %)
SNC	103 (6,0 %)	59 (28,5 %)	98 (5,6 %)	58 (27,5 %)
Respiratoire	301 (17,6 %)	108 (52,2 %)	279 (15,9 %)	105 (49,8 %)
Peau et annexes	107 (6,3 %)	58 (28,0 %)	107 (6,1 %)	48 (22,8 %)
Organes 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 %)
Autre	11 (0,6 %)	9 (4,4 %)	14 (0,8 %)	11 (5,2 %)

Au cours de deux études cliniques ouvertes et non comparatives, menées au Canada et en Allemagne, on a évalué les effets indésirables survenus chez 375 patients recevant le fénofibrate, présentation microenrobée. Le Tableau 4 énumère les effets indésirables peut-être ou probablement liés au fénofibrate, présentation microenrobée, et signalés par plus de 0,5 % des patients.

Tableau 4- Nombre (%) de patients qui ont signalé des effets indésirables peut-être ou probablement liés au fénofibrate

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

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

D'autres effets indésirables incluent des cas fréquents de vomissements et d'augmentation des taux sanguins d'homocystéine*. On a rapporté des cas peu fréquents de pancréatite et de thromboembolie veineuse (embolie pulmonaire et thrombose veineuse profonde). De rares cas d'alopécie, d'asthénie sexuelle, de rhabdomyolyse, de myosite et de crampes musculaires ont également été rapportés. Des épisodes d'hépatite ont été signalés. Lorsque des symptômes évocateurs d'une hépatite surviennent (p. ex. ictère, prurit) et que le diagnostic est confirmé au moyen d'analyses de laboratoire, le traitement par le fénofibrate doit être interrompu (voir 7 Surveillance et examens de laboratoire).

Des réactions de photosensibilité, le développement de calculs biliaires et d'une hypersensibilité cutanée accompagnée d'érythème et de vésicules ou de nodules sur des régions cutanées exposées aux rayons du soleil ou à un éclairage ultraviolet artificiel ont également été signalées dans des cas individuels (même après plusieurs mois d'utilisation sans complication).

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

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

Dans le cadre d'une étude clinique menée auprès de 625 patients traités durant une période allant jusqu'à 12 semaines et de 576 patients traités durant une période allant jusqu'à un an, le traitement associant le fénofibrate et l'ézétimibe a été bien toléré. Cette étude ne visait pas à comparer les groupes de traitement quant aux événements non fréquents. La fréquence des élévations des transaminases sériques (consécutives, > 3 fois la limite supérieure de la normale) d'importance clinique était de 4,5 % (IC à 95 % : 1,9; 8,8) avec le fénofibrate en monothérapie et de 2,7 % (IC à 95 % : 1,2; 5,4) avec l'ézétimibe utilisé conjointement avec le fénofibrate, respectivement, après ajustement du taux selon l'exposition au traitement. La fréquence correspondante de cholécystectomie était de 0,6 % (IC à 95 % : 0,0; 3,1) avec le fénofibrate en monothérapie et de 1,7 % (IC à 95 % : 0,6; 4,0) avec l'ézétimibe utilisé conjointement avec le fénofibrate (voir 9.4 Interactions médicament-médicament). Aucune élévation de la créatine kinase > 10 fois la limite supérieure de la normale n'a été signalée dans les deux groupes de traitement au cours de cette étude. Aucun cas de myopathie, rhabdomyolyse et pancréatite n'a toutefois été signalé dans cette étude de 12 semaines.

8.3. Effets indésirables peu fréquents observés au cours études cliniques

Voir le Tableau 4.

8.5. Effets indésirables observés après la commercialisation

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

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : pneumopathie interstitielle.

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

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

Troubles du système nerveux : fatigue.

9. Interactions médicamenteuses

9.2. Aperçu des interactions médicamenteuses

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

9.3. Interactions médicament-comportement

L'interaction du fénofibrate avec les risques comportementaux individuels (p. ex. tabagisme, consommation de cannabis ou consommation d'alcool) n'a pas été étudiée.

9.4. Interactions médicament-médicament

Aucune étude sur l'interaction médicamenteuse entre le fénofibrate et les statines n'a été menée auprès de patients. Les études d'interactions pharmacocinétiques entre les médicaments menées chez des sujets en bonne santé ne permettent pas de mettre en évidence une possible interaction médicamenteuse chez certains patients en raison des différences liées aux maladies sous-jacentes et à l'utilisation concomitante d'autres médicaments [voir 7 Généralités, Fénofibrate et inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines)).

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (celles qui ont été identifiées comme étant contre-indiquées).

Tableau 5- Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

Dénomination commune du ou des produits médicamenteux	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Anticoagulants oraux	É	Le fénofibrate augmente l'effet des anticoagulants oraux et peut augmenter le risque de saignements.	Il faut user de prudence lorsque des anticoagulants oraux sont administrés en même temps que SPC-Fenofibrate E. La posologie de l'anticoagulant administré par voie orale doit être réduite afin de maintenir le temps de prothrombine à la valeur souhaitée pour prévenir le risque de complications hémorragiques. Il est recommandé d'effectuer une détermination fréquente du temps de prothrombine jusqu'à ce que celui-ci se soit stabilisé de façon définitive.
Atorvastatine	EC	L'administration concomitante de fénofibrate (équivalant à 145 mg de fénofibrate nanocristallisé) et d'atorvastatine à raison de 20 mg une fois par jour, pendant 10 jours, a entraîné une diminution de 14 % de la SSC moyenne de l'atorvastatine (écart : d'une diminution de 67 % à une augmentation de 44 %) chez 22 hommes en bonne santé. Aucun changement n'a été observé dans la C_{max} moyenne de l'atorvastatine (écart : d'une diminution de 60 % à une augmentation de 136 %). Aucune interaction pharmacocinétique significative n'a été observée dans la SSC moyenne de l'acide fénofibrique (diminution de 2,3 %, écart : d'une diminution de 39 % à une	L'administration concomitante d'atorvastatine n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique du fénofibrate et l'administration concomitante de fénofibrate n'a eu qu'un faible effet sur la pharmacocinétique de l'atorvastatine. Cependant, cette association médicamenteuse doit être utilisée avec

		augmentation de 40 %) ou dans la C_{max} moyenne (diminution de 3,8 %, écart : d'une diminution de 29 % à une augmentation de 42 %) lorsque le fénofibrate a été administré en concomitance avec des doses multiples d'atorvastatine.	prudence et tout signe de toxicité musculaire chez les patients doit être étroitement surveillé.
Cyclosporine	É	Des cas de myosite et de rhabdomyolyse graves sont survenus lorsque la cyclosporine a été administrée conjointement à un fibrate. Des cas graves d'atteinte de la fonction rénale réversible ont été signalés durant l'administration concomitante de fénofibrate et de cyclosporine.	Par conséquent, les avantages et les risques d'un traitement concomitant par ces médicaments et le fénofibrate doivent être évalués avec soin. La fonction rénale de ces patients doit donc faire l'objet d'une surveillance étroite et le traitement par le fénofibrate doit être arrêté en cas de modification importante des paramètres biologiques.
Ézétimibe	EC	Dans le cadre d'une étude pharmacocinétique, les concentrations d'ézétimibe total ont été environ 1,5 fois plus importantes lors d'un traitement associant cette substance et le fénofibrate. L'innocuité et l'efficacité du fénofibrate administré conjointement avec l'ézétimibe ont été évaluées dans le cadre d'une étude clinique (voir 7 Généralités, Fénofibrate et inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (statines), Fonctions hépatique biliaire et pancréatique, Surveillance et examens de laboratoire, et Appareil musculosquelettique, 8 Effets indésirables, et 14 Études cliniques). L'administration conjointe d'ézétimibe et d'autres fibrates n'a pas été évaluée (voir la monographie de l'ézétimibe).	Si l'ézétimibe est administré avec le fénofibrate, les patients doivent être surveillés pour tout signe et symptôme de cholélithiase, particulièrement au début du traitement et lors de l'augmentation progressive de la dose. Si l'on soupçonne une cholélithiase, effectuer un examen de la vésicule biliaire et envisager un traitement hypolipidémiant de remplacement.

Œstrogènes	T	Les œstrogènes peuvent entraîner une augmentation des taux lipidiques.	La prescription de fibrates à des patients prenant des œstrogènes ou des contraceptifs contenant des œstrogènes doit être évaluée sur le plan clinique sur une base individuelle.
Pravastatine	EC	L'administration concomitante de fénofibrate (équivalant à 145 mg de fénofibrate) et de pravastatine à raison de 40 mg une fois par jour, pendant 10 jours, chez 23 adultes en bonne santé, a élevé la concentration maximale (C_{max}) moyenne et la surface sous la courbe (SSC) moyenne de la pravastatine de 36 % (écart : d'une diminution de 69 % à une augmentation de 321 %) et de 28 % (écart : d'une diminution de 54 % à une augmentation de 128 %), respectivement. L'administration concomitante de fénofibrate et de pravastatine a aussi augmenté la C_{max} et la SSC moyenne du principal métabolite, soit 3-alphahydroxy-iso-pravastatine, de 55 % (écart : d'une diminution de 32 % à une augmentation de 314 %) et de 39 % (écart : d'une diminution de 24 % à une augmentation de 261 %), respectivement.	L'administration concomitante de fénofibrate n'a eu qu'un léger effet sur la pharmacocinétique de la pravastatine. Cependant, cette association médicamenteuse doit être utilisée avec prudence et tout signe de toxicité musculaire chez les patients doit être étroitement surveillés.
Résines fixatrices des acides biliaires	EC, É	La cholestyramine diminue l'absorption des fibrates.	Lorsqu'un fibrate est utilisé conjointement à une cholestyramine ou à toute autre résine, un intervalle d'au moins deux heures doit être respecté entre l'administration des deux médicaments.
Rosiglitazone	É	Certains rapports de cas et études épidémiologiques laissent entendre qu'une diminution marquée du taux de C-HDL chez certains patients est attribuable à l'interaction entre la rosiglitazone et le fénofibrate ou le bézafibrate. Des résultats de laboratoire dans certains rapports de cas publiés montrent que, dans certains cas,	Il est recommandé de surveiller le cholestérol des HDL si la rosiglitazone est ajoutée à l'autre traitement et d'interrompre l'un ou l'autre des

		c'est la combinaison de la rosiglitazone et du fénofibrate qui entraîne une diminution du taux de CHDL et non l'utilisation séparée de chacun de ces médicaments.	traitements si le taux de cholestérol des HDL est trop bas.
Rosuvastatine	EC	La co-administration de fénofibrate (67 mg, trois fois par jour) et de rosuvastatine (10 mg, une fois par jour) pendant sept jours n'a pas entraîné de changement cliniquement important dans les concentrations plasmatiques des deux médicaments.	L'administration concomitante de rosuvastatine et de de fénofibrate n'a pas entraîné de modification significative de la concentration plasmatique de l'un ou l'autre médicament. Cependant, cette association médicamenteuse doit être utilisée avec prudence et tout signe de toxicité musculaire chez les patients doit être étroitement surveillé.
Simvastatine	EC	La SSC moyenne de la simvastatine acide a diminué de 42 % (écart : d'une diminution de 77 % à une augmentation de 50 %). Aucun effet sur la C_{max} moyenne de la simvastatine acide (écart : d'une diminution de 67 % à une augmentation de 92 %) n'a été observé. La C_{min} sérique moyenne de l'acide fénofibrique a augmenté de 14 % (écart : d'une diminution de 7 % à une augmentation de 48 %).	L'administration concomitante de fénofibrate et de simvastatine n'a eu qu'un léger effet sur la pharmacocinétique de l'un ou l'autre médicament. Cependant, cette association médicamenteuse doit être utilisée avec prudence et tout signe de toxicité musculaire chez les patients doit être étroitement surveillé.
Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique			

9.5. Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6. Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

9.7. Interactions médicament-examens de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10. Pharmacologie clinique

10.1. Mode d'action

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

L'effet de réduction du fénofibrate semble plus marqué sur les VLDL que sur les LDL. Les doses thérapeutiques de fénofibrate produisent une élévation du cholestérol des HDL, une diminution de la concentration de cholestérol des LDL et une réduction importante de la concentration de triglycérides des VLDL.

10.2. Pharmacodynamie

Le fénofibrate est un dérivé de l'acide fibrique dont les effets modulateurs sur le profil lipidique observés chez l'humain découlent de l'activation d'un récepteur nucléaire spécifique appelé récepteur-alpha activé de la prolifération des peroxysomes (PPARα), qui entraîne :

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

Pharmacologie chez l'animal

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

L'effet hypolipidémique marqué chez des animaux hyperlipidémiques laisse entendre que le

fénofibrate réduit le taux de cholestérol en augmentant son élimination. Chez les rats normocholestérolémiques, le principal effet du fénofibrate est une inhibition de la biosynthèse du cholestérol.

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

Pharmacologie clinique

Action uricosurique

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

Effet sur l'indice lithogène

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

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

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

Biopsies du foie chez l'humain

Deux études spécifiques ont été menées auprès de patients hyperlipidémiques pour évaluer le potentiel de toxicité hépatocellulaire du fénofibrate. L'examen des échantillons prélevés au cours de biopsies du foie effectuées chez 38 patients, dont 28 traités par le fénofibrate, présentation non micronisée, pendant une période moyenne d'environ 2 ans n'a montré aucune différence entre les patients traités et ceux qui ne l'étaient pas. Les peroxysomes étaient relativement rares et les observations aux microscopes électroniques et optiques n'ont révélé aucun signe d'anomalie cellulaire liée au traitement. Une étude similaire, qui consistait à prélever des biopsies chez 10 patients traités par le fénofibrate, présentation non micronisée, pendant une période moyenne de 9 mois, et à les comparer avec des tissus prélevés auprès de 13 patients hyperlipidémiques ayant seulement suivi une diète, n'a montré aucune différence

morphologique entre les deux groupes. De plus, aucune différence significative n'a été observée dans le nombre ou la taille des peroxysomes.

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

Des études cliniques ont démontré que des taux élevés de cholestérol total, de cholestérol lié aux lipoprotéines de basse densité (C-LDL) et d'apolipoprotéines B (apo B; la principale protéine présente dans les LDL) sont athérogènes chez l'humain. De plus, des taux faibles de cholestérol lié aux lipoprotéines de haute densité (C-HDL) sont associés au développement de l'athérosclérose. Des études épidémiologiques ont démontré pour la morbidité et la mortalité cardiovasculaires une corrélation directement proportionnelle aux taux de cholestérol total et de C-LDL, et inversement proportionnelle au taux de C-HDL. Tout comme les LDL, les lipoprotéines enrichies en cholestérol et riches en triglycérides, notamment les lipoprotéines de très basse densité (VLDL), les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL) et les résidus lipoprotéiniques, peuvent également avoir un pouvoir athérogène. On ne connaît pas l'effet du fénofibrate, administré conjointement avec l'ézétimibe, sur la morbidité et la mortalité cardiovasculaires.

10.3. Pharmacocinétique

Absorption

L'absorption de la présentation micronisée du fénofibrate en capsule de 200 mg est faible et variable lorsque le médicament est administré à jeun et elle augmente lorsqu'il est pris avec de la nourriture. Le fénofibrate en présentation microenrobée (fénofibrate supra) en comprimé de 160 mg), nécessite l'administration d'une dose plus faible (160 mg) pour atteindre des concentrations plasmatiques équivalentes à celles obtenues avec la présentation micronisée (200 mg). La nanocristallisation du fénofibrate permet de réduire davantage la dose (fénofibrate nanocristallisé en comprimé de 145 mg) et SPC-Fenofibrate E peut être administré sans nourriture 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 son administration par voie orale, le fénofibrate est rapidement hydrolysé en acide fénofibrique, son métabolite actif.

Élimination

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

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

Populations et états pathologiques particuliers

- **Enfants et adolescents :** L'innocuité et l'efficacité du médicament n'ont pas été établies chez les enfants.
- **Sexe :** En ce qui concerne la pharmacocinétique et le métabolisme, aucune différence liée au sexe n'a été observée.
- **Insuffisance hépatique :** Aucune étude pharmacocinétique n'a été menée chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique.
- **Insuffisance rénale :** Chez les patients présentant une insuffisance rénale grave, le taux de clairance de l'acide fénofibrique est grandement réduit et le produit s'accumule pendant les traitements de longue durée.

  Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée (clairance de la créatinine comprise entre 30 et 60 mL par minute), la clairance et le volume de distribution de l'acide fénofibrique administré par voie orale augmentent comparativement à ceux observés chez des adultes en bonne santé (2,1 L/h et 95 L par rapport à 1,1 L/h et 30 L, respectivement). Par conséquent, la dose de SPC-Fenofibrate E doit être réduite à 48 mg chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée. **Remarque :** SPC-Fenofibrate E n'est offert qu'en comprimés de 145 mg.

  Si l'on n'a pas accès à des comprimés à faible dose, le fénofibrate n'est alors par recommandé.

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

11. Conservation, stabilité et mise au rebut

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

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13. Renseignements pharmaceutiques

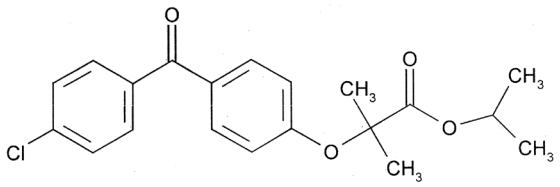
Substance médicamenteuse

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : fénofibrate

Nom chimique : 2-[*p*-(*p*-chlorobenzoyl)phénoxy]-2-méthylpropanoate d'isopropyle

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{20}H_{21}ClO_4$ 360,83 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Description : Poudre cristalline blanche ou presque blanche

Point de fusion : Environ 80 °C.

Solubilitié : Le fénofibrate est très soluble dans le chlorure de méthylène, légèrement soluble dans l'alcool et pratiquement insoluble dans l'eau.

14. Études cliniques

14.1. Études clinique par indication

Plan de l'étude et population à l'étude

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

Des études cliniques spécifiques ont été réalisées avec le fénofibrate, présentation micronisée (fénofibrate micronisé).

La première étude clinique était à double insu, en groupes parallèles et comparative avec placebo. On a réparti de façon aléatoire 189 patients (120 de type IIa; 69 de type IIb) dans trois groupes : placebo, 200 mg de fénofibrate micronisé et 3 x 100 mg de fénofibrate non micronisé. Les patients étaient âgés de 18 à 75 ans. L'analyse en intention de traiter a montré un taux d'efficacité après 3 mois (évalué par le nombre de patients ayant présenté une réduction supérieure à 15 % du taux de cholestérol) significativement plus important dans le groupe recevant le fénofibrate micronisé (71,9 %) que dans le groupe recevant le placebo (14,8 %). Le traitement par le fénofibrate micronisé était significativement plus actif que le placebo pour réduire le taux de cholestérol total (- 18 %), de cholestérol des LDL (- 22 %), de triglycérides (- 19 %) et d'apolipoprotéine B (- 24 %).

La deuxième étude clinique a évalué l'efficacité du fénofibrate micronisé sur les paramètres lipidiques. On a évalué 94 (31 de type IIa, 23 de type IIb et 40 de type IV) des 131 patients admissibles pour déterminer l'efficacité du traitement. Parmi les patients atteints d'hyperlipidémie de type IIa et de type IIb, 45,1 % et 69,6 %, respectivement, ont été classés parmi les bons répondants en ce qui concerne les valeurs de cholestérol total. Parmi les patients atteints d'hyperlipidémie de type IIb et de type IV, 71,4 % et 77,7 %, respectivement, ont été considérés comme de bons répondants pour ce qui est des triglycérides. Après 3 mois de traitement, la valeur moyenne de cholestérol total est passée de 311,4 mg/dL à 258,3 mg/dL, soit une baisse moyenne de 17 % chez les patients présentant une hyperlipidémie de type IIa. Chez les patients présentant le type IIb, la valeur moyenne de cholestérol total est passée de 328,0 mg/dL à 266,5 mg/dL, soit une diminution moyenne de 18,6 %. La valeur moyenne des triglycérides chez les patients présentant une hyperlipidémie de type IIb est passée de 254,8 mg/dL à 165,7 mg/dL, ce qui correspond à une diminution moyenne de 34,4 %. Chez les patients présentant le type IV, la valeur moyenne des triglycérides est passée de 383,8 mg/dL à 231,1 mg/dL, soit une diminution moyenne de 37,9 %.

La *Diabetes Atherosclerosis Intervention Study* (DAIS), une étude à double insu comparative avec placebo a été menée auprès de 418 patients atteints de diabète de type 2. Les patients ont été répartis de façon aléatoire dans le groupe recevant 200 mg de fénofibrate micronisé une fois par jour ou dans le groupe recevant le placebo, pour une période moyenne de 38 mois. Les principaux objectifs de l'étude étaient de déterminer l'innocuité de 200 mg de

fénofibrate, présentation micronisée, dans une population de patients atteints de diabète de type 2, et de mesurer les réponses angiographiques à l'aide d'une coronarographie quantitative. Des hommes (73 %) et des femmes ont participé à l'étude. Ils présentaient une maîtrise adéquate de la glycémie, un rapport cholestérol total/cholestérol des HDL ≥ 4 et, soit un taux de cholestérol des LDL de 3,5 à 4,5 mmol/L avec un taux de TG ≤ 5,2 mmol/L, soit un taux de TG entre 1,7 et 5,2 mmol/L avec un taux de cholestérol des LDL ≤ 4,5 mmol/L. Une coronarographie quantitative adéquate avec des antécédents de pontage aortocoronarien ou d'angioplastie coronarienne transluminale percutanée (ACTP) ou au moins un segment de coronaire avec une sténose minimale décelable étaient aussi nécessaires pour prendre part à l'étude.

Résultats d'étude

Le principal paramètre d'efficacité était le paramètre du segment moyen, établi par patient, pour vérifier l'hypothèse nulle selon laquelle il n'existe aucune différence entre les patients traités par le fénofibrate et les patients recevant le placebo. D'autres paramètres secondaires d'efficacité évalués par angiographie ont aussi été analysés.

Les résultats angiographiques ont montré que le critère d'évaluation principal (diamètre moyen du segment par patient) n'était pas concluant sur le plan statistique et que le changement depuis le début de l'étude n'était pas significatif du point de vue clinique (voir le Tableau 6). Le changement du diamètre moyen du segment était minimal dans les deux groupes durant la période de l'étude, ne présentant aucune différence statistiquement significative entre les groupes.

Tableau 6- Étude DAIS – Valeurs moyennes de la coronarographie (± É.T.), établies par patient et par segment, au début et à la fin de l'étude (population en ITT)

	Fénofibrate	Placebo	Valeur *p**
Analyse par patient	**n = 207**	**n = 211**	
- Diamètre moyen du segment (mm)			
Initial	2,70 (0,45)	2,67 (0,45)	0,494
Final	2,62 (0,49)	2,56 (0,50)	0,173
- Diamètre minimal du segment (mm)			
Initial	2,14 (0,44)	2,10 (0,44)	0,457
Final	2,05 (0,46)	1,98 (0,48)	0,028
- Pourcentage du diamètre de la sténose (%)			
Initial	21,8 (7,8)	21,8 (7,4)	0,958
Final	24,1 (9,8)	25,7 (10,8)	0,02
Analyse par segment	**n = 1884**	**n = 1993**	
- Diamètre moyen (mm)			
Initial	2,76 (0,84)	2,72 (0,83)	0,145
Final	2,68 (0,87)	2,62 (0,87)	0,037
- Diamètre minimal (mm)			
Initial	2,20 (0,82)	2,16 (0,81)	0,077
	Fénofibrate	**Placebo**	**Valeur *p****

Final	2,11 (0,84)	2,03 (0,83)	0,541
Sténose en %			
Initial	21,0 (13,1)	21,4 (12,8)	0,309
Final	23,0 (15,9)	24,9 (17,2)	0,059

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

On a également vérifié les changements dans les taux lipidiques chez les patients atteints de diabète de type 2 inscrits à l'étude DAIS. Les taux des principaux lipides, obtenus au début et à la fin de l'étude, sont présentés dans le Tableau 7 pour les groupes ayant reçu le fénofibrate et le placebo.

Tableau 7- Étude DAIS – Valeurs moyennes des principaux lipides (± É.T.) obtenues au début et à la fin de l'étude (population en ITT)

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

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

Traitement d'association avec l'ézétimibe

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

L'ézétimibe, administré conjointement avec le fénofibrate, a entraîné une réduction

significative des taux de cholestérol total, de C-LDL, d'apolipoprotéines B (apo B) et de cholestérol non lié aux HDL (C-non HDL), comparativement au fénofibrate ou à l'ézétimibe en monothérapie. Les pourcentages de réduction du taux de triglycérides (TG) et d'augmentation du taux de C-HDL obtenus avec l'administration conjointe de l'ézétimibe et du fénofibrate étaient comparables à ceux obtenus avec le fénofibrate en monothérapie (voir le Tableau 8).

Tableau 8- Réponse moyenne des patients atteints d'hyperlipidémie mixte lors du traitement amorcé avec l'ézétimibe et le fénofibrate (variation moyenne[a] en %, par rapport aux valeurs initiales avant le traitement[b] à la semaine 12)

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

[a] Pour le taux de triglycérides, variation médiane en % par rapport aux valeurs initiales
[b] Valeurs initiales – chez des sujets non traités avec un hypolipidémiant

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

14.2. Études de biodisponibilité comparatives

La biodisponibilité d'un comprimé de 145 mg de fénofibrate nanocristallisé ou de trois comprimés de 48 mg de fénofibrate nanocristallisé a été comparée à celle d'une capsule de fénofibrate micronisée de 200 mg au cours d'une étude à dose unique, à répartition aléatoire et à permutation triple des groupes, menée auprès de 72 volontaires, hommes et femmes, en bonne santé recevant en même temps un repas à faible teneur en gras. Chaque sujet a reçu une dose unique orale de chaque présentation avec un petit déjeuner faible en gras (30 % de matières grasses, correspondant à environ 400 kcal). Les doses étaient administrées à un intervalle de deux semaines.

Tableau 9 - Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité : Étude à dose unique (un comprimé de fénofibrate nanocristallisé dosé à 145 mg comparé à une capsule de fénofibrate micronisée dosée à 200 mg)

Substance à analyser : acide fénofibrique Selon les données mesurées et après transformation logarithmique Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test : fénofibrate nanocristallisé dosé à 145 mg**	**Référence : fénofibrate micronisé dosé à 200 mg**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**

ASC_T (µg.h/mL)	148,47 153,5 (27 %)	170,49 174,2 (25 %)	87,1 %	85,2-89,0 %
ASC_I (µg.h/mL)	151,69 157,4 (28 %)	176,03 180,4 (27 %)	86,2 %	84,3-88,1 %
C_{MAX} (µg/mL)	8,646 8,80 (19 %)	8,582 8,87 (26 %)	100,8 %	96,8-104,9 %
T_{MAX}* (h)	3,5 (35 %)	4,4 (38 %)		
$T_{½}$* (h)	20,7 (24 %)	22,0 (34 %)		

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

Table 10 - Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité : Étude à dose unique (3 comprimés de fénofibrate nanocristallisé dosés à 48 mg comparés à une capsule de fénofibrate micronisé dosé à 200 mg

Substance à analyser : acide fénofibrique Selon les données mesurées et après transformation logarithmique Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test : 3 comprimés de fénofibrate nanocristallisé dosés à 48 mg**	**Référence : 1 capsule de fénofibrate micronisé dosée à 200 mg**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (µg.h/mL)	148,29 153,3 (27 %)	170,49 174,2 (25 %)	87,0 %	85,1-88,9 %
ASC_I (µg.h/mL)	151,34 157,0 (29 %)	176,03 180,4 (27 %)	86,0 %	84,3-88,1 %
C_{MAX} (µg/mL)	8,399 8,54 (19 %)	8,582 8,87 (26 %)	97,9 %	94,0-101,9 %
T_{MAX}* (h)	3,6 (35 %)	4,4 (38 %)		
$T_{½}$* (h)	20,1 (23 %)	22,0 (34 %)		

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

Ces données montrent que l'administration d'un comprimé de 145 mg ou de trois comprimés de 48 mg de fénofibrate nanocristallisé ou d'une capsule de 200 mg de fénofibrate micronisé permet d'obtenir une biodisponibilité comparable.

La biodisponibilité d'un comprimé de fénofibrate nanocristallisé dosé à 145 mg a été comparée à celle obtenue après l'administration d'un comprimé de fénofibrate microenrobé (fénofibrate supra) dosé à 160 mg au cours d'une étude à dose unique, à répartition aléatoire et à permutation double des groupes, menée auprès de 40 hommes volontaires en bonne santé recevant en même temps un repas faible en gras. Chaque sujet a reçu une dose unique orale de chaque présentation en même temps qu'un petit déjeuner à faible teneur en gras (30 % de matières grasses, correspondant à environ 400 kcal). Les doses étaient administrées à un intervalle de deux semaines.

Tableau 11 - Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité : Étude à dose unique (un comprimé de fénofibrate nanocristallisé 145 mg comparé à un comprimé de fénofibrate microenrobé dosée à 160 mg)

Substance à analyser : acide fénofibrique Selon les données mesurées et après transformation logarithmique Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test : 1 comprimé de fénofibrate nanocristallisé dosé à 145 mg**	**Référence : 1 comprimé de fénofibrate microenrobée dosé à 160 mg**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (µg.h/mL)	103,52 107,99 (29 %)	103,93 108,96 (29 %)	99,6 %	96,2-103,1 %
ASC_I (µg.h/mL)	105,00 109,53 (29 %)	105.80 110,86 (29 %)	99,2 %	96,0-102,6 %
C_{MAX} (µg/mL)	8.02 8,14 (17 %)	6.73 6,91 (23 %)	119,2 %	111,5-127,4 %
T_{MAX}* (h)	2,88 (42 %)	3,72 (31 %)		
$T_{½}$* (h)	17,15 (20 %)	18,74 (20 %)		

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

Ces données montrent que la biodisponibilité obtenue après l'administration d'un comprimé de fénofibrate nanocristallisé à 145 mg ou d'un comprimé de fénofibrate microenrobée à 160 mg est comparable.

Une étude de biodisponibilité à dose unique, à répartition aléatoire et à permutation triple des groupes a été réalisée afin d'évaluer l'effet de l'ingestion de nourriture sur l'absorption du fénofibrate nanocristallisé chez 45 volontaires, hommes et femmes, en bonne santé. Chaque sujet a reçu une dose unique de 145 mg de fénofibrate nanocristallisé avec soit un petit déjeuner riche en gras (50 % de matières grasses, correspondant à environ 1 000 kcal, régime riche en lipides [RRL]), soit un petit déjeuner faible en gras (30 % de matières grasses, correspondant à environ 400 kcal, régime faible en lipides [RFL]), ou aucun petit déjeuner (à jeun), à un intervalle de deux semaines entre les doses.

Tableau 12 - Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité : Étude à dose unique (un comprimé de fénofibrate nanocristallisé 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 CV)				
Paramètre	**Test : 145 mg avec un repas riche en gras**	**Référence : 145 mg à jeun**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**

ASC_T (µg.h/mL)	123,0 127,9 (27,7 %)	116,5 121,6 (28,1 %)	105,4 %	102,0-109,0 %
ASC_I (µg.h/mL)	124,8 129,9 (28,0 %)	118.5 123,8 (28,8 %)	105,2 %	101,8-108,8 %
C_{MAX} (µg /mL)	7,82 7,96 (18,5)	7.77 7,94 (20,1 %)	100,7 %	96,3-105,4 %
T_{MAX}* (h)	4,27 (45,5 %)	2,33 (31,4 %)		
$T_{½}$* (h)	17,8 (23,3 %)	18,9 (24,9 %)		

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

Table 13 - Tableau récapitulatif des données comparatives de biodisponibilité : Étude à dose unique (un comprimé de fénofibrate nanocristallisé 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 CV)				
Paramètre	**Test : 145 mg avec un repas faible en gras**	**Référence : 145 mg à jeun**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (µg.h/mL)	118,1 123,2 (28,4 %)	116,5 121,6 (28,1 %)	101,3 %	98,1-104,7 %
ASC_I (µg.h/mL)	119,8 125,1 (28,7 %)	118,5 123,8 (28,8 %)	101,2 %	97,8-104,6 %
C_{MAX} (µg /mL)	7,84 7,96 (17,9 %)	7,77 7,94 (20,1 %)	100,9 %	96,4-105,5 %
T_{MAX}* (h)	3,56 (33,1 %)	2,33 (31,4 %)		
$T_{½}$* (h)	18,7 (19,5 %)	18,9 (24,9 %)		

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

Ces données montrent que le fénofibrate nanocristallisé peut être administré avec ou sans nourriture, puisque la prise de nourriture n'a pas eu d'effet sur la biodisponibilité des comprimés de fénofibrate nanocristallisé comme le révèle la comparaison des valeurs de biodisponibilité après l'administration du médicament à jeun.

<u>Étude de biodisponibilité comparative menée dans des conditions de jeûne</u>

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à dose unique, à répartition aléatoire et à double permutation de SPC-Fenofibrate E en comprimés dosés à 145 mg (Sun Pharma Canada Inc.) et de PrLipidil® EZ en comprimés dosés à 145 mg (Fournier Pharma Inc.) a été menée auprès d'hommes asiatiques adultes en bonne santé et à jeun. Les données comparatives de biodisponibilité provenant des 23 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Acide fénofibrique (1 x 145 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (µg.h/mL)	127,0 132,1 (29,0)	133,6 138,6 (28,2)	95,4	91,6 – 99,3
ASC_I (µg.h/mL)	135,0 140,6 (29,5)	140,4 146,2 (29,9)	96,4	92,8 – 100,2
C_{max} (µg/mL)	8,9 9,0 (15,9)	10,1 10,3 (17,8)	87,9	83,5 – 92,5
T_{max}[3] (h)	2,0 (1,5 – 4,5)	2,0 (1,0 – 4,5)		
$T_{½}$[4] (h)	18,3 (28,9)	18,6 (33,5)		

[1] SPC-Fenofibrate E en comprimés dosés à 145 mg (Sun Pharma Canada Inc.)
[2] PrLipidil® EZ (fénofibrate) en comprimés dosés à 145 mg (Fournier Pharma Inc.)
[3] Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement.
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Étude de biodisponibilité comparative menée dans des condition d'alimentation

Une étude de biodisponibilité comparative croisée, à dose unique, à répartition aléatoire et à double permutation de SPC-Fenofibrate E en comprimés dosés à 145 mg (Sun Pharma Canada Inc.) et de PrLipidil® EZ en comprimés dosés à 145 mg (Fournier Pharma Inc.) a été menée auprès d'hommes asiatiques adultes en bonne santé après un repas riche en gras et en calories. Les données comparatives de biodisponibilité provenant des 24 sujets qui ont été inclus dans l'analyse statistique sont présentées dans le tableau suivant :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Acide fénofibrique (1 x 145 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
ASC_T (µg.h/mL)	192,7 206,1 (37,4)	183,3 195,5 (36,2)	105,5	101,9 – 109,3
ASC_I (µg.h/mL)	204,6 221,6 (42,1)	193,6 208,1 (39,3)	106,1	102,1 – 110,2

Acide fénofibrique (1 x 145 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	**Test[1]**	**Référence[2]**	**Rapport de moyenne géométriques (%)**	**Intervalle de confiance à 90 %**
C_{max} (µg/mL)	11,2 11,4 (21,1)	10,7 10,8 (14,7)	105,0	100,6 – 109,5
T_{max}[3] (h)	5,0 (2,0 – 7,0)	5,3 (2,0 – 6,5)		
$T_{½}$[4] (h)	22,8 (31,6)	21,6 (30,8)		

[1] SPC-Fenofibrate E en comprimés dosés à 145 mg (Sun Pharma Canada Inc.)
[2] PrLipidil® EZ (fénofibrate) en comprimés dosés à 145 mg (Fournier Pharma Inc.)
[3] Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement.
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

16. Toxicologie non clinique

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

Toxicologie générale

Toxicité aiguë

Les résultats obtenus chez les souris, les rats, les hamsters et les chiens indiquent une faible toxicité par le fénofibrate aux plus fortes doses administrées (3 200 à 24 000 mg/kg), n'entraînant aucun décès au cours de la période d'observation de 7 jours. Les résultats d'autopsie se sont révélés négatifs.

Études de toxicité chronique

Des rats ayant suivi soit un régime normal soit un régime riche en cholestérol ont été traités, pendant 7 jours, par gavage avec 0, 3, 10, 30, 100 et 300 mg/kg/jour de fénofibrate ou 20, 60, 200 et 600 mg/kg/jour de clofibrate. Chez les rats traités, on a observé une élévation des taux d'AST, mais les taux d'ALT sont demeurés dans les limites normales chez les rats nourris avec le régime habituel tandis que les taux étaient légèrement élevés chez les rats soumis au régime riche en cholestérol. Une hépatomégalie et une prolifération de peroxysomes liées à la dose sont survenues à des doses supérieures à 30 mg/kg/jour. Au cours d'une seconde étude similaire à la première portant sur les enzymes responsables du métabolisme des médicaments, des rats ont été traités quotidiennement par gavage, pendant 7 jours, avec 0 ou 100 mg/kg de fénofibrate ou 200 mg/kg de clofibrate. L'absence de changements significatifs dans les paramètres mesurés laisse croire que les mécanismes responsables de l'hépatomégalie causée par les deux fibrates avaient peu d'effet sur les organites cellulaires liés au métabolisme des médicaments et à la synthèse des protéines. Au cours d'une

troisième étude réalisée chez des rats, on a administré des doses de fénofibrate (de 0 à 1 000 mg/kg) par voie orale pendant 3 mois. Une diminution des taux de lipides sanguins a été observée à toutes les doses administrées. Les taux d'AST et d'ALT ont augmenté aux doses de 500 et de 1 000 mg/kg. L'hépatomégalie a été observée à chaque dose administrée atteignant une augmentation maximale de 78 % du poids comparativement aux témoins. Mais cette situation a régressé rapidement après le traitement. L'examen histologique n'a permis d'obtenir aucun autre résultat significatif.

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

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

Le fénofibrate (0, 12, 50 ou 500 mg/kg/jour) ou le clofibrate (200 mg/kg/jour) a été ajouté à la nourriture de singes rhésus pendant 12 mois. En ce qui concerne la toxicité du fénofibrate, aucun effet n'a été noté chez les sujets des groupes traités. Aucune modification histomorphologique liée au traitement n'a été observée chez les animaux sacrifiés. Les résultats de l'examen des biopsies chez le singe rhésus ressemblent à ceux obtenus chez l'humain et ne révèlent aucun signe de prolifération de peroxysomes pendant un traitement de 2 ans par le fénofibrate.

Génotoxicité

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

Au cours d'une deuxième étude comparative réalisée sur des cultures de cellules de lymphome murin, on n'a observé aucune réponse à l'acide clofibrique, tandis qu'une réponse accrue à l'acide fénofibrique a été notée à la concentration la plus élevée, mais le résultat n'a pas été retenu en raison d'une croissance relative faible. Une réponse similaire a été constatée avec le gemfibrozil utilisé à des concentrations toxiques sans activation

métabolique. En conclusion, les épreuves avec et sans activation métabolique ont montré que les trois fibrates sont non mutagènes selon les critères du protocole.

Aberrations chromosomiques : Une très légère augmentation, non significative, du nombre d'aberrations chromosomiques a été notée au cours d'un test *in vitro* à critères d'efficacité multiples réalisé sur des cellules de lymphome murin.

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

L'absence de réparation de l'ADN par excision dans des cultures de cellules HeLa humaines exposées à diverses concentrations d'acide fénofibrique, avec ou sans S9, réaffirme la nature non génotoxique du produit.

Effets directs sur l'ADN : La capacité de former des liens covalents avec l'ADN de l'organe cible est une propriété courante des substances chimiques qui amorcent directement le processus carcinogène au niveau du noyau. Ce type d'activité génotoxique peut être étudié *in vivo* par des déterminations d'ADN chez des rongeurs recevant le médicament radiomarqué.

Bien que la formation de liens entre l'acide fénofibrique, l'acide clofibrique et des protéines ait été facilement observée, l'administration par voie orale d'acide clofibrique et d'acide fénofibrique marqués au C14 n'a pas montré la présence de fixation à l'ADN. Ces résultats excluent donc l'hypothèse selon laquelle des mutations somatiques seraient responsables de l'activité hépatocarcinogène de ces fibrates chez les rongeurs.

Au cours d'une deuxième étude *in vivo*, les effets de l'acide fénofibrique sur la synthèse de l'ADN mesurés par incorporation de thymidine-^{3}H dans les tissus testiculaires de souris ont été comparés à ceux de l'acide clofibrique et du gemfibrozil. Tous les résultats indiquent la présence de changements dans la synthèse de l'ADN de n'importe quelle lignée de cellules testiculaires comme les cellules germinales, les cellules de Sertoli, les cellules de Leydig ou les cellules interstitielles subissant une synthèse programmée ou non.

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

L'augmentation de la synthèse de l'ADN observée dans les cellules de testicules de souris traitées par l'acide fénofibrique et le gemfibrozil est difficile à évaluer sans témoin positif ou données comparatives pour ce test récemment mis au point. Néanmoins, un tel effet peut être prévisible de la part de substances connues pour favoriser la prolifération de peroxysomes et l'augmentation du renouvellement cellulaire. La survenue d'une augmentation du renouvellement cellulaire serait conforme à un mode non génotoxique mais

promoteur de telles substances chez la souris.

Au cours d'une étude *in vitro* de synthèse non programmée d'ADN (UDS) sur des hépatocytes primaires de rat, le gemfibrozil, l'acide clofibrique et l'acide fénofibrique ont montré une réponse négative. Aucune des substances n'a produit de marquage du noyau significativement différent du témoin et aucune tendance liée à la dose n'a été observée.

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

Cancérogénicité

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

Chez les souris, l'administration d'une dose de 50 mg/kg/jour pendant 22 mois a entraîné une augmentation du poids du foie avec une cholestase intrahépatique et certains changements dégénératifs, mais aucune tumeur hépatique.

Une augmentation du poids du foie et des reins liée à la dose administrée a été observée chez des souris traitées par le fénofibrate à raison de 10 à 200 mg/kg/jour pendant 80 semaines.

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

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

Des rats recevant pendant 2 ans du fénofibrate (à raison de 0, de 10, de 45 ou de 200 mg/kg/jour) ou du clofibrate (200 mg/kg/jour) dans leur ration quotidienne n'ont montré aucune différence significative sur le plan de la mortalité pendant la période à l'étude. Une augmentation significative de la fréquence des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les deux sexes dans le groupe d'animaux recevant la dose élevée de fénofibrate, chez les

mâles recevant la dose intermédiaire de fénofibrate et chez les mâles recevant le clofibrate. Les mâles recevant la dose intermédiaire de fénofibrate et les mâles et les femelles traités par le clofibrate ont aussi présenté une augmentation significative de la fréquence des adénomes hépatocellulaires. La fréquence des carcinomes et des adénomes bien différenciés des cellules acineuses du pancréas a augmenté en fonction de la dose chez les mâles traités par le fénofibrate et une incidence plus grande de ces tumeurs a également été constatée chez les mâles traités par le clofibrate.

La carcinogénicité et la toxicité chronique du fénofibrate ont été plus amplement étudiées chez les rats (0, 10 et 60 mg/kg/jour). On a comparé les réponses associées au traitement par le fénofibrate à celles obtenues par le clofibrate (400 mg/kg/jour) et le gemfibrozil (250 mg/kg/jour) pendant 117 semaines de traitement. Les poids relatifs et absolus du foie ont augmenté dans tous les groupes traités, à l'exception de celui traité par 10 mg/kg de fénofibrate. Bien qu'ils soient par comparaison plus rares, des cas de carcinomes hépatocellulaires ont été constatés chez les rats recevant le gemfibrozil. De plus, des nodules néoplasiques ont été trouvés dans le foie de 50 % des mâles qui ont survécu jusqu'à la fin de l'étude. On a observé moins de nodules néoplasiques chez les rats recevant le clofibrate, mais ces animaux présentaient une incidence élevée de carcinomes hépatocellulaires à la fin de l'étude. Une augmentation statistiquement significative de la fréquence des adénomes des cellules acineuses du pancréas a été constatée chez les rats mâles recevant 60 mg/kg de fénofibrate, mais cette augmentation n'était pas significative chez les femelles. Une augmentation significative des adénomes acineux et une légère augmentation des carcinomes acineux sont survenues avec le clofibrate (400 mg/kg) et certains adénomes ont été observés chez les rats traités par le gemfibrozil. On a observé une augmentation de la fréquence des tumeurs à cellules de Leydig des testicules chez tous les groupes traités à l'exclusion du groupe recevant 10 mg/kg de fénofibrate.

Toxicité pour la reproduction et le développement

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

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

17. Monographie de référence

1. Pr LIPIDIL EZ ® (comprimés pelliculés de fénofibrate, 48 mg et 145 mg), numéro de contrôle de la présentation 298755, Monographie de produit, BGP Pharma ULC. (2025-12-05)

Renseignements destinés aux patient e s

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]SPC-Fenofibrate E

Comprimés de fénofibrate

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **SPC-Fenofibrate E**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **SPC-Fenofibrate E**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert SPC-Fenofibrate E :

SPC-Fenofibrate E est utilisé en combinaison avec un changement de mode de vie (régime pauvre en graisses, perte de poids et exercice) et d'autres médicaments visant à réduire les taux de cholestérol et de triglycérides (types de graisses) dans le sang. Il est utilisé pour le traitement des taux élevés de lipides dans le sang chez les adultes :

- avec un diabète de type 2 non contrôlé.
- à haut risque de développer des complications en raison de taux élevés de graisses dans le sang.

SPC-Fenofibrate E peut également s'utiliser en association avec l'ézétimibe pour abaisser le taux de cholestérol chez les adultes avec des taux élevés de cholestérol et d'autres graisses dans le sang.

Comment fonctionne SPC-Fenofibrate E :

SPC-Fenofibrate E appartient à une classe de médicaments appelés « régulateurs du métabolisme lipidique ». Il fonctionne en accélérant les processus naturels d'élimination du cholestérol et d'autres graisses de l'organisme. Associé à des changements dans votre alimentation et votre niveau d'activité, SPC-Fenofibrate E peut aider votre organisme à :

- réduire les taux de mauvais cholestérol (LDL) et de triglycérides.
- augmenter les taux de bon cholestérol (HDL).

Les ingrédients de SPC-Fenofibrate E sont :

Ingrédient médicinal : fénofibrate

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique partiellement hydrolysé, amidon prégélatinisé, cellulose microcristalline, crospovidone, dioxyde de silice colloïdale, dioxyde de titane, gomme de xanthane, hypromellose, laurylsulfate de sodium, lécithine de soja, stéarylfumarate de sodium, sucrose, talc

SPC-Fenofibrate E se présente sous la forme pharmaceutique suivante :

Comprimés pelliculés : 48 mg et 145 mg de fénofibrate.

N'utilisez pas SPC-Fenofibrate E dans les cas suivants :

- vous êtes allergique :
  - au fénofibrate ou à tout ingrédient contenu dans SPC-Fenofibrate E.
  - aux arachides, à l'huile d'arachide, à la lécithine de soja ou à tout produit associé.
- vous êtes atteint d'un trouble hépatique grave, y compris une cirrhose du foie avec des résultats d'analyse hépatique toujours anormaux.
- vous avez une maladie de la vésicule biliaire.
- vous souffrez de troubles rénaux graves, notamment si vous êtes sous dialyse.
- vous souffrez d'une pancréatite (inflammation du pancréas).
- vous êtes enceinte, pensez l'être ou prévoyez le devenir. Communiquez **immédiatement** avec votre professionnel de la santé si vous découvrez que vous êtes enceinte.
- vous allaitez ou prévoyez d'allaiter. Nous ne disposons d'aucune donnée sur le passage de SPC-Fenofibrate E dans le lait ni sur sa toxicité pour le nourrisson.
- vous faites une réaction allergique à la lumière du soleil ou aux rayons ultraviolets lors de la prise de médicaments à base de fibrate ou de kétoprofène (employé contre la douleur ou l'inflammation).
- vous prenez des statines (un autre type de médicament utilisé pour abaisser le taux de cholestérol) et vous souffrez de problèmes musculaires ou présentez un risque de développer des problèmes musculaires.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser SPC-Fenofibrate E, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si vous :

- prenez des statines pour traiter un taux élevé de cholestérol dans le sang (p. ex., atorvastatine, rosuvastatine, fluvastatine, pravastatine, simvastatine, lovastatine).
- souffrez de diabète de type 2 ne pouvant être contrôlé avec l'administration d'insuline ni de tout autre médicament.
- avez une tension élevée impossible à réguler avec des médicaments.
- avez des taux anormaux de protéines dans le sang ou dans les urines, ce qui peut provenir de certains problèmes tels qu'un syndrome néphrotique ou une insuffisance rénale.
- présentez des calculs biliaires.
- souffrez d'une maladie d'obstruction des voies biliaires (empêchant le passage de la

bile du foie vers la vésicule biliaire et l'intestin grêle).

- fumez.
- prenez un traitement oestrogénique (comme une pilule contraceptive ou un traitement hormonal de substitution).
- êtes intolérant au lactose ou au saccharose, car SPC-Fenofibrate E contient les deux.
- avez des facteurs de risques liés à des problèmes musculaires, notamment si :
  - vous avez vous-même des antécédents de troubles musculaires, ou si vous avez des antécédents familiaux de troubles musculaires.
  - vous avez déjà eu des douleurs ou des faiblesses musculaires après avoir utilisé des statines.
  - vous prenez actuellement d'autres fibrates (tels que du gemfibrozil et du bézafibrate), de la niacine (acide nicotinique) ou de l'ézétimibe.
  - vous avez des problèmes de thyroïde.
  - vous buvez régulièrement **trois verres ou plus** de boisson alcoolisée par jour.
  - faites vraiment beaucoup d'exercice physique.
  - vous êtes déshydraté ou souffrez de vomissements, de diarrhée ou de transpiration de manière excessive.
  - vous avez plus de 70 ans.
  - vous souffrez de problèmes rénaux ou hépatiques.
  - vous avez du diabète associé à un excédent de graisses du foie.
  - vous avez subi une intervention chirurgicale ou d'autres lésions tissulaires.
  - vous souffrez d'un problème entraînant une faiblesse ou une fragilité.
  - vous souffrez d'une infection grave.
  - vous prenez des médicaments ou souffrez d'une affection qui pourraient augmenter les taux de SPC-Fenofibrate E dans le sang. Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous n'êtes pas certain.

Autres mises en garde :

Troubles musculaires : SPC-Fenofibrate E peut provoquer d'importants troubles musculaires, surtout lorsqu'il est administré en combinaison avec des statines (d'autres médicaments utilisés contre le cholestérol). Ces problèmes peuvent être accompagnés de problèmes rénaux et entraîner la mort. Communiquez **immédiatement** avec votre professionnel de la santé en cas de symptômes musculaires marqués (douleur, sensibilité, courbatures ou faiblesse) lorsque vous prenez SPC-Fenofibrate E.

Problèmes de vésicule biliaire : SPC-Fenofibrate E peut provoquer des problèmes de vésicule biliaire comme des calculs. Communiquez **immédiatement** avec votre professionnel

de la santé dans les cas suivants :

- apparition d'une douleur intense, rapide et soudaine, en haut du côté droit ou au centre de l'abdomen;
- apparition d'une douleur entre les omoplates ou dans l'épaule droite.

La douleur peut durer quelques minutes comme plusieurs heures, et peut être accompagnée de nausées ou de vomissements.

Examens et analyses : Votre professionnel de la santé pourra procéder à des prises de sang avant de prescrire SPC-Fenofibrate E, puis régulièrement pendant votre traitement. Ces analyses visent à contrôler :

- les taux de cholestérol et autres graisses dans le sang.
- l'état de votre foie et de vos reins.
- les taux sanguins de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes.

Selon les résultats de vos analyses, votre professionnel de la santé pourra ajuster votre posologie, ou procéder à un arrêt temporaire ou définitif du traitement avec SPC-Fenofibrate E.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels ou produits de médecine parallèle.

Les produits suivants pourraient interagir avec SPC-Fenofibrate E :

- Les médicaments utilisés pour abaisser le taux de cholestérol dans le sang. Il peut s'agir d'autres fibrates (p. ex., gemfibrozil ou du bézafibrate), de statines (p. ex., atorvastatine, rosuvastatine, fluvastatine, pravastatine, simvastatine, lovastatine), de séquestrants des acides biliaires (p. ex., cholestyramine, colestipol, colesevelam) et d'ézétimibe.
- Les médicaments oestrogéniques (p. ex., pilules contraceptives ou traitement hormonal de substitution).
- Les médicaments utilisés contre la formation de caillots sanguins (aussi appelés « anticoagulants »).
- La rosiglitazone, utilisée pour les diabètes de type 2.
- La cyclosporine, utilisée pour diminuer la réponse immunitaire.

Comment utiliser SPC-Fenofibrate E :

- Prenez SPC-Fenofibrate E en respectant strictement les instructions de votre professionnel de la santé.
- SPC-Fenofibrate E se prend une fois par jour, à n'importe quelle heure, avec ou sans nourriture.

- Les comprimés doivent être avalés entiers avec un verre d'eau.
- Les comprimés ne doivent PAS être écrasés ni croqués.
- Suivez attentivement tous les conseils de votre professionnel de la santé en matière d'alimentation, d'activité physique et de contrôle du poids.
- Votre professionnel de la santé peut aussi prescrire d'autres médicaments à prendre en association avec SPC-Fenofibrate E. Prenez-les en respectant strictement ses instructions.

Dose habituelle :

La dose habituelle chez l'adulte est d'un comprimé de 145 mg par jour. La dose maximale est de 145 mg par jour.

Si vous êtes une personne âgée ou avez des troubles rénaux, la dose de départ recommandée est de 48 mg par jour. **Remarque :** SPC-Fenofibrate E n'est offert qu'en comprimés de 145 mg.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de SPC-Fenofibrate E, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, sautez la dose oubliée et prenez la dose suivante à l'heure habituelle. Ne prenez pas de double dose pour compenser une dose oubliée.

Effets secondaires possibles de l'utilisation SPC-Fenofibrate E :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez SPC-Fenofibrate E. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, visez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires de SPC-Fenofibrate E peuvent comprendre :

- douleurs abdominales, maux d'estomac, constipation, diarrhée, ballonnements, nausées ou vomissements
- maux de tête
- étourdissements
- manque d'énergie
- nez bouché ou qui coule
- difficulté à dormir

- baisse du désir sexuel
- éruptions cutanées, rougeurs et démangeaisons cutanées, urticaire, sensibilité de la peau au soleil ou aux rayons ultraviolets
- perte de cheveux
- perte de poids
- douleurs articulaires

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

Effets secondaires graves et mesures à prendre à leur égard

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Peu fréquent			
Réaction allergique : difficulté à avaler et à respirer, respiration sifflante, nausées et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓
Embolie pulmonaire (caillot sanguin dans les poumons) : douleur thoracique susceptible d'augmenter en respirant profondément, toux, crachat de sang, essoufflement			✓
Thrombose veineuse profonde (caillot sanguin dans les veines profondes des jambes ou des bras) : gonflement, douleur, le bras ou la jambe peuvent être rouges et chauds au toucher		✓	
(**Pancréatite** (inflammation du pancréas) : douleur dans la partie supérieure de l'abdomen, fièvre, pouls rapide, nausées, vomissements, abdomen sensible au toucher		✓	
Rare			

Problèmes musculaires tels que : • **Myalgie/myopathie/myosite** (douleur ou faiblesse musculaire) : douleur, sensibilité ou faiblesse musculaires sans explication logique • (**Rhabdomyolyse** (dégradation des muscles lésés) : sensibilité ou faiblesse musculaires, urines brun-rougeâtre (de la couleur du thé)		✓	
Problèmes hépatiques : jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse), gonflement ou douleur à droite en haut de l'estomac, nausées ou vomissements, urines anormalement foncées, fatigue inhabituelle, perte d'appétit inexpliquée		✓	
Calculs biliaires (dépôts solides de cholestérol qui bloquent le canal biliaire) : douleur éclair soudaine et intense dans la partie supérieure de l'abdomen, douleur dans l'épaule droite, produit des nausées et des vomissements, de la fièvre ou des frissons ainsi qu'un jaunissement de la peau et des yeux (jaunisse)		✓	
Pneumopathie interstitielle (affection qui provoque une inflammation ou une fibrose des tissus pulmonaires) : essoufflement au repos qui empire à l'effort, toux sèche		✓	
Réactions cutanées sévères : rougeurs, cloques et/ou desquamation cutanées et éventuellement à l'intérieur des lèvres, au niveau des yeux, de la bouche, des narines ou des parties génitales, accompagnées de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou de ganglions enflés, plaques cutanées rouges ou violettes en relief, éventuellement avec une croûte ou une boursouflure au milieu, possibilité de lèvres enflées et de légères brûlures ou démangeaisons		✓	

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

Remarque : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

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

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

Pour en savoir plus sur SPC-Fenofibrate E :

- Parlez-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicamentsproduits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-866-840-1340.

Le présent feuillet été rédigé par
Sun Pharma Canada Inc.
Brampton (Ontario) L6T 1C1

Date d'approbation : 2026-07-28