

MONOGRAPHIE DU PRODUIT

Pr NIASPAN FCT^{MD}

Niacine à libération prolongée

Comprimés pelliculés à libération prolongée
de 500 mg et 1000 mg

Régulateur du métabolisme lipidique

Fabricant :
Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.
6790 Century Ave., Suite 100
Mississauga, Ontario
Canada

DATE DE PRÉPARATION :
18 octobre 2017

N° de contrôle : 208538

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	12
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	13
SURDOSAGE	15
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	16
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	18
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	19
ESSAIS CLINIQUES	19
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	20
TOXICOLOGIE	23
RÉFÉRENCES	24
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT	25

NIASPAN FCT^{MD}

niacine à libération prolongée

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/concentrations	Ingrédients non médicinaux
voie orale	comprimés pelliculés à libération prolongée de 500 mg et 1000 mg	méthylcellulose, povidone, acide stéarique, polyéthylèneglycol, AD&C jaune n° 6 (jaune soleil FCF) sur substrat d'aluminium, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge synthétiques, dioxyde de titane, gomme laque, alcool déshydraté, alcool isopropylique, alcool butylique, propylèneglycol, solution d'ammoniaque, hydroxyde de potassium et oxyde fer noir.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

NIASPAN FCT (niacine à libération prolongée) est indiqué comme traitement d'appoint au régime alimentaire pour abaisser les taux élevés de cholestérol total (CT), de cholestérol des lipoprotéines de basse densité (C-LDL), d'apolipoprotéine B (apo B) et de triglycérides (TG), et pour augmenter le taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) chez les patients atteints d'hypercholestérolémie primitive (hétérozygote familiale et non familiale) et de dyslipidémie mixte (types IIa et IIb de Frederickson), quand un régime alimentaire approprié et d'autres mesures non pharmacologiques n'ont pas donné un résultat satisfaisant.

Le traitement par NIASPAN FCT ne doit être que l'un des éléments d'intervention contre les multiples facteurs de risque chez les personnes qui présentent un risque accru significatif de souffrir d'une maladie vasculaire athérosclérotique découlant d'une hypercholestérolémie. Avant de commencer le traitement par NIASPAN FCT, il faut écarter la possibilité de causes secondaires d'hypercholestérolémie (p. ex., diabète sucré mal maîtrisé, hypothyroïdie, syndrome néphrotique, dysprotéïnémies, maladie hépatique obstructive, autre traitement médicamenteux, alcoolisme) et établir le bilan lipidique pour quantifier le CT, le C-HDL et les TG.

Usage pédiatrique :

Aucune étude clinique menée avec NIASPAN FCT n'a été effectuée chez des patients âgés de moins de 21 ans.

CONTRE-INDICATIONS

- NIASPAN FCT (niacine à libération prolongée) est contre-indiqué chez les patients ayant une hypersensibilité connue à la niacine ou à d'autres constituants de ce médicament (voir **FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**).
- Maladie hépatique évolutive ou élévations inexplicables persistantes des taux sériques de transaminases, ulcère gastroduodéal évolutif ou hémorragie évolutive.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

- Les formulations de NIASPAN FCT (niacine à libération prolongée) ne doivent pas être remplacées par des doses équivalentes de niacine à libération immédiate (cristalline) ou d'acide nicotinique. Quand des patients passent de la niacine à libération immédiate ou de l'acide nicotinique à NIASPAN FCT, le traitement par NIASPAN FCT doit commencer par une faible dose (c.-à-d. 500 mg chaque soir) pour ensuite être augmentée graduellement jusqu'à l'obtention du résultat thérapeutique désiré.
- Des cas d'hépatotoxicité grave, y compris de nécrose hépatique fulminante, sont survenus chez des patients ayant remplacé des produits de niacine à libération prolongée (modifiée ou lente) par des produits de niacine à libération immédiate (cristalline) en doses équivalentes.

Les mises en garde et les précautions d'importance clinique figurent ci-dessous par ordre alphabétique.

Généralités

Avant de commencer le traitement par NIASPAN FCT, on doit essayer de corriger l'hyperlipidémie par un régime alimentaire approprié, de l'exercice physique et une perte de poids chez les patients obèses. On doit également traiter d'autres problèmes médicaux sous-jacents (voir **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE**).

Même si un prétraitement par l'acide acétylsalicylique (AAS) ou d'autres anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) peut atténuer les bouffées congestives de la peau, certains patients ne doivent pas prendre de tels médicaments (p. ex., ceux qui souffrent d'ulcère gastroduodéal ou de maladie inflammatoire évolutive de l'appareil digestif, ou ceux qui sont hypersensibles à l'AAS; pour l'AINS, consulter la monographie du produit).

Utilisation concomitante avec des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (statines)

NIASPAN FCT ne s'est pas révélé efficace pour réduire la morbidité ou la mortalité cardiovasculaires chez les patients recevant déjà une statine.

L'ajout de NIASPAN FCT n'a pas permis de réduire la morbidité ou la mortalité cardiovasculaires chez les patients traités par la simvastatine au cours d'une étude contrôlée à répartition aléatoire de grande envergure (AIM-HIGH); de plus, on a signalé un nombre significativement plus élevé de cas d'hémorragie, d'infection grave et d'élévation de la glycémie ainsi que de nouveaux cas de diabète sucré (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil endocrinien et métabolisme, Élévation de la glycémie et EFFETS INDÉSIRABLES**).

Appareil digestif

Les patients ayant des antécédents d'ictère ou d'ulcère gastroduodéal doivent être surveillés de près pendant le traitement par NIASPAN FCT.

Appareil endocrinien et métabolisme

Élévation de la glycémie

Le traitement par la niacine peut accroître la glycémie à jeun. Une surveillance fréquente de la glycémie doit être effectuée afin de s'assurer que le médicament n'entraîne aucun effet indésirable. Les patients diabétiques peuvent connaître une élévation de leur tolérance au glucose liée à la dose. Les patients diabétiques ou potentiellement diabétiques qui sont atteints d'hypercholestérolémie doivent faire l'objet d'une étroite surveillance pendant le traitement par NIASPAN FCT, particulièrement au cours des premiers mois suivant l'instauration du traitement ou l'adaptation de la dose; une adaptation du régime alimentaire ou du traitement hypoglycémiant peut être nécessaire (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Acide urique

Des élévations des taux d'acide urique sont survenues avec le traitement par la niacine. Il faut donc le prescrire avec prudence aux patients prédisposés à la goutte.

Phosphore

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, la niacine à libération prolongée a été associée à des diminutions de la phosphatémie, petites mais statistiquement significatives et reliées à la dose (moyenne de -13 % à la dose de 2000 mg). Même si ces diminutions ont été passagères, il y a lieu de surveiller périodiquement le taux sanguin de phosphore chez les patients à risque de souffrir d'hypophosphatémie.

Appareil hépato-biliaire et pancréatique

Aucune étude clinique n'a été effectuée chez des insuffisants hépatiques.

Les patients ayant des antécédents d'ictère, de maladie hépato-biliaire ou d'ulcère gastroduodéal doivent être surveillés de près pendant le traitement par NIASPAN FCT. Il faut surveiller fréquemment les épreuves de fonction hépatique.

NIASPAN FCT doit être utilisé avec prudence chez les patients qui consomment des quantités importantes d'alcool ou qui ont des antécédents de maladie hépatique.

Des formulations de niacine ont été associées avec des résultats anormaux des épreuves de fonction hépatique. Dans trois essais cliniques contrôlés par placebo comportant une augmentation graduelle de la posologie quotidienne de niacine à libération prolongée de 500 jusqu'à 3000 mg, 245 patients ont pris la niacine à libération prolongée pendant 17 semaines en moyenne et aucun patient ayant des taux sériques normaux de transaminases (AST, ALT) au départ n'a connu d'élévation de plus de trois fois la limite normale supérieure (LNS). Dans ces études, moins de 1 % (2/245) des patients traités par la niacine à libération prolongée ont interrompu le traitement à cause d'élévations des transaminases de plus de deux fois la LNS.

Dans trois études cliniques d'innocuité et d'efficacité portant sur un comprimé associant la niacine à libération prolongée et de la lovastatine avec augmentation graduelle jusqu'aux doses quotidiennes finales (exprimées en milligrammes de niacine à libération prolongée/milligrammes de lovastatine) de 500 mg/10 mg à 2500 mg/40 mg, dix des 1028 patients (1,0 %) ont connu des élévations réversibles de l'AST ou de l'ALT à plus de trois fois la limite normale supérieure (LNS). Trois des dix élévations sont survenues à des doses supérieures à la limite de la posologie recommandée de 2000 mg/40 mg; aucun des patients prenant 1000 mg/20 mg n'a connu d'élévations de l'AST/ALT de trois fois la LNS.

Dans les essais cliniques contre placebo et dans la prolongation d'étude à long terme, les élévations des transaminases n'ont pas semblé être reliées à la durée du traitement. Toutefois, les élévations des taux d'AST ont semblé être reliées à la dose. Les élévations des transaminases ont été réversibles après l'arrêt du traitement par la niacine à libération prolongée.

Hématologie

La niacine à libération prolongée a été associée à des diminutions de la numération plaquettaire, petites mais statistiquement significatives et reliées à la dose (moyenne de -11 % à la dose de 2000 mg). La niacine à libération prolongée a aussi été associée à des augmentations, petites mais statistiquement significatives, du temps de Quick (moyenne d'environ + 4 % à la dose de 2000 mg); les patients devant subir une intervention chirurgicale doivent donc faire l'objet d'une évaluation minutieuse. La prudence s'impose quand NIASPAN FCT est administré de façon concomitante avec des anticoagulants; dans de tels cas, il faut surveiller de près le temps de Quick et les numérations plaquettaires.

Muscle squelettique

De rares cas de rhabdomyolyse ont été associés à l'administration concomitante de doses régulatrices du bilan lipidique (≥ 1 g par jour) de niacine et d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase. Dans les études cliniques portant sur un comprimé associant la niacine à libération prolongée et la lovastatine, il n'y a pas eu de cas de rhabdomyolyse, mais un cas de myopathie soupçonnée a été signalé parmi 1 079 patients traités à des doses atteignant 2000 mg de niacine à libération prolongée et 40 mg de lovastatine par jour pendant des périodes allant jusqu'à deux ans. Les médecins qui envisagent un traitement par association d'inhibiteurs de la HMG-CoA réductase et de NIASPAN FCT doivent en peser sérieusement les avantages potentiels et les

risques et surveiller attentivement l'apparition de signes ou de symptômes de douleurs, de sensibilité ou de faiblesse musculaires chez leurs patients, en particulier pendant les premiers mois de traitement et pendant les périodes d'augmentation posologique de l'un ou l'autre des médicaments (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**). Dans chacune de ces circonstances, des mesures périodiques de la créatine-phosphokinase (CPK) et du potassium doivent être effectuées, mais il n'est pas certain que de telles surveillances puissent empêcher la survenue d'une myopathie grave.

Populations particulières

Femmes enceintes : On ne dispose d'aucun renseignement sur l'innocuité de NIASPAN FCT chez les femmes enceintes. Aucune étude de reproduction n'a été réalisée avec la niacine ou avec NIASPAN FCT chez des animaux. On ne sait pas si la niacine aux doses utilisées pour régler les troubles lipidiques peut être nocive pour le fœtus quand elle est administrée pendant la grossesse ou si elle peut avoir un effet néfaste sur le pouvoir reproducteur. Il faut donc arrêter le traitement par NIASPAN FCT quand une femme devient enceinte.

Femmes qui allaitent : Il n'existe aucun renseignement sur l'innocuité de NIASPAN FCT chez une femme qui allaite son enfant. Il a été signalé que la niacine était excrétée dans le lait maternel humain. En raison des risques d'effets indésirables graves chez les nourrissons, il y a lieu de décider d'arrêter soit l'allaitement, soit l'administration du médicament.

Enfants : L'innocuité et l'efficacité du traitement des enfants par la niacine n'ont pas été établies. Aucune étude clinique menée avec NIASPAN FCT n'a été effectuée chez des patients de moins de 21 ans.

Personnes âgées : Aucun essai clinique formel n'a été effectué chez des patients âgés. Des patients dont l'âge allait jusqu'à 75 ans ont cependant participé à des essais cliniques contrôlés de NIASPAN FCT.

Reins

Aucun essai clinique n'a été effectué chez des insuffisants rénaux. La niacine et ses métabolites sont éliminés par les reins. NIASPAN FCT doit donc être utilisé avec prudence en présence de troubles de la fonction rénale.

Surveillance et épreuves de laboratoire

Tous les patients doivent faire l'objet d'épreuves de fonction hépatique pendant le traitement par NIASPAN FCT. Il faut surveiller les taux sériques des transaminases AST et ALT (SGOT et SGPT) avant le début du traitement, toutes les 6 à 12 semaines pendant la première année et périodiquement par la suite (p. ex., tous les 6 mois). Les patients qui développent des élévations des taux de transaminases doivent faire l'objet d'attention particulière. Dans de tels cas, il faut répéter les mesures rapidement et les faire plus fréquemment. Si les taux de transaminases montrent des signes de progression, en particulier s'ils atteignent trois fois la limite normale supérieure et qu'ils persistent ou s'ils sont accompagnés de symptômes de nausées, de fièvre ou de malaises, il faut arrêter l'administration du médicament.

Système cardiovasculaire

On ne dispose pas de données sur l'innocuité et l'efficacité de NIASPAN FCT chez les patients souffrant d'angor instable ou d'infarctus du myocarde en phase aiguë. La prudence s'impose donc dans de tels cas, en particulier si les patients prennent aussi des vasodilatateurs.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu général des effets indésirables liés au médicament

Les effets indésirables les plus souvent signalés avec NIASPAN FCT (niacine à libération prolongée) sont des bouffées congestives, qui deviennent habituellement de moins en moins fréquentes au fur et à mesure de la poursuite du traitement et qu'on peut atténuer par un traitement concomitant par de l'acide acétylsalicylique (AAS) et en suivant le calendrier d'augmentation graduelle de la posologie qui est recommandé (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo, les épisodes de bouffées congestives (c.-à-d. chaleur, rougeurs, démangeaisons ou picotements) ont été les effets indésirables apparus le plus souvent pendant le traitement par la niacine à libération prolongée, jusqu'à 88 % des patients les ayant signalés. Des rapports spontanés évoquent la possibilité que les bouffées congestives puissent être accompagnées de symptômes d'étourdissements, de tachycardie, de palpitations, d'essoufflement, de transpiration, de frissons ou d'œdème, qui, dans de rares cas, peuvent entraîner une syncope. Dans les études pivots, moins de 6 % (14/245) des patients prenant la niacine à libération prolongée ont abandonné le traitement à cause de bouffées congestives. Après quatre semaines de traitement d'entretien par la niacine à libération prolongée à la dose de 1500 mg par jour, la fréquence des bouffées congestives pendant les quatre semaines a été en moyenne de 8,56 épisodes par patient sous niacine à libération immédiate contre 1,88 épisode par patient sous niacine à libération prolongée.

D'autres effets sans gravité fréquemment signalés sont des symptômes gastrointestinaux et des éruptions cutanées. La plupart des effets indésirables signalés ont été d'intensité légère et passagers.

En général, les effets indésirables ont été plus fréquents chez les femmes que chez les hommes.

Le traitement par la niacine a été associé à des anomalies de la fonction hépatique. Il faut surveiller périodiquement la fonction hépatique des patients sous traitement par NIASPAN FCT.

Effets indésirables liés au médicament dans les essais cliniques

Les essais cliniques étant réalisés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés pendant ces essais peuvent ne pas correspondre à ceux observés en pratique et il ne faut pas comparer ces taux avec ceux des essais cliniques menés avec un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables tirés d'essais cliniques sont utiles pour déterminer les effets liés au médicament et pour avoir une idée approximative de leur fréquence.

D'après l'expérience auprès de 723 patients au total, dont 477 traités par la niacine à libération prolongée pendant un an (48 semaines) et 379 traités pendant deux ans (96 semaines), la plupart des effets indésirables ont été d'intensité légère et passagers.

Le tableau 1 classe, par appareil fonctionnel, les effets indésirables survenus à une fréquence de $\geq 2\%$ chez des patients sous traitement par la niacine à libération prolongée pendant les études cliniques contrôlées avant la commercialisation du produit.

Tableau 1 – Effets indésirables survenus pendant le traitement chez $\geq 2\%$ des patients et à une fréquence supérieure à celle des sujets sous placebo, sans égard à leur causalité

ÉTUDES CLINIQUES CONTRÔLÉES PAR PLACEBO		
	Placebo	Niacine à libération prolongée (toutes doses confondues)
Nombre total de patients	157	245
Corps entier		
Asthénie	3 %	4 %
Frissons	1 %	3 %
Fièvre	3 %	7 %
Syndrome grippal	5 %	7 %
Douleurs abdominales	6 %	8 %
Mal de dos	7 %	9 %
Douleurs thoraciques	2 %	6 %
Intervention chirurgicale	1 %	2 %
Système cardiovasculaire		
Migraine	1 %	2 %
Palpitations	1 %	3 %
Tachycardie	0	2 %
Appareil digestif		
Diarrhée	13 %	20 %
Dyspepsie	12 %	13 %
Éructation	1 %	2 %
Nausées	7 %	13 %
Vomissement	4 %	7 %
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Œdème	1 %	2 %
Œdème périphérique	0	2 %
Muscle squelettique		
Arthralgie	0	3 %
Arthrite	2 %	3 %
Système nerveux		
Sécheresse de la bouche	0	2 %
Somnolence	1 %	2 %
Appareil respiratoire		
Toux accrue	6 %	7 %
Rhinite	31 %	34 %
Peau et annexes		
Prurit	2 %	6 %
Éruption	1 %	7 %

ÉTUDES CLINIQUES CONTRÔLÉES PAR PLACEBO		
	Placebo	Niacine à libération prolongée (toutes doses confondues)
Décoloration de la peau	1 %	3 %
Transpiration	1 %	2 %
Urticaire	1 %	2 %
Sens spéciaux		
Acouphènes	1 %	2 %

Étude AIM-HIGH (Atherothrombosis Intervention in Metabolic Syndrome with Low HDL/High Triglycerides: Impact on Global Health Outcomes)

L'étude AIM-HIGH a été menée auprès de 3 414 patients (âge moyen de 64 ans, 15 % de femmes, 92 % des sujets de race blanche, 34 % des sujets atteints de diabète sucré) présentant une maladie cardiovasculaire stable diagnostiquée au préalable. Tous les patients prenaient de la simvastatine à raison de 40 à 80 mg par jour, en association avec de l'ézétimibe à raison de 10 mg par jour au besoin, afin de maintenir un taux de C-LDL d'environ 1 à 2 mmol/L; ils ont été répartis au hasard pour recevoir NIASPAN FCT à raison de 1500 à 2000 mg par jour (n = 1 718) ou un placebo correspondant (niacine à libération immédiate, dose de 100 à 150 mg, n = 1 696).

Des effets indésirables graves ont été signalés chez 34,2 % des patients recevant l'association simvastatine et NIASPAN FCT, par rapport à 32,5 % de ceux recevant l'association simvastatine et placebo. Des effets indésirables graves ont été signalés significativement plus souvent chez les patients recevant l'association simvastatine et NIASPAN FCT; ces effets comprenaient vomissements (1,2 % vs 0,5 %), appendicite (0,5 % vs 0,1 %), cellulite (1,5 % vs 0,8 %) et douleur abdominale (1,3 % vs 0,6 %).

Selon une analyse en intention de traiter, il y a eu 42 cas de premier AVC ischémique signalés, soit 27 (1,6 %) dans le groupe recevant l'association simvastatine et NIASPAN FCT et 15 (0,9 %) dans le groupe recevant l'association simvastatine et placebo, un résultat non statistiquement significatif (rapport des risques instantanés : 1,79; IC à 95 % : 0,95-3,36, $p = 0,071$). Dans le groupe traité par l'association simvastatine et NIASPAN FCT, on a dénombré 19 cas d'AVC ischémique pendant le traitement, par rapport à 15 dans le groupe traité par l'association simvastatine et placebo.

Une augmentation significative de la fréquence d'autres effets indésirables compatibles avec les effets connus de la niacine et des autres médicaments modificateurs des lipides a été observée dans le groupe recevant l'association simvastatine et NIASPAN FCT par rapport au groupe recevant l'association simvastatine et placebo; ces effets comprenaient élévation de la glycémie (6,6 % vs 4,7 %), diabète sucré (4,0 % vs 2,5 %), hyperglycémie (1,6 % vs 0,6 %), anomalies des épreuves de la fonction hépatique (0,4 % vs 0 %), thrombocytopénie (0,9 % vs 0,2 %) et manifestations gastro-intestinales, dont diarrhée (8,4 % vs 4,0 %) et vomissements (3,7 % vs 2,1 %).

On a signalé 5 cas de rhabdomyolyse, soit 4 cas (0,2 %) dans le groupe traité par l'association simvastatine et NIASPAN FCT et 1 cas (< 0,1 %) dans le groupe traité par l'association simvastatine et placebo.

Dans l'ensemble, les effets indésirables liés aux catégories de systèmes et d'appareils « événements hémorragiques » (10,1 % vs 8,1 %) et « infections et infestations » (39,2 % vs 35,0 %) ont été observés plus fréquemment chez les patients recevant l'association simvastatine et NIASPAN FCT que chez ceux recevant l'association simvastatine et placebo. Au sein de ces catégories, les cas d'hémorragie rectale (1,1 % vs 0,5 %), d'épistaxis (1,9 % vs 0,9 %) et de zona (3,1 % vs 1,8 %) ont été plus fréquents chez les patients traités par l'association simvastatine et NIASPAN FCT.

Effets indésirables moins fréquents (< 2 %)

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec la niacine à libération prolongée ou d'autres produits à base de niacine, soit dans les essais cliniques ou pendant le traitement habituel de patients, sans égard à leur causalité.

Corps entier : hypertrophie abdominale, kyste, hernie, trouble des muqueuses, œdème du visage

Système cardiovasculaire : angine de poitrine, trouble cardiovasculaire, hémorragie, fibrillation auriculaire et autres arythmies cardiaques, hypotension, orthostatisme, syncope

Appareil digestif : calcul biliaire, dysphagie, œsophagite, hémorragie gastro-intestinale, incontinence fécale, stomatite, trouble lingual, flatulence, activation d'ulcères gastroduodénaux et ulcère gastroduodéal, jaunisse

Sang et système lymphatique : leucopénie

Réactions d'hypersensibilité : on a signalé dans de rares cas une réaction d'hypersensibilité apparente, qui comprenait au moins l'une des manifestations suivantes : anaphylaxie, œdème de Quincke, urticaire, bouffées congestives, dyspnée, œdème lingual, œdème du larynx, œdème du visage, œdème périphérique, laryngisme, éruption vésico-bulleuse, hypotension et collapsus cardiovasculaire

Troubles métaboliques et nutritionnels : bilirubinémie, xanthome, tolérance au glucose diminuée, anorexie, goutte

Musculosquelettique : trouble osseux, bursite, myasthénie, rhabdomyolyse, myalgie, myopathie

Système nerveux : hypertonie, hyperesthésie, hypocinésie, libido accrue, fibrillation musculaire, vertige, crampes dans les jambes, nervosité, paresthésie, étourdissements, céphalées, insomnie

Appareil respiratoire : bronchite, hémoptysie, hyperventilation, laryngite, trouble pulmonaire, dyspnée

Peau et annexes : acné, alopecie, réaction au point d'application, dermatite de contact, dermatite fongique, eczéma, zona, néoplasie cutanée, éruption vésiculo-bulleuse, sécheresse de la peau, ulcère cutané, exanthème général, hyperpigmentation, acanthosis nigricans, éruption maculopapulaire

Sens spéciaux : trouble oculaire, glaucome, vision anormale, amblyopie toxique, œdème maculaire cystoïde

Voies urogénitales : impuissance, douleur aux seins, polyurie, trouble prostatique, trouble urogénital, rétention urinaire, vaginite

Anomalies hématologiques et biochimiques

Biochimie : Élévations des taux sériques des transaminases (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Appareil hépato-biliaire et pancréatique**), des LDH, de la glycémie à jeun, de l'acide urique, de la bilirubine totale et de l'amylase; réductions des taux de phosphore.

Hématologie : Légères diminutions des numérations plaquettaires et augmentation du temps de Quick (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hématologie**).

Effets indésirables liés au médicament après la commercialisation

Les effets indésirables sans gravité signalés le plus souvent en pharmacovigilance ont été les suivants : bouffées congestives, céphalées, tachycardie, asthénie, insomnie et éruptions maculo-papulaires.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu général

Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase : Une rhabdomyolyse a été signalée en de rares cas chez des patients sous traitement concomitant par la niacine et un inhibiteur de la HMG-CoA réductase (statine) (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS** et **EFFETS INDÉSIRABLES**).

Au cours d'un essai clinique portant sur la niacine à libération prolongée et le laropiprant (suivi médian de 3,9 ans), mené auprès de patients présentant un risque élevé de maladie cardiovasculaire et dont le taux de C-LDL était bien maîtrisé avec la simvastatine à 40 mg/jour avec ou sans l'ézétimibe à 10 mg, l'incidence de myopathie a été d'environ 0,24 % chez les patients chinois recevant la simvastatine à 40 mg ou l'association ézétimibe à 10 mg et simvastatine à 40 mg¹, comparativement à 1,24 % chez les patients chinois recevant la simvastatine à 40 mg ou l'association ézétimibe à 10 mg et simvastatine à 40 mg¹, administrée en concomitance avec la niacine à libération prolongée à 2 g et le laropiprant à 40 mg¹. **Bien que la seule population asiatique évaluée au cours de cet essai clinique était chinoise et que l'incidence de myopathie est plus élevée chez les patients chinois que chez les patients non chinois, l'administration concomitante de simvastatine et de niacine à une dose modificatrice des lipides (1 g par jour) n'est pas recommandée chez les patients asiatiques.**

L'alcool ou les **boissons chaudes**, prises en même temps que NIASPAN FCT (niacine à libération prolongée) peuvent intensifier les bouffées congestives et le prurit.

Traitement antihypertenseur : La niacine peut potentialiser les effets des bloqueurs ganglionnaires et des médicaments vasomoteurs, ce qui peut entraîner une hypotension orthostatique.

Acide acétylsalicylique (AAS) : L'administration concomitante d'AAS peut diminuer la clairance métabolique de la niacine (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Résines séquestrant l'acide biliaire : Il faut laisser un intervalle minimal de 4 à 6 heures entre la prise de résines séquestrant l'acide biliaire et celle de NIASPAN FCT. Une étude *in vitro* a

¹ Non commercialisée au Canada.

montré que le colestipol liait 98 % de la niacine disponible et que la cholestyramine en liait de 10 à 30 %.

Autres : Les vitamines ou autres suppléments alimentaires contenant de hautes doses de niacine ou de substances apparentées telles que le nicotinamide peuvent potentialiser les effets indésirables de NIASPAN FCT.

Interactions entre le médicament et les aliments

L'alcool ou les boissons chaudes prises en même temps que NIASPAN FCT peuvent augmenter les bouffées congestives et le prurit qu'il peut provoquer; leur ingestion peu avant ou après la prise de NIASPAN FCT est à éviter.

Interactions entre le médicament et les plantes médicinales

Les interactions avec des plantes médicinales n'ont pas fait l'objet d'études.

Interactions entre le médicament et les analyses de laboratoire

La niacine peut provoquer de fausses élévations des catécholamines plasmatiques et urinaires mesurées par la méthode fluorométrique. Elle peut aussi donner de faux résultats positifs des tests de glucose urinaire lors de l'utilisation d'une solution de sulfate cuivrique (réactif de Benedict).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Avant le traitement par NIASPAN FCT (niacine à libération prolongée), il faut prescrire aux patients un régime alimentaire hypocholestérolémiant standard au moins équivalent à celui du *NCEP Adult Treatment Panel III TLC*, et ce régime doit être poursuivi pendant le traitement par NIASPAN FCT. Si cela s'avère approprié, un programme de surveillance du poids et d'exercice physique pourrait aussi être mis en application.

Considérations posologiques

- La niacine à libération immédiate (cristalline) ne doit pas être remplacée par NIASPAN FCT à des doses équivalentes.
- Les femmes peuvent répondre à une dose de NIASPAN FCT plus basse que celle des hommes.
- On peut atténuer l'intensité ou la fréquence des bouffées congestives de la peau par un prétraitement à l'aide d'acide acétylsalicylique et en évitant de prendre le médicament à jeun (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).
- NIASPAN FCT est contre-indiqué chez les patients souffrant de troubles hépatiques importants ou inexpliqués.
- Il n'existe aucun renseignement sur l'innocuité de NIASPAN FCT chez les insuffisants rénaux.

Dose recommandée et adaptation posologique

NIASPAN FCT doit être pris une seule fois par jour en soirée or avant le coucher, après une collation à faible teneur en matières grasses, et les doses doivent être adaptées à chaque patient selon l'effet obtenu. Le traitement par NIASPAN FCT doit commencer à la dose de 500 mg pour diminuer la fréquence et l'intensité des effets secondaires qui peuvent survenir au début du traitement. Le tableau 2 ci-dessous indique les paliers d'adaptation posologique recommandés.

Tableau 2 – Posologie recommandée et réglage posologique

	Semaine(s)	Dose par jour
PREMIERS PALIERS	1 à 4	500 mg
	5 à 8	1000 mg
PALIERS ULTÉRIEURS *	Après la 8 ^e semaine	500 mg + 1000 mg OU 3 X 500 mg (1500 mg)
		2000 mg

**Après la huitième semaine, augmenter la dose selon le résultat obtenu et la tolérance du patient. Si le résultat n'est pas satisfaisant à la dose de 1000 mg par jour, porter celle-ci à 1 X 500 mg plus 1 X 1000 mg OU 3 X 500 mg (1500 mg) par jour; on peut ultérieurement passer à la dose de 2000 mg par jour. La dose quotidienne ne doit pas être augmentée de plus de 500 mg par période de quatre semaines et des doses quotidiennes supérieures à 2000 mg ne sont pas recommandées.

Dose d'entretien :

La dose quotidienne de NIASPAN FCT ne doit pas être augmentée de plus de 500 mg par période de quatre semaines. La dose d'entretien recommandée est de 1000 mg une fois par jour en soirée ou au coucher, avec la possibilité de l'augmenter jusqu'à 2000 mg, selon le résultat obtenu. Des doses de plus de 2000 mg par jour ne sont pas recommandées.

Les études de biodisponibilité menées avec des doses uniques ont montré que deux comprimés de 500 mg et un comprimé de 1000 mg sont interchangeables. Le médecin doit préciser les dosages des comprimés que le patient doit utiliser pendant la période d'ajustement posologique et continuer à utiliser comme traitement d'entretien conséquemment.

Les femmes peuvent répondre à des doses de NIASPAN FCT inférieures à celles des hommes (voir **MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états particuliers, Sexe**).

Si l'effet de NIASPAN FCT sur le bilan lipidique est insuffisant ou si le patient ne tolère pas des doses plus élevées de NIASPAN FCT, une association thérapeutique avec une résine séquestrant l'acide biliaire ou un inhibiteur de la HMG-CoA réductase peut être bénéfique dans certains cas (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Muscle squelettique**).

Un prétraitement par l'AAS (pris 30 minutes avant la dose de NIASPAN FCT) ou par un anti-inflammatoire non stéroïdien peut diminuer la fréquence ou l'intensité des bouffées congestives de la peau (voir **EFFETS INDÉSIRABLES**). Une tolérance à ces bouffées congestives se

développe rapidement au cours de quelques semaines. En augmentant lentement la posologie de NIASPAN FCT et en évitant de le prendre à jeun, on réduit aussi les bouffées congestives, le prurit et les troubles gastrointestinaux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités**).

Il ne faut pas remplacer les formulations de niacine à libération prolongée (modifiée ou lente) ou la niacine à libération immédiate (cristalline) par NIASPAN FCT, ou vice versa, à doses équivalentes (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS). Il faut expliquer cela aux patients. Les patients qui prenaient auparavant d'autres produits à base de niacine doivent commencer le traitement par NIASPAN FCT suivant les paliers posologiques recommandés (voir le tableau 2).

Dans les cas d'interruption du traitement par NIASPAN FCT pendant une longue période, il faut recommencer le traitement à la phase initiale en suivant les paliers posologiques recommandés (voir tableau 2).

Posologie pour les insuffisants rénaux :

L'utilisation de NIASPAN FCT chez des insuffisants rénaux n'a pas fait l'objet d'études. Il n'existe aucun renseignement sur son innocuité en présence d'insuffisance rénale.

Posologie pour les insuffisants hépatiques :

L'utilisation de NIASPAN FCT chez des insuffisants hépatiques n'a pas fait l'objet d'études. NIASPAN FCT est contre-indiqué en présence de troubles fonctionnels hépatiques importants ou inexplicables (voir **CONTRE-INDICATIONS**).

Dose manquée

L'omission d'une dose de ce médicament ne nécessite pas de compensation. Il faut sauter la dose et recommencer à suivre la posologie habituelle. Ne pas doubler les doses.

Administration

Les comprimés NIASPAN FCT doivent être avalés en entier, sans les rompre ni les écraser ni les mâcher.

SURDOSAGE

Des mesures de soutien sont à prendre dans les cas de surdosage.

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, communiquez avec le centre antipoison régional.
--

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

Le mécanisme par lequel la niacine modifie le bilan lipidique n'est pas tout à fait élucidé. Plusieurs actions peuvent intervenir, dont une inhibition partielle de la libération d'acides gras par les tissus adipeux et une augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase qui peut accélérer l'épuration plasmatique des triglycérides des chylomicrons. La niacine ralentit la synthèse hépatique des VLDL et des LDL, sans modifier apparemment l'élimination fécale des graisses, des stérols ou des acides biliaires.

Pharmacodynamique

La niacine agit dans l'organisme après sa transformation en nicotinamide adénine dinucléotide (NAD) dans le système des coenzymes NAD. La niacine (mais **pas** le nicotinamide) à des doses en grammes abaisse les taux de CT, de C-LDL et de TG et elle augmente le taux de C-HDL. L'ampleur des effets sur les lipides et les lipoprotéines peut varier d'une personne à l'autre selon la gravité et le type de dyslipidémie sous-jacente. L'élévation du taux de C-HDL s'accompagne d'une augmentation de l'apolipoprotéine A-1 (apo A-1) et de changements de proportions des sous-fractions HDL. Ces changements comprennent une augmentation du rapport HDL₂:HDL₃ et une élévation du taux de lipoprotéine A-1 (Lp A-1, une particule HDL composée uniquement d'apo A-1). Le traitement par la niacine abaisse aussi les taux sériques d'apo B, le principal constituant protéique des fractions VLDL et LDL, et de la lipoprotéine a (Lp(a)), une variante de LDL associée de façon indépendante à un risque coronarien. De plus, il a été mis en évidence que la niacine provoquait des transformations favorables de la distribution des sous-classes de tailles des particules LDL, transformant le phénotype de modèle B (qui se caractérise par la prédominance de LDL petites et denses, riches en triglycérides) en phénotype de modèle A (qui se caractérise par la prédominance de grosses LDL flottantes) ou en phénotype intermédiaire AB. Le phénotype de modèle B des LDL est une manifestation de ce qu'on appelle une dyslipidémie athérogène, un état héréditaire à dominance mendélienne qui comprend aussi un faible taux de C-HDL, un taux élevé de triglycérides et une insulino-résistance.

Des études épidémiologiques, cliniques et expérimentales ont établi qu'un taux élevé de cholestérol LDL, un faible taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et un taux élevé de triglycérides (TG) dans le plasma favorisent l'athérosclérose chez les humains et constituent des facteurs de risque de maladie cardiovasculaire. Selon certaines études, le rapport entre le taux de cholestérol total (CT) et le taux de cholestérol HDL (CT:C-HDL) est le meilleur indice prédicteur de maladie coronarienne. De plus, des taux élevés de C-HDL sont associés à une diminution du risque cardiovasculaire. Il a été mis en évidence que les traitements pharmacologiques qui abaissent les taux de C-LDL ou de TG tout en augmentant le taux de C-HDL diminuaient les taux de mortalité et de morbidité cardiovasculaires.

Pharmacocinétique

Absorption : La niacine est absorbée rapidement et dans une grande proportion (au moins 60 à 76 % de la dose) suivant son administration par voie orale. Pour maximiser sa biodisponibilité, il est recommandé de prendre NIASPAN FCT (niacine à libération prolongée) avec un repas ou une collation à faible teneur en matières grasses.

Distribution : Des études chez des souris avec de la niacine radiomarquée ont révélé que la niacine et ses métabolites se concentraient dans le foie, les reins et les tissus adipeux.

Métabolisme : La pharmacocinétique de la niacine est compliquée à cause de la rapidité et de l'ampleur de son métabolisme de premier passage, qui est spécifique à l'espèce et lié à la dose et la vitesse d'administration. Chez les humains, une des voies métaboliques connues est par conjugaison simple avec la glycine pour former l'acide nicotinurique qui est ensuite éliminé par voie urinaire, bien qu'une petite quantité puisse se transformer à nouveau en niacine par métabolisme inverse. L'autre voie métabolique entraîne la formation de nicotine adénine dinucléotide (NAD). Il n'est pas élucidé si le nicotinamide se forme comme précurseur à la synthèse du NAD ou à la suite de la synthèse de ce dernier. Le nicotinamide se décompose en au moins deux métabolites, le N-méthylnicotinamide (MNA) et le nicotinamide-N-oxyde. Le MNA se décompose ensuite en deux autres dérivés, le N-méthyl-2-pyridone-5-carboxamide (2PY) et le N-méthyl-4-pyridone-5-carboxamide (4PY). La formation de 2PY semble dominer celle de 4PY chez les humains. Aux doses utilisées pour le traitement de l'hyperlipidémie, ces voies métaboliques sont saturables, ce qui explique une relation non linéaire entre la dose de niacine et les concentrations plasmatiques après l'administration de doses multiples de niacine à libération prolongée (tableau 3).

Tableau 3 – Paramètres pharmacocinétiques moyens de la niacine plasmatique à l'état d'équilibre

Niacine à libération prolongée		Niacine		
Dose par jour	Mode d'administration	Concentration maximale (µg/ml)	Temps du pic d'absorption (h)	ASC (µg·h/ml)
1000 mg	2 x 500 mg	0,6	5	0,6
2000 mg	2 x 1000 mg	15,5	5	46,2

Le nicotinamide ne possède pas d'action hypolipémiante; l'activité des autres métabolites est inconnue.

Élimination – La niacine et ses métabolites sont rapidement éliminés de l'organisme par voie urinaire. Suivant l'administration d'une dose unique et de doses multiples, la niacine et ses métabolites récupérés dans l'urine représentaient environ 60 à 75 % de la dose de niacine administrée sous forme de niacine à libération prolongée; après des doses multiples, jusqu'à 12 % de la dose a été récupérée sous forme de niacine inchangée. Le rapport des métabolites retrouvés dans l'urine dépendait de la dose administrée.

Populations et états particuliers

Enfants : Aucune étude clinique de NIASPAN FCT n'a été effectuée chez des patients de moins de 21 ans.

Personnes âgées : Il n'existe aucune donnée.

Sexe : Les concentrations plasmatiques de niacine et de ses métabolites à l'état d'équilibre après l'administration de niacine à libération prolongée sont habituellement plus élevées chez les femmes que chez les hommes. Toutefois, la récupération de la niacine et de ses métabolites dans l'urine est généralement similaire chez les deux sexes, ce qui indique que l'absorption est semblable chez les hommes et les femmes. D'après les données des essais cliniques, l'effet hypolipidémiant semble plus grand chez les femmes que chez les hommes à des doses équivalentes de niacine à libération prolongée.

Insuffisance hépatique : Aucune étude clinique n'a été réalisée. NIASPAN FCT doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents de maladie hépatique qui consomment beaucoup d'alcool. NIASPAN FCT est contre-indiqué en présence d'une maladie hépatique évolutive ou d'élévations inexpliquées des transaminases (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**, Appareil hépato-biliaire et pancréatique).

Insuffisance rénale : Il n'existe aucune donnée sur l'utilisation de NIASPAN FCT chez des insuffisants rénaux (voir **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Température :

À conserver à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Autres :

À tenir en lieu sûr hors de la portée des enfants.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

NIASPAN FCT (niacine à libération prolongée) se présente en comprimés pelliculés, de couleur orange moyennement foncée, insécables, pour administration par voie orale, disponibles en concentrations de 500 mg et 1000 mg de niacine à libération prolongée.

Les comprimés NIASPAN FCT contiennent aussi les ingrédients inactifs suivants : méthylcellulose, povidone, acide stéarique, polyéthylèneglycol et les colorants suivants : AD&C jaune n° 6 (jaune soleil FCF) sur substrat d'aluminium, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge synthétiques, dioxyde de titane, gomme laque, alcool déshydraté, alcool isopropylique, alcool butylique, propylèneglycol, solution d'ammoniaque, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir. La concentration des comprimés (500 ou 1000) est imprimée en creux sur une face. Les comprimés sont conditionnés en flacons de 90 comme il est indiqué ci-dessous. Le comprimé à 500 mg est également offert dans une plaquette alvéolée contenant 3 comprimés.

Flacons de 90 comprimés dosés à 500 mg, plaquette alvéolée de 3 comprimés

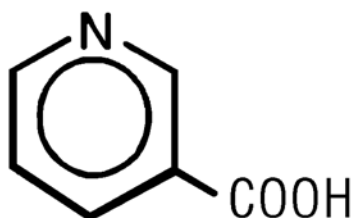
Flacons de 90 comprimés dosés à 1000 mg

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune :	Niacine ou acide nicotinique	
Dénomination chimique :	Acide 3-pyridinecarboxylique	
Formule et masse moléculaire :	$C_6H_5NO_2$	M.M.. = 123,11
Formule développée :		



Propriétés physicochimiques :	La niacine est une poudre blanche, cristalline, très hydrosoluble.
-------------------------------	--

ESSAIS CLINIQUES

NIASPAN FCT (niacine à libération prolongée) ne s'est pas révélé efficace pour réduire la morbidité ou la mortalité cardiovasculaires chez les patients recevant déjà une statine.

Il a été mis en évidence que la niacine à libération prolongée modifiait efficacement la dyslipidémie athérogène en abaissant les taux de C-LDL, d'apolipoprotéine B, de triglycérides et de Lp(a), en augmentant le taux de C-HDL et en transformant les LDL petites et denses en LDL de taille normale. Trois études pivots contrôlées par placebo ont été effectuées pour établir l'efficacité et l'innocuité de la niacine à libération prolongée prise une fois par jour au coucher. On a effectué un essai portant sur plusieurs doses, comparant 1000 mg de niacine à libération prolongée, 2000 mg de niacine à libération prolongée et un placebo. Une autre étude a permis de comparer 1500 mg de niacine à libération prolongée avec 1500 mg et 3000 mg par jour de niacine à libération immédiate et un placebo. La troisième étude pivot était un essai à doses progressives. Les principaux critères d'évaluation de l'efficacité étaient le pourcentage de changement, à partir de la valeur de départ, du taux de cholestérol des lipoprotéines de basse

densité (C-LDL) et du taux d'apolipoprotéine B (apo B). Les critères secondaires d'évaluation comprenaient le pourcentage de changement, à partir de la valeur de départ, des taux de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL), de lipoprotéine (a) [Lp(a)] et de triglycérides (TG).

Les diminutions des taux de C-LDL, d'apo B, de triglycérides et de Lp(a) ainsi que les élévations du taux de C-HDL ont été comparables à celles observées avec des doses quotidiennes équivalentes de niacine à libération immédiate.

Le tableau 4 ci-dessous regroupe les résultats de ces trois études contrôlées.

Tableau 4 – Effets lipidiques sélectionnés de niacine à libération prolongée dans les études cliniques contrôlées par placebo (pourcentage moyen de changement à partir des valeurs de départ ± écart type)

	Placebo	500 mg	1000 mg	1500 mg	2000 mg
C-LDL	0,12 ± 1,05	-3,2 ± 1,32	-7,6 ± 1,08*	-13,3 ± 1,21*	-15,8 ± 1,49*
Apo B	0,18 ± 1,02	-2,4 ± 1,12	-6,8 ± 1,00*	-13,4 ± 1,07*	-16,1 ± 1,35*
CT	0,64 ± 0,85	-1,9 ± 1,05	-4,5 ± 0,82*	-9,1 ± 0,87*	-11,5 ± 1,04*
C-HDL	3,4 ± 1,00	9,6 ± 1,44*	16,3 ± 1,33*	20,9 ± 1,76*	24,3 ± 2,12*
TG	4,6 ± 3,11	-5,4 ± 2,91*	-14,2 ± 2,88*	-20,6 ± 2,82*	-32,2 ± 2,56*
CT/C-HDL	-2,0 ± 1,06	- 10,0 ± 1,07*	-17,1 ± 1,12*	-22,9 ± 1,44*	-27,4 ± 1,44*
Lp(a)	0,0 ± 2,98	-3,4 ± 2,19	-12,3 ± 2,22*	-17,3 ± 2,36*	-25,0 ± 2,21*

* ANOVA comparant le traitement aux valeurs correspondantes pour le placebo; statistiquement significatif à p# 0,01.

Effet selon le sexe :

Les données cliniques indiquent que, dans les cas d'hypercholestérolémie primitive et de dyslipidémie mixte traités par la niacine à libération prolongée, le changement des concentrations de lipides est plus grand chez les femmes que chez les hommes.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie humaine

Pharmacodynamique

La niacine agit dans l'organisme après sa transformation en NAD dans le système de coenzymes NAD. La niacine est un vasodilatateur puissant, à action probablement directe sur le muscle lisse vasculaire du visage et du tronc. À des doses en grammes, la niacine abaisse les taux de CT, de C-LDL et de TG, et elle augmente le taux de C-HDL. On observe aussi des diminutions des taux de C-VLDL et de Lp(a); selon les données cliniques, la niacine semble aussi avoir un effet favorable sur le phénotype B à LDL petites et denses qui est associé à un risque de cardiopathie ischémique accru. L'ampleur des effets varie d'une personne à l'autre selon l'hyperlipidémie sous-jacente.

Les mécanismes précis par lesquels la niacine exerce ses effets ne sont pas tout à fait élucidés, mais il semble y en avoir plusieurs. Par exemple, la vitesse de la synthèse hépatique des LDL et des VLDL ralentit et les taux sériques d'apo B baissent; il peut y avoir une augmentation de la clairance des VLDL, possiblement due à l'augmentation de l'activité de la lipoprotéine lipase. On pense que la diminution de la production de VLDL provient d'une inhibition passagère de la lipolyse et de diminutions de l'apport d'acides gras libres au foie, de la synthèse des TG et du transport des triglycérides par les VLDL. La diminution des taux de LDL pourrait alors provenir de la baisse de production des VLDL et de l'augmentation de la clairance hépatique des précurseurs des LDL.

L'augmentation du taux de C-HDL par le traitement à base de niacine est associée à un changement de distribution des sous-fractions, avec une augmentation de la proportion des HDL₂ par rapport aux HDL₃ et une augmentation des apo A1, respectivement. La niacine n'a pas d'effet connu modifiant la vitesse de synthèse du cholestérol et l'élimination fécale des graisses, des stérols et des acides biliaires.

Pharmacocinétique

La biodisponibilité et la pharmacocinétique de NIASPAN (niacine à libération prolongée) chez les humains ont fait l'objet de 15 études ouvertes. Sur ce nombre, 12 portaient sur des doses uniques, deux sur des doses multiples et une sur des doses progressives.

Selon les données de récupération totale dans l'urine, la niacine à libération prolongée est bien absorbée par rapport à la niacine à libération immédiate : environ 89 à 95 % de la dose passe dans le sang. La niacine atteint ses concentrations plasmatiques maximales de quatre à cinq heures après l'administration de NIASPAN FCT en doses uniques ou multiples.

La vitesse d'absorption de la niacine semble avoir un effet sur son profil métabolique : suivant la prise de doses uniques, les concentrations plasmatiques et la récupération urinaire de niacine et d'acide nicotinurique sont plus élevées avec la niacine à libération immédiate qu'avec la niacine à libération prolongée, tandis que les concentrations plasmatiques et la récupération urinaire de N-méthylnicotinamide et de N-méthyl-2-pyridone-5-carboxamide sont plus basses.

L'administration de niacine à libération prolongée une fois par jour, à des posologies de 1000 à 3000 mg pendant six jours, a produit une accumulation non linéaire de niacine dans le plasma. Les concentrations plasmatiques d'acide nicotinurique se sont aussi accumulées de façon non linéaire pour la niacine à libération prolongée à des doses de 1000 à 2000 mg, mais la formation d'acide nicotinurique a semblé être saturée à la dose de 3000 mg, selon les comparaisons de l'ASC corrigées en fonction de la dose. Le N-méthylnicotinamide plasmatique a semblé être proportionnel à la dose dans la gamme posologiques de 1000 à 2000 mg, mais les données plasmatiques semblent indiquer que la formation de MNA est devenue saturée au-dessus de 2000 mg; la C_{max} et l'ASC corrigées en fonction de la dose ont diminué avec l'élévation de la dose de niacine jusqu'à 3000 mg.

La niacine et ses principaux métabolites sont éliminés dans l'urine. Suivant l'administration de doses uniques ou multiples de 1000 à 2000 mg de niacine à libération prolongée, environ 60 à

75 % de la dose se retrouve dans l'urine sous forme de niacine, d'acide nicotinurique, de N-méthylnicotinamide et de N-méthyl-2-pyridone-5-carboxamide. Moins de 3 % d'une dose unique de 1500 mg de niacine à libération prolongée se retrouve sous forme de niacine inchangée dans l'urine. À l'état d'équilibre, la proportion de niacine inchangée qui est récupérée augmente en fonction des doses croissantes de niacine à libération prolongée de 1000 à 3000 mg. La récupération d'acide nicotinurique à l'état d'équilibre augmente avec les doses croissantes de niacine à libération prolongée de 1000 à 2000 mg; la proportion récupérée est semblable pour les doses de 2000 et 3000 mg. La récupération du N-méthylnicotinamide à l'état d'équilibre est relativement constante dans cette gamme posologique, tandis que la proportion récupérée de N-méthyl-2-pyridone-5-carboxamide diminue avec les doses croissantes de niacine à libération prolongée.

Pharmacologie animale

Pharmacodynamique

Un certain nombre d'études de pharmacodynamique, effectuées sur des modèles expérimentaux chez des animaux de laboratoire, ont mis en évidence l'effet de la niacine sur les acides gras libres plasmatiques. Dans des études chez le chien, on a observé des diminutions du captage d'acides gras libres par le cœur de chiens adultes ayant reçu de la niacine par perfusion intraveineuse à raison de 2,4 mol de niacine/kg de poids corporel/minute pendant 30 minutes avant l'occlusion coronarienne et 15 minutes après l'occlusion. Les améliorations de la fonction myocardique et de la circulation sanguine sous-endocardique ont été attribuées à l'effet de la niacine sur le captage d'acides gras libres. Une expérience semblable a été réalisée sur des cœurs de porc isolés *in situ*. On a observé une diminution de l'accumulation d'acides gras libres après l'administration de niacine. Les effets cardioprotecteurs de la niacine ont été mis en évidence par une diminution de la libération de créatine kinase ainsi qu'une amélioration de la circulation coronarienne et de la contractilité cardiaque.

Dans une autre étude, les taux plasmatiques d'acides gras libres chez des chiens ayant reçu une dose intraveineuse de 1 à 32 mg/kg de niacine ont d'abord diminué pour ensuite remonter à des taux plasmatiques plus élevés qu'au départ, de façon proportionnelle à la dose. On a observé un effet biphasique semblable chez des rats ayant reçu une dose de 10 mg/kg par voie intraveineuse. La remontée des taux d'acides gras libres a été attribuée principalement au système hypophyso-surrénal puisqu'elle s'est accompagnée, chez les rats, d'une augmentation parallèle des taux plasmatiques de corticostérone après l'administration de niacine. Une autre étude a révélé que la niacine bloquait l'effet de la noradrénaline sur la libération d'acides gras libres plasmatiques chez les chiens recevant une dose relativement élevée, soit 100 mg/kg de niacine en une heure par perfusion intraveineuse.

Pharmacocinétique

Dans une étude croisée de biodisponibilité, des chiens de race beagle ont reçu une fois 500 mg de niacine en comprimé de niacine à libération prolongée à libération modifiée, une fois 500 mg de niacine en solution orale et une fois 187 mg de niacine par infusion intraveineuse sur trois heures. Une analyse des concentrations plasmatiques de niacine et d'acide nicotinurique a été effectuée à intervalles judicieux (huit heures pour les doses orales et quatre heures pour les doses intraveineuses). L'acide nicotinurique s'est révélé être un métabolite d'importance mineure dans

le plasma. Les moyennes de la C_{\max} plasmatique et du T_{\max} pour 500 mg de niacine sous forme de niacine à libération prolongée ont été de 8,9 g/ml et de 103 minutes, pour les 500 mg de niacine en solution orale, ils ont été de 86 g/ml et de 37 minutes, et enfin, pour les 187 mg de niacine administrée par infusion intraveineuse, ils ont été de 5,3 g/ml et de 103 minutes. La biodisponibilité absolue de la préparation de niacine à libération prolongée a été de 89 %, celle de la solution orale a été d'environ 558 %, par rapport à celle de l'infusion intraveineuse. Aucun effet indésirable n'a été observé chez les chiens dans tous les groupes de traitement.

D'après la documentation consultée, les données métaboliques pour les animaux de laboratoire montrent que la niacine et le nicotinamide, aux taux endogènes observés, aux doses thérapeutiques (hypolipidémiantes) et à des doses plus élevées, sont en grande partie métabolisés. À très hautes doses, le métabolisme de la niacine est saturé.

TOXICOLOGIE

Il a été mis en évidence que la niacine possédait peu de pouvoir de toxicité aiguë chez les rats, les souris et les chiens, quand elle est administrée par voies orale et parentérale. La DL_{50} de la niacine a été de 5 à 7 g/kg chez le rat et la souris après administration par voie orale. Les chiens ont toléré 2 g/kg sans effet indésirable. À de très hautes doses létales et non létales, les signes de toxicité chez les rongeurs ont été une cyanose, un ralentissement de la respiration, une ataxie et des convulsions cloniques.

Dans des études à doses répétées chez le rat et le chien, on n'a observé aucun signe de toxicité à des doses quotidiennes de 1 g/kg et de 100 mg/kg, respectivement.

Des souris ayant reçu chaque jour, dans leur eau de boisson, des doses équivalant à environ 4,1 g/kg pour les femelles et 5,4 g/kg pour les mâles, à partir de l'âge de six semaines jusqu'à la fin de leur vie, n'ont révélé aucun effet cancérigène lié au traitement ni aucun effet sur les taux de survie.

Des lapines ont reçu des doses de 0,3 g de niacine par jour, à partir de leur préconception jusqu'à la lactation et elles ont donné naissance à des lapereaux exempts d'effets tératogènes.

RÉFÉRENCES

1. Capuzzi DM, Guyton JR, Morgan JM, *et al.* Efficacy and safety of an extended-release niacin (NIASPAN): a long term study. *Am J Cardiol* 1998;82:74U-81U.
2. Goldberg AC. Clinical trial experience with extended-release niacin (Niaspan): dose-escalation study. *Am J Cardiol* 1998(17 déc);82(12A):35U-38U.
3. Guyton JR, Blazing MA, Hagar J, *et al.* Extended-release niacin vs gemfibrozil for the treatment of low levels of high-density lipoprotein cholesterol. *Arch Intern Med* 2000;160:1177-84
4. Guyton JR, Goldberg AC, Kreisberg RA, *et al.* Effectiveness of once-nightly dosing of extended-release niacin alone and in combination for hypercholesterolemia. *Am J Cardiol* 1998 (15 sept.);82(6):737-43.
5. McKenney J. New perspectives on the use of niacin in the treatment of lipid disorders. *Arch Intern Med* 2004;164:697-705.
6. Morgan JM, Capuzzi DM, Guyton JR, *et al.* Treatment effect of Niaspan, a controlled-release niacin, in patients with hypercholesterolemia: a placebo-controlled trial. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 1996;1(3):195-202.
7. Wolfe ML, Vartanian SF, Ross JL, *et al.* Safety and effectiveness of Niaspan when added sequentially to a statin for treatment of dyslipidemia. *Am J Card* 2001;87:476-9.
8. Les investigateurs de l'essai AIM-HIGH. Niacin in Patients with Low HDL Cholesterol Levels Receiving Intensive Statin Therapy. *NEJM* 2011; 365(24):2255-67.
9. Anderson TJ, Boden WE, Desvigne-Nickens P *et al.* Safety profile of extended-release niacin in the AIM-HIGH trial. *NEJM* 2014;371(3):288-90.
10. Landray MJ, Haynes, R, Hopewell, JC *et al.* Effects of Extended-Release Niacin with Laropiprant in High-Risk Patients. *NEJM* 2014;371(3): 203-12.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AU PATIENT

^{Pr}NIASPAN FCT^{MD} Niacine à libération prolongée

Le présent feuillet de renseignements constitue la troisième partie de la monographie du produit publiée quand la commercialisation de NIASPAN^{MD} FCT a été approuvée au Canada. Elle est destinée aux consommateurs. Ce feuillet est un résumé qui ne vous donnera pas toute l'information à propos de NIASPAN FCT. Avant de commencer à prendre votre médicament, veuillez lire ces renseignements attentivement. Ce sont des renseignements complémentaires qui ne remplacent pas les conseils de votre médecin ou de votre pharmacien, que vous devez toujours suivre. Si vous avez des questions à poser au sujet de NIASPAN FCT, parlez-en à votre médecin ou au pharmacien. Ne décidez pas vous-même de la manière de prendre NIASPAN FCT.

À PROPOS DE CE MÉDICAMENT

À quoi ce médicament sert-il?

- NIASPAN FCT (niacine à libération prolongée) est prescrit pour améliorer les taux de cholestérol quand un régime alimentaire et l'exercice physique n'ont pas suffi.
- Vous devriez avoir suivi un régime alimentaire pour abaisser le cholestérol et un programme d'exercice physique avant de commencer à prendre NIASPAN FCT et vous devriez continuer à les suivre selon les instructions de votre médecin.

Que fait-il?

- NIASPAN FCT abaisse le taux de cholestérol total et de certains types de cholestérol, tels que le cholestérol LDL (mauvais cholestérol) et le taux de triglycérides. Toutefois, il augmente le taux de cholestérol HDL (bon cholestérol).

Qui ne doit pas le prendre?

- Les personnes allergiques (hypersensibles) à la niacine ou à tout constituant du médicament (voir « Quels en sont les ingrédients non médicinaux importants? »), celles atteintes de troubles du foie importants ou inexplicables, d'ulcère gastroduodéal évolutif ou d'hémorragie ne doivent pas prendre NIASPAN FCT.
- Si vous devenez enceinte pendant votre traitement par NIASPAN FCT, cessez de le prendre et consultez votre médecin.

Quel en est le principe actif?

Niacine à libération prolongée

Quels en sont les ingrédients non médicinaux?

Méthylcellulose, povidone, acide stéarique, polyéthylène glycol, AD&C jaune n° 6 (jaune soleil FCF) sur

substrat d'aluminium, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge synthétiques, dioxyde de titane, gomme laque, alcool déshydraté, alcool isopropylique, alcool butylique, propylène glycol, solution d'ammoniaque, hydroxyde de potassium et oxyde de fer noir.

Quelles en sont les formes posologiques?

Des comprimés pelliculés à libération prolongée de 500 mg ou 1000 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Importantes mises en garde et précautions

- Si vous prenez un autre comprimé de niacine (acide nicotinique), ne commencez pas à prendre NIASPAN FCT (niacine à libération prolongée) à la même dose. Vous devez commencer à une dose de NIASPAN FCT plus faible et l'augmenter graduellement en suivant les instructions de votre médecin.
- Ne remplacez jamais NIASPAN FCT par un autre produit à base de niacine (acide nicotinique); un remplacement inapproprié peut causer de graves troubles de foie.

AVANT de commencer à prendre NIASPAN FCT, avertissez votre médecin ou votre pharmacien :

- si vous souffrez de troubles importants ou inexplicables de foie ou des reins, d'ulcère gastroduodéal évolutif, d'hémorragie, de diabète, d'angor instable, de troubles cardiaques ou si vous êtes susceptible d'avoir de faibles taux sanguins de phosphore;
- si vous avez déjà souffert d'ictère (peau jaune), de troubles de foie, d'ulcère gastroduodéal ou de goutte;
- si vous êtes enceinte ou si vous allaitez votre bébé;
- si vous devez subir une intervention chirurgicale;
- si vous êtes allergique à la niacine ou à l'un des constituants de ce médicament.

INTERACTIONS AVEC D'AUTRES MÉDICAMENTS

Les médicaments pouvant avoir des interactions avec NIASPAN FCT (niacine à libération prolongée) sont : les statines (inhibiteurs de la HMG-CoA réductase, médicaments qui abaissent le taux sanguin de cholestérol), les médicaments vasomoteurs (qui ont un effet sur les vaisseaux sanguins, p. ex., certains médicaments pour régler la tension artérielle, les nitrates), l'acide acétylsalicylique, les résines séquestrant l'acide biliaire (médicaments qui empêchent la réabsorption du cholestérol), les anticoagulants (médicaments qui préviennent la formation de caillots), l'alcool, les boissons chaudes, les vitamines ou d'autres suppléments alimentaires à hautes doses de niacine (plus de 100 mg) ou de substances apparentées comme le nicotinamide.

BON MODE D'EMPLOI DU MÉDICAMENT

La dose doit être prise au coucher et adaptée, sous la direction d'un médecin, à chaque patient selon la manière dont il y réagit.

Dose initiale habituelle pour adulte : 500 mg par jour, pendant les 4 premières semaines.

Augmentation de la dose – Augmenter la dose à 1000 mg par jour pendant les 4 semaines suivantes (de la 5^e à la 8^e semaine).

Augmentation de la dose (si nécessaire) – Porter la dose à 1500 mg (1 X 500 mg plus 1 X 1000 mg OU 3 X 500 mg) par jour pour les quatre semaines suivantes (de la 9^e à la 12^e semaine).

Augmentation de la dose (si nécessaire) – Porter la dose à 2000 mg par jour (16^e semaine).

La posologie quotidienne ne doit pas être augmentée par plus de 500 mg par période de quatre semaines. Des doses de plus de 2000 mg par jour ne sont pas recommandées.

Dose d'entretien : 1000 à 2000 mg par jour, pour obtenir un effet à long terme.

Ne pas remplacer vos comprimés NIASPAN FCT par un autre produit à base de niacine (acide nicotinique) (voir Mises en garde et précautions).

Les comprimés NIASPAN FCT doivent être avalés en entier avec un verre d'eau. Ne pas les rompre ni les écraser ni les mâcher.

Ce médicament vous est prescrit pour votre état particulier. N'en donnez pas à d'autres personnes et ne l'utilisez pas pour un autre état.

AUTRES CONSEILS UTILES

- Toujours prendre NIASPAN FCT en une seule dose au coucher.
- Pour réduire le risque de troubles d'estomac, prendre NIASPAN FCT avec une collation à faible teneur en gras.
- Peu avant ou après le moment de prendre NIASPAN FCT, éviter les aliments épicés et chauds ou les boissons alcoolisées.
- **Si les bouffées congestives vous dérangent (voir ci-dessous Effets indésirables et que faire?),** parlez-en à votre médecin qui pourra vous recommander de prendre, si cela vous convient, de l'acide acétylsalicylique jusqu'à 30 minutes avant la prise de NIASPAN FCT.
- Ne manquez pas d'avertir votre médecin si vous prenez actuellement des vitamines ou d'autres suppléments

alimentaires contenant de la niacine (acide nicotinique, niacinamide, nicotinamide).

Surdosage

Si vous avez pris par mégarde une surdose du médicament, communiquez immédiatement avec votre médecin, rendez-vous à l'urgence de l'hôpital le plus près de chez vous, ou contactez un centre antipoison.

Dose omise

Vous devez prendre NIASPAN FCT une seule fois par jour en soirée ou au coucher après une collation à faible teneur en gras, comme il est prescrit. Si vous manquez de prendre une dose, prenez votre dose habituelle de NIASPAN FCT le soir suivant; ne compensez pas la dose omise en prenant plus de comprimés.

Si vous arrêtez de prendre NIASPAN FCT pendant une semaine ou plus, demandez des instructions à votre médecin.

EFFETS INDÉSIRABLES ET QUE FAIRE?

Qu'est-ce qu'une bouffée congestive?

- La niacine provoque parfois des rougeurs, de la chaleur, des démangeaisons ou des picotements au visage, au cou, à la poitrine et au dos. C'est une réaction naturelle indiquant que la niacine est dans la circulation sanguine.
- La plupart des patients sous traitement par NIASPAN FCT (niacine à libération prolongée) éprouvent cette sensation, habituellement au début du traitement ou quand la dose augmente. Dans la plupart des cas, les bouffées congestives surviennent pendant les 8 premières semaines de traitement et deviennent moins intenses et moins fréquentes au fur et à mesure que le corps s'habitue à NIASPAN FCT.
- Quand de telles bouffées congestives apparaissent, c'est habituellement en l'espace de 2 à 4 heures après la prise de NIASPAN FCT et elles peuvent durer quelques heures.
- Chez certaines personnes, les bouffées congestives peuvent être plus intenses. D'autres symptômes comme des battements de cœur rapides ou accentués ou des étourdissements, un essoufflement, une transpiration, des frissons ou une enflure peuvent se manifester. Un évanouissement peut aussi survenir dans de rares cas.
- Si les bouffées congestives vous réveillent et que vous voulez vous lever, prenez votre temps et levez-vous lentement, surtout si vous vous sentez faible ou étourdi(e) ou si vous prenez un médicament contre l'hypertension.

Autres réactions importantes possibles :

- Si vous êtes diabétique, avisez votre médecin si vous remarquez des changements de votre glycémie.
- Si vous prenez un autre médicament pour abaisser le taux de cholestérol, vous devez aviser votre médecin si vous ressentez des douleurs ou une faiblesse musculaires, car elles peuvent être un signe d'une réaction médicamenteuse.

teuse indésirable grave mais rare.

En plus des bouffées congestives, les effets indésirables les plus fréquents sont des maux d'estomac et la diarrhée; une éruption cutanée et des démangeaisons se manifestent quelquefois.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Garder ce médicament à la température ambiante (entre 15 et 30 °C).

Le tenir en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

DÉCLARATION D'EFFETS INDÉSIRABLES

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

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

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

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut avoir accès à ce document et à la monographie complète du produit conçue à l'intention des professionnels de la santé sur le site : www.sunovion.ca ou en téléphonant à Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc. au 1-866-260-6291.

Le présent feuillet de renseignements a été préparé par Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.

Dernière révision : 18 octobre 2017