

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrESBRIET®

Pirfénidone

Gélules à 267 mg, pour administration orale

Comprimés pelliculés à 267 mg et 801 mg, pour administration orale

Antifibrosant et anti-inflammatoire

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
7070 Mississauga Road
Mississauga (Ontario) L5N 5M8
Canada

Date d'autorisation initiale :
12 décembre 2014

Date de révision :
9 novembre 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 276617

ESBRIET® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.

© 2014–2023 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

4 Posologie et administration, 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	[11/2023]
7 Mises en garde et précautions	[11/2023]

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.3 Reconstitution	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose omise.....	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	8
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	9
7.1 Populations particulières.....	13
7.1.1 Femmes enceintes.....	13
7.1.2 Femmes qui allaitent	13
7.1.3 Enfants.....	13
7.1.4 Personnes âgées	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES	14
8.1 Aperçu des effets indésirables	14

8.2	Effets indésirables observés au cours des études cliniques	14
8.2.1	Effets indésirables observés au cours des études cliniques — enfants.....	17
8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	17
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques — enfants	17
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	17
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
9.1	Interactions médicamenteuses graves	20
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	20
9.3	Interactions médicament-comportement.....	21
9.4	Interactions médicament-médicament	21
9.5	Interactions médicament-aliment.....	22
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	23
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	23
10.1	Mode d'action	23
10.2	Pharmacodynamie	23
10.3	Pharmacocinétique	24
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	27
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	27
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
14	ÉTUDES CLINIQUES.....	28
14.1	Études cliniques par indication.....	28
14.2	Études de biodisponibilité comparatives.....	32
14.3	Immunogénicité	33
15	MICROBIOLOGIE	33
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	33
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS	41

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ESBRIET® (pirfénidone) est indiqué dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) chez l'adulte.

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de ESBRIET en pédiatrie n'ont pas été établies.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de 65 ans ou plus (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients de sa préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou des composants de son contenant. Voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#) de la présente monographie pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Antécédents d'œdème de Quincke associé à la pirfénidone (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Utilisation concomitante de fluvoxamine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Atteinte hépatique grave ou maladie hépatique terminale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Atteinte rénale grave (ClCr < 30 ml/min) ou maladie rénale terminale nécessitant la dialyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la CYP1A2 et d'autres isoenzymes du CYP

Fluvoxamine

ESBRIET est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent en concomitance de la fluvoxamine (fort inhibiteur de la CYP1A2 qui exerce également des effets inhibiteurs sur les isoenzymes CYP2C9, 2C19 et 2D6). On doit mettre fin au traitement par la fluvoxamine avant d'amorcer le traitement par ESBRIET et éviter cet agent durant le traitement par ESBRIET en raison de la possibilité d'une clairance moindre de la pirfénidone (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Ciprofloxacine

L'administration concomitante de ESBRIET et de 750 mg de ciprofloxacine (inhibiteur modéré et sélectif de la CYP1A2) a augmenté de 81 % l'exposition à la pirfénidone. Si le traitement par la

ciprofloxacine à raison de 750 mg 2 fois/jour (1 500 mg/jour au total) est indispensable, on doit réduire la dose de ESBRIET à 1 602 mg/jour (une dose de 534 mg, 3 fois/jour). Le traitement par ESBRIET commande la prudence en présence d'une dose quotidienne totale de ciprofloxacine de 250 à 1 000 mg (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Inhibiteurs puissants et sélectifs de la CYP1A2

Des extrapolations *in vitro-in vivo* indiquent que les inhibiteurs puissants et sélectifs de la CYP1A2 peuvent multiplier par 2 à 4 environ l'exposition à la pirfénidone. Si l'utilisation concomitante de ESBRIET et d'un inhibiteur puissant et sélectif de la CYP1A2 est indispensable, on doit réduire la dose de ESBRIET à 801 mg/jour (267 mg, 3 fois/jour). Il conviendra alors de demeurer à l'affût de réactions indésirables associées à ESBRIET. Au besoin, on interrompra le traitement par ESBRIET (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Autres inhibiteurs de la CYP1A2

Durant le traitement par ESBRIET, on doit éviter l'administration d'agents ou d'associations d'agents connus pour inhiber modérément ou fortement l'isoenzyme CYP1A2 et d'autres isoenzymes du CYP intervenant dans le métabolisme de la pirfénidone (CYP2C9, 2C19, 2D6 et 2E1). L'utilisation de ESBRIET commande la prudence lorsque le patient reçoit des inhibiteurs modérés de la CYP1A2 qui n'inhibent pas d'autres isoenzymes du CYP (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Le traitement par ESBRIET doit être amorcé et supervisé par un médecin spécialiste ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de la FPI.
- Il faut prendre ESBRIET avec de la nourriture (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- ESBRIET ne doit pas être pris en concomitance avec la fluvoxamine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Une diminution de la dose de ESBRIET peut s'imposer en présence de ciprofloxacine ainsi que d'inhibiteurs puissants et sélectifs de la CYP1A2 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

La dose quotidienne recommandée de ESBRIET chez les patients atteints de FPI est de 801 mg, 3 fois par jour, avec de la nourriture, pour une dose totale de 2 403 mg/jour.

Afin d'améliorer la tolérabilité du traitement, on doit augmenter la dose quotidienne progressivement, sur une période de 14 jours, jusqu'à l'obtention de la dose recommandée de 2 403 mg par jour, selon les modalités suivantes :

jours 1 à 7 : une dose de 267 mg administrée 3 fois/jour (801 mg/jour), avec de la nourriture

jours 8 à 14 : une dose de 534 mg administrée 3 fois/jour (1 602 mg/jour), avec de la nourriture

à partir du jour 15 : une dose de 801 mg administrée 3 fois/jour (2 403 mg/jour), avec de la nourriture

La dose de 2 403 mg/jour ne doit être dépassée chez aucun patient (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Les patients qui oublient le traitement par ESBRIET pendant 14 jours consécutifs ou plus doivent recommencer le traitement en suivant le schéma d'ajustement initial de 2 semaines jusqu'à la dose quotidienne recommandée.

Si le traitement est interrompu pendant moins de 14 jours consécutifs, la dose peut être reprise à la dose quotidienne recommandée précédente sans ajustement.

Ajustements posologiques

Troubles digestifs : si le patient tolère mal le traitement en raison d'effets digestifs, on doit lui rappeler de prendre ESBRIET avec de la nourriture. Si les troubles digestifs ne s'atténuent pas ou s'aggravent, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par ESBRIET peuvent être justifiés. La dose de ESBRIET peut être réduite à 267–534 mg, deux à trois fois par jour avec de la nourriture avec une nouvelle augmentation progressive jusqu'à la dose quotidienne recommandée, selon la tolérance.

Réaction de photosensibilisation ou éruption cutanée : il faut rappeler aux patients qui présentent une réaction de photosensibilisation ou une éruption cutanée légère ou modérée d'utiliser un écran solaire et d'éviter l'exposition au soleil. La dose de ESBRIET peut être réduite à 801 mg chaque jour. Si l'éruption cutanée persiste après 7 jours, ESBRIET doit être arrêté pendant 15 jours, avec une nouvelle augmentation progressive jusqu'à la dose quotidienne recommandée, de la même façon que pendant la période d'augmentation de la dose.

En cas de photosensibilisation ou d'éruption cutanée graves, on doit demander au patient de mettre fin à son traitement immédiatement et de consulter un médecin sans délai (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Une fois que l'éruption cutanée a disparu, la décision de reprendre le traitement par ESBRIET et d'augmenter la dose progressivement jusqu'à l'obtention de la dose quotidienne recommandée est laissée à la discrétion du médecin.

Ciprofloxacine : l'administration concomitante de ESBRIET et de 750 mg de ciprofloxacine (inhibiteur modéré et sélectif de la CYP1A2) a augmenté de 81 % l'exposition à la pifrénidone. Si le traitement par la ciprofloxacine à raison de 750 mg 2 fois/jour (1 500 mg/jour au total) est indispensable, on doit réduire la dose de ESBRIET à 1 602 mg/jour (une dose de 534 mg, 3 fois/jour). Le traitement par ESBRIET commande la prudence en présence d'une dose quotidienne totale de ciprofloxacine de 250 à 1 000 mg (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Personnes âgées : aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de 65 ans ou plus.

Enfants et adolescents : ESBRIET n'ayant pas fait l'objet d'études en pédiatrie, son utilisation n'est pas recommandée au sein de cette population.

Atteinte hépatique : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'atteinte hépatique légère à modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Cependant, comme la concentration plasmatique de pifrénidone peut augmenter en présence d'une atteinte hépatique modérée (augmentation d'environ

60 % pour la classe B de Child-Pugh), on doit surveiller le patient étroitement et être à l'affût de signes de toxicité, surtout si le patient prend en concomitance un inhibiteur de la CYP1A2 connu (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). ESBRIET ne doit pas être utilisé en présence d'une atteinte hépatique grave ou d'une maladie hépatique terminale (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La fonction hépatique (ALT, AST, bilirubine) doit être surveillée avant et durant le traitement par ESBRIET. Des ajustements de la dose, voire l'arrêt du traitement, peuvent être nécessaires dans l'éventualité d'une élévation des taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et les ajustements posologiques recommandés ci-après).

Recommandations en cas d'élévation des taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine

Dans l'éventualité d'une élévation des taux d'ALT ou d'AST de grade 2, soit de > 3 à < 5 fois la LSN, sans hyperbilirubinémie après la mise en route du traitement par ESBRIET ou à n'importe quel moment durant le traitement à la dose recommandée de 2 403 mg/jour, on doit exclure la possibilité d'autres causes et surveiller le patient de près. On doit envisager l'arrêt de tous les autres médicaments associés à une toxicité hépatique. On doit suspendre le traitement par ESBRIET ou en réduire la dose si l'état clinique du patient l'exige. Une fois les taux d'ALT et d'AST normalisés, il est possible d'augmenter progressivement la dose du traitement par ESBRIET jusqu'à l'obtention de la dose quotidienne recommandée et de poursuivre le traitement, pour autant qu'il soit bien toléré, mais on doit alors surveiller le patient de près.

Dans l'éventualité d'une élévation de > 3 à < 5 fois la LSN des taux d'ALT ou d'AST accompagnée de signes ou de symptômes cliniques évocateurs d'une lésion hépatique ou d'une hyperbilirubinémie chez un patient (à moins qu'il n'ait des antécédents d'hyperbilirubinémie principalement non conjuguée, par exemple un syndrome de Gilbert), on doit mettre fin immédiatement au traitement par ESBRIET. Le patient doit être suivi de près jusqu'à la normalisation des taux d'ALT, d'AST et de bilirubine, et à la disparition des symptômes. Il est alors impératif de NE PAS reprendre le traitement par ESBRIET.

Dans l'éventualité d'une élévation des taux d'ALT ou d'AST atteignant ≥ 5 fois la LSN, quelle que soit la bilirubinémie, on doit mettre fin immédiatement au traitement par ESBRIET et surveiller le patient de près jusqu'à ce que les taux élevés d'ALT, d'AST et de bilirubine se soient normalisés. Il est alors impératif de NE PAS reprendre le traitement par ESBRIET.

Atteinte rénale : aucun ajustement de la dose ne s'impose en présence d'une atteinte rénale légère à modérée. ESBRIET ne doit pas être utilisé en présence d'une atteinte rénale grave ou d'une maladie rénale terminale nécessitant la dialyse (ClCr < 30 ml/min, selon la formule de Cockcroft-Gault) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Réactions indésirables cutanées graves: si les patients présentent des réactions indésirables cutanées graves, il faut envisager d'interrompre immédiatement le traitement par ESBRIET pour que les symptômes disparaissent. Si une réaction indésirable cutanée grave est confirmée, il ne faut pas réinstaurer le traitement par ESBRIET, mais plutôt y mettre fin définitivement.

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

Le patient doit avaler les gélules de ESBRIET entières, avec de l'eau, et les prendre avec de la nourriture pour réduire le risque de nausées ou d'étourdissements.

4.5 Dose omise

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante doit être prise comme d'habitude. Le patient ne doit pas doubler la dose pour compenser l'oubli. Si des doses sont oubliées pendant plus de 14 jours, le traitement par ESBRIET doit être recommencé depuis le début, c'est-à-dire en augmentant la dose progressivement sur une période de 2 semaines jusqu'à l'atteinte de la dose quotidienne recommandée.

5 SURDOSAGE

Dans les essais PIPF-004 et PIPF-006, une surdose était définie par une exposition à plus de 15 gélules (> 4 005 mg) du médicament à l'étude au cours d'une journée ou à plus de 5 gélules (> 1 335 mg) en une prise. Aucun sujet de ces études n'a reçu de dose respectant les critères d'une surdose. L'expérience clinique relative au surdosage est donc limitée. De multiples doses de pirféridone pouvant atteindre une dose totale de 4 806 mg/jour (6 gélules à 267 mg, 3 fois/jour) ont été administrées à des volontaires sains d'âge adulte sur une période d'augmentation posologique de 12 jours. Les réactions indésirables observées étaient généralement compatibles avec les réactions indésirables les plus fréquentes de la pirféridone.

Il n'existe aucun antidote particulier. Si l'on soupçonne une surdose, on doit prodiguer un traitement symptomatique au patient, notamment surveiller ses signes vitaux et observer son état clinique de près.

Pour traiter une surdose présumée, communiquer avec le centre antipoison de la région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 Formes pharmaceutiques, concentrations/teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ concentration/teneur/ composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Gélules, 267 mg La capsule de gélatine dure (ou gélule) est constituée de deux parties emboîtées — le corps d'un blanc à blanc cassé opaque et la coiffe d'un blanc à blanc cassé opaque portant la mention « PFD 267 mg » imprimée à l'encre brune — contenant une poudre	Chaque gélule contient de la pirféridone et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, polyvidone et stéarate de magnésium. De plus, le corps de la gélule contient de la gélatine et de l'oxyde de titane. L'encre brune de l'inscription sur la gélule contient de la gomme laque, de l'oxyde de fer noir, de l'oxyde de fer rouge, de l'oxyde de fer jaune, du propylèneglycol et de l'hydroxyde d'ammonium.

	de couleur blanche à jaune pâle.	
Orale	Comprimés pelliculés, 267 mg Comprimés pelliculés, 801 mg Le comprimé pelliculé est de forme ovale et biconvexe, et porte la mention gravée « PFD »; il contient 267 mg de pifénédone (jaune) et 801 mg de pifénédone (brun).	Chaque comprimé contient de la pifénédone et les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, oxyde de fer, macrogol (polyéthylène glycol), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, polyvidone, talc et oxyde de titane.

ESBRIET en gélules se présente soit dans un flacon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) de 250 ml avec fermeture de sécurité à l'épreuve des enfants contenant 270 gélules, soit dans l'emballage suivant :

Boîte pour les 2 premières semaines de traitement

Emballage dans lequel se trouvent 7 plaquettes alvéolées en PVC/PE/PCTFE/aluminium contenant chacune 3 gélules (les doses de la 1^{re} semaine) et 7 plaquettes alvéolées en PVC/PE/PCTFE/aluminium contenant chacune 6 gélules (les doses de la 2^e semaine), soit un total de 63 gélules par boîte.

ESBRIET en comprimés se présente dans un flacon en PEHD avec fermeture de sécurité à l'épreuve des enfants, dans les emballages suivants :

267 mg

boîte contenant un flacon de 21, 42 ou 270 comprimés

801 mg

boîte contenant un flacon de 90 comprimés

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#).

Généralités

Le traitement par ESBRIET doit être amorcé et supervisé par un médecin spécialiste ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de la FPI.

On doit prendre ESBRIET avec de la nourriture afin de réduire l'incidence des étourdissements et des nausées.

Le médecin doit surveiller son patient aussi étroitement que l'exige son état clinique afin d'être à l'affût de tout signe de toxicité et concernant l'utilisation d'autres médicaments chez son patient (voir

[4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). En cas d'effets indésirables importants, le traitement des symptômes et une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par ESBRIET doivent être envisagés.

Cancérogénèse et mutagenèse

Les données disponibles concernent l'usage chez l'animal seulement (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Le traitement par ESBRIET peut causer des étourdissements et de la fatigue, ce qui pourrait avoir des répercussions sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines. On doit rappeler aux patients de prendre ESBRIET avec de la nourriture afin de réduire l'incidence des étourdissements. Les patients doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent un véhicule ou utilisent une machine potentiellement dangereuse.

Fatigue

Le traitement par ESBRIET a été associé à de la fatigue chez certains patients. Le patient doit donc savoir comment il réagit à ESBRIET avant d'exécuter des tâches nécessitant vigilance ou coordination (par exemple, conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine). Si la fatigue ne s'atténue pas ou s'aggrave, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par la pirfénidone seraient justifiés.

Appareil digestif

Le traitement par ESBRIET a été associé à des effets digestifs (par exemple, nausées, diarrhée, dyspepsie, vomissements) chez certains patients. On doit rappeler au patient en proie à des troubles digestifs de prendre son traitement par ESBRIET avec de la nourriture. Si les effets digestifs ne s'atténuent pas ou s'aggravent, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par ESBRIET peuvent être justifiés (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse se traduisant par des élévations passagères et cliniquement muettes des taux de transaminases ont souvent été rapportées chez des patients traités par ESBRIET. Dans peu de cas, ces élévations ont été associées à des hausses concomitantes du taux de bilirubine, et des répercussions graves sur le plan clinique, y compris des cas isolés ayant connu une issue fatale, ont été signalées après la commercialisation (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, Effets indésirables observés après la commercialisation](#)). Le médecin doit évaluer la biochimie hépatique (ALT, AST et bilirubine) avant d'amorcer le traitement par ESBRIET, puis 1 fois/mois pendant les 6 premiers mois et tous les 3 mois par la suite. En outre, des tests de la fonction hépatique doivent être rapidement effectués chez les patients qui signalent des symptômes évocateurs d'une lésion hépatique, y compris la fatigue, l'anorexie, une gêne dans la partie supérieure droite de l'abdomen, des urines foncées ou un ictère. En cas d'élévation des taux d'ALT ou d'AST, ou de signes et symptômes cliniques de lésion hépatique, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par ESBRIET peuvent être nécessaires (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), Surveillance et épreuves de laboratoire et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), Recommandations en cas d'élévation des taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine).

En présence d'une atteinte hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), on a observé une augmentation de 60 % de l'exposition à ESBRIET. Le traitement par ESBRIET commande la prudence chez le patient présentant déjà une atteinte hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh)

compte tenu du risque d'exposition accrue à ESBRIET. On doit être à l'affût de signes de toxicité, surtout si le patient reçoit en concomitance un agent connu pour inhiber l'isoenzyme CYP1A2 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Le traitement par ESBRIET n'a pas été étudié en présence d'une atteinte hépatique grave. ESBRIET ne doit pas être utilisé en présence d'une atteinte hépatique grave ou d'une maladie hépatique terminale (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Système immunitaire

Œdème de Quincke

Des cas d'œdème de Quincke (parfois graves) – enflure du visage, des lèvres ou de la langue, parfois avec respiration laborieuse ou sifflante – associés à ESBRIET ont été signalés depuis la commercialisation du produit. L'apparition de signes ou de symptômes d'œdème de Quincke après l'administration de ESBRIET commande l'arrêt immédiat du traitement. La prise en charge du patient en proie à un œdème de Quincke se fait selon les normes de soins en vigueur. ESBRIET ne doit pas être utilisé en présence d'antécédents d'œdème de Quincke causé par ESBRIET (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le médecin doit évaluer la biochimie hépatique (ALT, AST et bilirubine) avant d'amorcer le traitement par ESBRIET, puis 1 fois/mois pendant les 6 premiers mois et tous les 3 mois par la suite. En outre, des tests de la fonction hépatique doivent être rapidement effectués chez les patients qui signalent des symptômes évocateurs d'une lésion hépatique, y compris la fatigue, l'anorexie, une gêne dans la partie supérieure droite de l'abdomen, des urines foncées ou un ictère. En cas d'élévation des taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par ESBRIET peuvent être nécessaires (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), *Recommandations en cas d'élévation des taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine*).

En cas d'élévation des taux d'ALT ou d'AST accompagnée de signes et de symptômes cliniques de lésion hépatique ou d'une hyperbilirubinémie, on doit mettre fin immédiatement au traitement par ESBRIET. Le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'à ce que les taux d'ALT, d'AST et de bilirubine se soient normalisés et que ses symptômes aient disparu. Il est alors impératif de NE PAS reprendre le traitement par ESBRIET.

En cas d'élévation des taux d'ALT ou d'AST atteignant ≥ 5 fois la LSN, quelle que soit la bilirubinémie, on doit mettre fin immédiatement au traitement par ESBRIET et surveiller le patient étroitement jusqu'à ce que les taux d'ALT et d'AST se soient normalisés. Il est alors impératif de NE PAS reprendre le traitement par ESBRIET.

Système nerveux

Étourdissements

Le traitement par ESBRIET a été associé à des étourdissements chez certains patients. Le patient doit donc savoir comment il réagit à ESBRIET avant d'exécuter des tâches nécessitant vigilance ou coordination (par exemple, conduire un véhicule ou faire fonctionner une machine). Si le patient tolère mal le traitement en raison d'étourdissements, on doit lui rappeler de prendre ESBRIET avec de la nourriture afin d'atténuer ses étourdissements. Si les étourdissements ne s'atténuent pas ou s'aggravent, un ajustement de la dose ou l'arrêt du traitement par ESBRIET seraient justifiés.

Fonction rénale

ESBRIET ne doit pas être utilisé en présence d'une atteinte rénale grave ou d'une maladie rénale terminale nécessitant la dialyse (ClCr < 30 ml/min, selon la formule de Cockcroft-Gault) (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). ESBRIET doit être utilisé avec précaution en présence d'une atteinte rénale légère (ClCr de 51–80 ml/min) et modérée (ClCr de 30–50 ml/min) (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#), Insuffisance rénale).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

Fertilité

Les études précliniques n'ont objectivé aucun effet nocif sur la fertilité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Appareil cutané

Photosensibilisation et éruption cutanée

Le traitement par ESBRIET a été associé à une photosensibilisation et à une éruption cutanée chez certains patients. On doit prévenir le patient recevant ESBRIET de ne pas s'exposer à la lumière solaire, directement ou indirectement, ou de s'y exposer le moins possible, y compris à travers une fenêtre ou sous une lampe solaire, et d'éviter toute substance médicamenteuse connue pour causer une photosensibilisation. On doit demander au patient d'appliquer chaque jour un écran solaire efficace (FPS d'au moins 50 contre les rayons UVA et UVB) et de porter des vêtements qui le protègent de l'exposition au soleil comme un chapeau à large bord et des manches longues. Le médecin doit demander à son patient de lui signaler immédiatement tout symptôme de photosensibilisation et toute éruption cutanée. Les photosensibilisations graves sont peu fréquentes. Une diminution de la dose ou l'interruption temporaire du traitement pourraient être nécessaires en cas de photosensibilisation ou d'éruption cutanée. Le traitement par ESBRIET peut être repris pour autant que la dose soit augmentée progressivement jusqu'à la dose tolérée suivant le même schéma qu'au départ (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Réactions indésirables cutanées graves

De graves réactions indésirables cutanées, notamment des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique, de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, pouvant mettre la vie en danger ou même entraîner la mort, ont été signalées après la commercialisation de ESBRIET. Si les patients présentent des signes ou symptômes de réactions indésirables cutanées graves, il faut interrompre immédiatement le traitement par ESBRIET. Si les patients présentent un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique ou une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques, il ne faut pas réinstaurer le traitement par ESBRIET, mais plutôt y mettre fin définitivement.

Perte de poids

Le traitement par ESBRIET a été associé à une diminution de l'appétit et à une perte de poids chez certains patients. Le médecin doit surveiller le poids du patient et, au besoin, l'encourager à augmenter son apport calorique s'il estime que la perte de poids est cliniquement importante.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ESBRIET n'a pas été étudié chez la femme enceinte. Le transfert placentaire de la pirfénidone ou de ses métabolites au fœtus que l'on a observé chez l'animal témoigne d'un risque d'accumulation de pirfénidone ou de ses métabolites dans le liquide amniotique.

Chez le rat, l'administration de fortes doses ($\geq 1\ 000$ mg/kg/jour) a prolongé la gestation et diminué la viabilité fœtale.

Le traitement par ESBRIET doit être évité pendant la grossesse.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si la pirfénidone ou ses métabolites passent dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques dont on dispose chez l'animal montrent que la pirfénidone ou ses métabolites sont excrétés rapidement dans le lait maternel, de sorte qu'il y a un risque d'accumulation de pirfénidone ou de ses métabolites dans le lait maternel (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). La possibilité d'un risque pour l'enfant allaité ne peut pas être exclue.

La décision de renoncer à l'allaitement ou de mettre fin au traitement par ESBRIET doit tenir compte à la fois des bienfaits de l'allaitement maternel pour l'enfant et de ceux du traitement par ESBRIET pour la mère.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : l'innocuité et l'efficacité de ESBRIET en pédiatrie n'ont pas été établies.

7.1.4 Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de 65 ans ou plus (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'innocuité de la pirfénidone a été évaluée chez plus de 1 400 sujets, dont 170 étaient exposés à la pirfénidone pendant plus de 5 ans lors d'essais cliniques.

Les réactions indésirables les plus courantes ($\geq 10\%$) sont les nausées, les éruptions cutanées, la douleur abdominale, les infections des voies respiratoires supérieures, la diarrhée, la fatigue, les céphalées, la dyspepsie, les étourdissements, les vomissements, la diminution de l'appétit, le reflux gastro-œsophagien pathologique, la sinusite, l'insomnie, la perte pondérale et l'arthralgie.

À la dose recommandée de 2 403 mg/jour, 14,6 % des patients sous ESBRIET en gélules ont abandonné définitivement le traitement à cause d'une manifestation indésirable, comparativement à 9,6 % sous placebo. Aussi, 42,7 % des patients sous ESBRIET en gélules ont interrompu ou diminué leur médication à cause d'une manifestation indésirable, comparativement à 16,2 % sous placebo. Les réactions indésirables menant le plus fréquemment ($> 1\%$) à un arrêt du traitement étaient les éruptions cutanées et les nausées. Les réactions indésirables ayant mené le plus fréquemment ($> 3\%$) à une diminution posologique ou à une interruption de la médication étaient les éruptions cutanées, les nausées, la diarrhée et la photosensibilisation.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

Trois études avec randomisation, à double insu et contrôlées par placebo ont porté sur ESBRIET en gélules (essais PIPF-016, PIPF-004 et PIPF-006), durant lesquelles 623 patients au total ont reçu 2 403 mg/jour de ESBRIET en gélules et 624 patients ont reçu un placebo. Les sujets étaient âgés de 40 à 80 ans (âge moyen de 67 ans). La plupart étaient des hommes (74 %) et de race blanche (95 %). L'exposition à ESBRIET en gélules durait 62 semaines en moyenne (extrêmes : de 2 à 118 semaines) lors de ces 3 essais. Les patients de ces études avaient le choix de participer à une étude de prolongation en mode ouvert examinant l'innocuité à long terme de ESBRIET en gélules (essai PIPF-012).

Le [Tableau 2](#) énumère les effets indésirables liés au traitement survenus chez $\geq 3\%$ des patients sous ESBRIET en gélules à une plus grande fréquence que sous placebo lors des essais PIPF-004, PIPF-006 et PIPF-016.

Tableau 2 Effets indésirables du médicament survenus chez ≥ 3 % des patients sous ESBRIET en gélules à une plus grande fréquence que sous placebo lors des essais PIPF-004, PIPF-006 et PIPF-016

Effets indésirables	Nombre de patients, n (%)	
	Mise à jour pour les sous-groupes de patients randomisés	
	Pirféridone (N = 623)	Placebo (N = 624)
Troubles digestifs		
Nausées	225 (36,1)	97 (15,5)
Douleur abdominale ^a	165 (26,5)	103 (16,5)
Diarrhée	161 (25,8)	127 (20,4)
Dyspepsie	115 (18,5)	43 (6,9)
Vomissements	83 (13,3)	39 (6,3)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	69 (11,1)	44 (7,1)
Sécheresse buccale	19 (3,0)	17 (2,7)
Organisme entier ou voie d'administration		
Fatigue	162 (26,0)	119 (19,1)
Asthénie	40 (6,4)	24 (3,8)
Douleur thoracique non cardiaque	32 (5,1)	25 (4,0)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	167 (26,8)	158 (25,3)
Sinusite	68 (10,9)	64 (10,3)
Grippe	41 (6,6)	38 (6,1)
Gastroentérite virale	29 (4,7)	17 (2,7)
Rhinite	20 (3,2)	19 (3,0)
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention		
Coup de soleil	23 (3,7)	11 (1,8)
Épreuves de laboratoire		
Perte pondérale	63 (10,1)	34 (5,4)
Hausse du taux de GGT (gamma-glutamyl-transférase)	24 (3,9)	11 (1,8)
Hausse du taux d'ALT (alanine aminotransférase)	20 (3,2)	9 (1,4)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Diminution de l'appétit	129 (20,7)	50 (8,0)
Troubles musculosquelettiques et des tissus conjonctifs		
Arthralgie	62 (10,0)	44 (7,1)
Douleur musculosquelettique	24 (3,9)	22 (3,5)

Effets indésirables	Nombre de patients, n (%)	
	Mise à jour pour les sous-groupes de patients randomisés	
	Pirféridone (N = 623)	Placebo (N = 624)
Douleur thoracique musculosquelettique	19 (3,0)	7 (1,1)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	137 (22,0)	120 (19,2)
Étourdissements	112 (18,0)	71 (11,4)
Dysgueusie	36 (5,8)	14 (2,2)
Somnolence	22 (3,5)	18 (2,9)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	65 (10,4)	41 (6,6)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Douleur pharyngolaryngée	38 (6,1)	36 (5,8)
Épistaxis	22 (3,5)	21 (3,4)
Congestion des voies respiratoires	21 (3,4)	12 (1,9)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	189 (30,3)	64 (10,3)
Photosensibilisation	58 (9,3)	7 (1,1)
Prurit	49 (7,9)	33 (5,3)
Érythème	25 (4,0)	16 (2,6)
Sécheresse cutanée	21 (3,4)	11 (1,8)
Troubles vasculaires		
Bouffées vasomotrices	25 (4,0)	14 (2,2)
Hypertension	20 (3,2)	17 (2,7)

^a Comprend la douleur abdominale, la douleur abdominale haute, la distension abdominale, la gêne abdominale et la gêne gastrique.

Facteurs démographiques

Au sein du groupe ESBRIET, le sexe (hommes vs femmes), l'âge (< 65 vs ≥ 65 ans) ou la sévérité initiale de la FPI (capacité vitale forcée [CVF] < 70 % de la valeur théorique vs CVF de 70 % à 80 % de la valeur théorique vs CVF ≥ 80 % de la valeur théorique) n'ont eu aucune répercussion sur les manifestations indésirables. La race (blanche vs non blanche) n'a pas eu d'effet non plus; cela dit, il n'y avait au total que 65 patients non blancs dans les trois essais de phase III dont les sujets étaient majoritairement nord-américains.

Relation dose-réponse (essais PIPF-004 et PIPF-006)

L'essai PIPF-004 comportait un groupe de patients recevant une dose plus faible de ESBRIET (1 197 mg/jour) que la dose approuvée de 2 403 mg/jour. Pour certaines des réactions indésirables fréquentes telles que nausées, dyspepsie, douleurs abdominales, diminution de l'appétit, étourdissements, céphalées, photosensibilisation et éruption cutanée, les taux de réactions

indésirables observés dans le groupe recevant ESBRIET à faible dose se trouvaient à mi-chemin entre les taux observés dans le groupe recevant 2 403 mg/jour de ESBRIET et les taux observés dans le groupe placebo.

Réactions indésirables observées au cours de l'essai SP3

L'analyse de l'innocuité réalisée dans le cadre d'un essai de phase III mené à double insu avec randomisation (SP3) au Japon ciblait 109 patients qui avaient reçu 1 800 mg/jour de pirféridone. Cette dose est comparable à celle de 2 403 mg/jour administrée lors des essais PIPF-004 et PIPF-006 si l'on tient compte du poids corporel plus élevé des sujets des essais PIPF-004 et PIPF-006, lesquels venaient d'Amérique du Nord pour la plupart. Dans l'essai SP3, 107 patients ont reçu un placebo et 55 patients, 1 200 mg/jour de pirféridone pendant environ 52 semaines. Le profil de réactions indésirables de la pirféridone qui s'est dégagé de l'essai japonais SP3 était généralement semblable au profil observé dans les essais PIPF-004 et PIPF-006 (sujets nord-américains pour la plupart), à l'exception d'une incidence plus élevée de photosensibilisations (51,4 %) et d'une incidence moindre d'éruptions cutanées (9,2 %) chez les sujets de l'essai japonais qui recevaient 1 800 mg/jour. Cependant, aucune des photosensibilisations et des éruptions cutanées n'était grave, sévère ou potentiellement mortelle. L'incidence des réactions indésirables graves s'élevait à 9,2 % dans le groupe qui recevait 1 800 mg/jour de pirféridone et à 5,6 % dans le groupe placebo.

Réactions indésirables au médicament observées au cours des essais à long terme

L'essai PIPF-012 était une étude d'innocuité non comparative au long cours menée en mode ouvert qui permettait aux patients ayant participé à l'essai PIPF-004 ou PIPF-006 de poursuivre leur traitement par la pirféridone à raison de 2 403 mg/jour ou de passer du placebo à la pirféridone à raison de 2 403 mg/jour. Au total, 603 patients ont participé à l'essai PIPF-012. Le traitement par la pirféridone à 2 403 mg/jour dans l'essai PIPF-012 a duré en moyenne 27,5 semaines. Le profil de réactions indésirables qui s'est dégagé d'une analyse intermédiaire était semblable à celui qui s'était dégagé des essais de phase III et des essais antérieurs. Sur le plan de l'innocuité, on n'a pas observé de nouveaux problèmes ni de nouvelles tendances.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques — enfants

Sans objet.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Sans objet.

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques — enfants

Sans objet.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Lors des essais PIPF-004 et PIPF-006, les paramètres sanguins et urinaires étaient semblables chez les patients sous ESBRIET et les patients sous placebo. Les constantes biologiques sériques étaient aussi comparables dans les deux groupes, à l'exception de la gamma-glutamyl-transférase (GGT) et de la créatinine. À 72 semaines, on a observé une élévation moyenne de 7,6 U/l du taux de GGT par rapport

au taux initial chez les patients sous ESBRIET alors qu'on n'a observé aucune variation dans le groupe placebo. Toujours à 72 semaines, on a observé une diminution moyenne de 5,6 µmol/l de la créatininémie par rapport au taux initial dans le groupe ESBRIET, comparativement à une diminution moyenne de 1,1 µmol/l dans le groupe placebo. Dans les deux essais, tous sujets confondus, peu d'anomalies des résultats aux examens de laboratoire sont passées du grade 0, 1, ou 2 au grade 3 ou 4. On a observé un déséquilibre entre le groupe ESBRIET et le groupe placebo quant aux aggravations de l'hyponatrémie, de l'hypophosphatémie et de la lymphopénie, ces dernières ayant été plus fréquentes sous ESBRIET.

D'après les données regroupées des essais PIPF-004, PIPF-006 et PIPF-016, les anomalies marquées dans les épreuves de laboratoire sont survenues peu fréquemment ($\leq 1\%$ par groupe de traitement) et à une fréquence non moins élevée dans le groupe placebo que dans le groupe recevant ESBRIET, à l'exception des épreuves hépatiques, de la numération lymphocytaire et de l'hyponatrémie. L'incidence des élévations du taux d'ALT ou d'AST ≥ 3 fois la LSN était plus élevée chez les patients traités par ESBRIET à raison de 2 403 mg/jour que chez les patients sous placebo (3,7 % vs 0,8 %, respectivement). Les élévations ≥ 10 fois la LSN du taux d'ALT ou d'AST sont survenues chez 0,3 % des patients du groupe sous ESBRIET à 2 403 mg/jour et 0,2 % des patients sous placebo. Une baisse de grade 0 à 3 de la numération lymphocytaire a été observée chez 6 patients recevant ESBRIET (1,0 %) et 1 patient recevant le placebo (0,2 %). Un patient sous ESBRIET (0,2 %) avait une anomalie lymphocytaire de grade 4 à la semaine 4 suivant le début de l'étude, qui s'est résolue à la semaine 6, ainsi que de grade 2 aux semaines 12, 24 et 36, qui se sont résolues par la suite. Les anomalies lymphocytaires n'étaient pas associées à des manifestations indésirables. Les anomalies sodiques (hyponatrémie) de grade 0 à 3 étaient signalées chez 9 patients sous ESBRIET (1,5 %) et 1 patient sous placebo (0,2 %).

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Comme la déclaration des réactions observées après la commercialisation n'est pas obligatoire et que la taille de la population visée est incertaine, on ne peut pas toujours en évaluer la fréquence avec exactitude ni établir un solide lien de cause à effet.

Les effets indésirables signalés au Japon après la commercialisation de la pirfénidone (sous le nom de Pirespa) concordent pour la plupart avec les effets indésirables observés lors des essais cliniques sur ESBRIET. Ces manifestations sont les suivantes : gêne abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements, élévation du taux d'ALT, élévation du taux d'AST, élévation du taux de GGT, diminution de l'appétit, étourdissements, dysgueusie, somnolence, photosensibilisation, prurit, éruption cutanée.

Voici une liste non exhaustive des effets indésirables graves et inattendus qui ont été signalés :

Troubles des systèmes sanguin et lymphatique : agranulocytose, neutropénie fébrile, anémie

Troubles cardiaques : fibrillation auriculaire, palpitations, angine de poitrine, tachycardie ventriculaire

Troubles digestifs : hémorragie due à un ulcère gastrique, gastrite, iléus

Troubles métaboliques et nutritionnels : déshydratation, hyperkaliémie

Organisme entier ou voie d'administration : pyrexie

Troubles hépatobiliaires : élévation de la bilirubine accompagnée d'une élévation des taux d'ALT et d'AST, anomalie de la fonction hépatique, trouble hépatique, lésion hépatique d'origine médicamenteuse d'importance clinique (peu fréquent), y compris des cas isolés ayant connu une issue fatale

Système immunitaire : œdème de Quincke

Infections et infestations : aspergillose bronchopulmonaire, pneumonie, pneumonie bactérienne, infection urinaire

Épreuves de laboratoire : élévation du taux de protéine C-réactive, élévation des taux d'enzymes hépatiques, diminution de la numération plaquettaire, élévation du taux sanguin d'urée, atteinte rénale

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : trouble pulmonaire, pneumonite, pneumothorax

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés : graves réactions indésirables cutanées, notamment syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, et réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses avec les inhibiteurs de la CYP1A2 et d'autres isoenzymes du CYP

Fluvoxamine

ESBRIET est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent en concomitance de la fluvoxamine (fort inhibiteur de la CYP1A2 qui exerce également des effets inhibiteurs sur les isoenzymes CYP2C9, 2C19 et 2D6). On doit mettre fin au traitement par la fluvoxamine avant d'amorcer le traitement par ESBRIET et éviter cet agent durant le traitement par ESBRIET en raison de la possibilité d'une clairance moindre de la pirfénidone (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Ciprofloxacine

L'administration concomitante de ESBRIET et de 750 mg de ciprofloxacine (inhibiteur modéré et sélectif de la CYP1A2) a augmenté de 81 % l'exposition à la pirfénidone. Si le traitement par la ciprofloxacine à raison de 750 mg 2 fois/jour (1 500 mg/jour au total) est indispensable, on doit réduire la dose de ESBRIET à 1 602 mg/jour (une dose de 534 mg, 3 fois/jour). Le traitement par ESBRIET commande la prudence en présence d'une dose quotidienne totale de ciprofloxacine de 250 à 1 000 mg (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Inhibiteurs puissants et sélectifs de la CYP1A2

Des extrapolations *in vitro-in vivo* indiquent que les inhibiteurs puissants et sélectifs de la CYP1A2 peuvent multiplier par 2 à 4 environ l'exposition à la pirfénidone. Si l'utilisation concomitante de ESBRIET et d'un inhibiteur puissant et sélectif de la CYP1A2 est indispensable, on doit réduire la dose de ESBRIET à 801 mg/jour (267 mg, 3 fois/jour). Il conviendra alors de demeurer à l'affût de réactions indésirables associées à ESBRIET. Au besoin, on interrompra le traitement par ESBRIET (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Autres inhibiteurs de la CYP1A2

Durant le traitement par ESBRIET, on doit éviter l'administration d'agents ou d'associations d'agents connus pour inhiber modérément ou fortement l'isoenzyme CYP1A2 et d'autres isoenzymes du CYP intervenant dans le métabolisme de la pirfénidone (CYP2C9, 2C19, 2D6 et 2E1). L'utilisation de ESBRIET commande la prudence lorsque le patient reçoit des inhibiteurs modérés de la CYP1A2 qui n'inhibent pas d'autres isoenzymes du CYP.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La pirfénidone est principalement métabolisée par l'isoenzyme CYP1A2 et, dans une moindre mesure, par d'autres isoenzymes du CYP telles que CYP2C9, 2C19, 2D6 et 2E1.

Le patient doit cesser de prendre et éviter tout fort inhibiteur de la CYP1A2 en raison de la possibilité d'une clairance moindre de la pirfénidone (voir [Tableau 3](#)).

Le patient doit cesser de prendre et éviter tout fort inducteur de la CYP1A2 afin de prévenir une exposition moindre à la pirfénidone (voir [Tableau 3](#)).

9.3 Interactions médicament-comportement

Tabagisme et inducteurs de la CYP1A2 : l'usage de la cigarette induit la synthèse d'enzymes hépatiques, dont la CYP1A2, et peut donc augmenter la clairance de ESBRIET, ce qui entraîne une diminution de l'exposition. Le patient doit cesser de fumer avant de commencer à prendre ESBRIET et ne pas fumer durant son traitement afin d'éviter une exposition moindre à la pirfénidone. Lors d'une étude de phase I, on a observé une réduction significative de l'exposition à la pirfénidone chez les fumeurs, comparativement aux non-fumeurs. On doit éviter l'usage de la cigarette durant le traitement par ESBRIET afin d'éviter une exposition moindre à la pirfénidone.

9.4 Interactions médicament-médicament

Lors d'une étude de phase I, l'administration concomitante de ESBRIET et de fluvoxamine (fort inhibiteur de la CYP1A2 qui exerce également des effets inhibiteurs sur d'autres isoenzymes du CYP [CYP2C9, 2C19 et 2D6]) a multiplié par un facteur d'environ 4 l'exposition à la pirfénidone chez des non-fumeurs.

Le tableau qui suit énumère les interactions que l'on a observées isolément ou lors d'études, ou les interactions théoriques compte tenu de l'ampleur et de la gravité potentielles de ces interactions (avec les agents contre-indiqués, par exemple).

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la CYP1A2			
<u>CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 :</u> Fluvoxamine	EC	↑4× ASC _{0-∞} , ↑2× C _{max} Exposition accrue (et clairance moindre)	Le traitement concomitant est contre-indiqué (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
<u>CYP1A2 :</u> Ciprofloxacine	EC	↑81 % ASC _{0-∞} , ↑23 % C _{max} Exposition accrue (et clairance moindre)	Il faut faire preuve de prudence avec ce traitement concomitant . Une diminution de la dose pourrait s'imposer (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).
<u>CYP1A2 :</u> Méthoxsalène Mexilétine Contraceptifs oraux	T	↑ASC _{0-∞} , ↑C _{max} Risque d'exposition accrue (et de clairance moindre)	Le traitement concomitant commande la prudence.
Inhibiteurs d'autres isoenzymes du CYP lorsque administrés avec un inhibiteur de la CYP1A2			
<u>CYP2C9 :</u> Amiodarone Miconazole	T	↑ASC _{0-∞} , ↑C _{max} Risque d'exposition accrue (et de clairance moindre)	Le traitement concomitant par ces agents et des inhibiteurs modérés-forts de la CYP1A2 (énumérés ci-dessus) doit être arrêté ou évité.

	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<u>CYP2C19</u> : Fluconazole Esomeprazole Moclobémide Oméprazole Voriconazole	T	↑ASC _{0-∞} , ↑C _{max} Risque d'exposition accrue (et de clairance moindre)	Le traitement concomitant par ces agents et des inhibiteurs modérés-forts de la CYP1A2 (énumérés ci-dessus) doit être arrêté ou évité.
<u>CYP2D6</u> : Bupropion Fluoxétine Paroxétine Quinidine Cinacalcat Duloxétine Terbinafine	T	↑ASC _{0-∞} , ↑C _{max} Risque d'exposition accrue (et de clairance moindre)	Le traitement concomitant par ces agents et des inhibiteurs modérés-forts de la CYP1A2 (énumérés ci-dessus) doit être arrêté ou évité.
Inducteurs d'isoenzymes du CYP			
<u>CYP1A2</u> : Phénytoïne	T	↓ASC _{0-∞} , ↓C _{max} Risque d'exposition moindre	Le traitement concomitant doit être arrêté ou évité.
<u>CYP2C9</u> : Carbamazépine Rifampicine	T	↓ASC _{0-∞} , ↓C _{max} Risque d'exposition moindre	Le traitement concomitant doit être arrêté ou évité.
<u>CYP2C9, 2C19</u> : Rifampicine	T	↓ASC _{0-∞} , ↓C _{max} Risque d'exposition moindre	Le traitement concomitant doit être arrêté ou évité.
Légende : EC = essai clinique; T = théorique; ASC = aire sous la courbe de concentrations; C _{max} = concentration maximale			

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration de ESBRIET en gélules avec de la nourriture entraîne une réduction marquée de la C_{max} (d'environ 50 %) et une réduction moindre de l'ASC, comparativement à la prise à jeun. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 801 mg à des volontaires sains d'âge mûr (50 à 66 ans) qui n'étaient pas à jeun, l'absorption de la pirfénidone a été plus lente que chez les patients à jeun, alors que l'ASC chez les patients non à jeun correspondait à environ 80 à 85 % de l'ASC observée chez les patients à jeun. On a également observé moins de nausées et d'étourdissements chez les sujets non à jeun que chez les sujets à jeun.

On doit donc administrer ESBRIET avec de la nourriture pour réduire l'incidence des étourdissements et des nausées (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques](#)).

Une étude comparative de biodisponibilité a été menée afin de comparer la nouvelle préparation en comprimés à la préparation originale en gélules. L'effet de la nourriture sur l'exposition à la pirfénidone était comparable pour le comprimé et la gélule (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

L'ingestion de jus de pamplemousse étant associée à l'inhibition de la CYP1A2, on doit l'éviter durant le traitement par ESBRIET afin de prévenir une exposition accrue à ESBRIET.

9.6 Interactions médicament- plante médicinale

Des interactions avec des produits à base de plantes n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Des interactions avec les épreuves de laboratoire n'ont pas été établies.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mode d'action de la pirfénidone n'a pas été totalement élucidé. Les données actuelles semblent toutefois indiquer que la pirfénidone exerce une action antifibrosante et anti-inflammatoire dans divers systèmes *in vitro* et modèles animaux de fibrose pulmonaire (par exemple, la fibrose induite par la bléomycine et les transplantations).

La FPI est une maladie pulmonaire chronique de nature inflammatoire et fibrosante que l'on sait liée à la synthèse et à la libération de cytokines pro-inflammatoires, tels le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine-1-bêta (IL-1 β). La pirfénidone atténue la prolifération des fibroblastes, la synthèse des protéines et des cytokines liées à la fibrose, de même que la biosynthèse accrue et l'accumulation de composants de la matrice extracellulaire en réponse aux cytokines-facteurs de croissance comme le facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) et le facteur de croissance plaquettaire (PDGF). La pirfénidone s'est révélée capable de réduire l'accumulation de cellules inflammatoires en réponse à divers stimuli.

10.2 Pharmacodynamie

Un essai de phase III réalisé à double insu avec randomisation et placebo (essai PIPF-004) a objectivé un lien dose-réponse en faveur de la dose de 2403 mg/jour de pirfénidone, par comparaison à la dose de 1 197 mg/jour. L'évaluation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la pirfénidone dans un sous-groupe de sujets de cette étude a fait ressortir un lien positif mais ténu entre l'exposition plasmatique à la pirfénidone et la variation de la CVF, le paramètre principal de l'étude.

Dans le cadre d'un essai mené en groupes parallèles à double insu avec randomisation, placebo et agent de comparaison actif, on a déterminé l'impact de deux doses de pirfénidone en gélules (2 403 mg/jour et 4 005 mg/jour) sur l'intervalle QT chez des volontaires sains (40 par groupe de traitement). Un ECG a été réalisé au départ et au 10^e jour de traitement. Ni l'une ni l'autre dose n'a semblé avoir d'effet sur l'intervalle QTc. On a observé une augmentation statistiquement significative de la fréquence cardiaque, l'augmentation ayant atteint un maximum de 3,8 bpm (IC à 90 % : 1,7–5,9) dans le groupe pirfénidone à 2 403 mg/jour et de 4,9 bpm (IC à 90 % : 2,5–7,4) dans le groupe pirfénidone à 4 005 mg/jour.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 Moyenne arithmétique (extrêmes) des paramètres pharmacocinétiques de la pirfénidone chez des patients atteints de FPI

	N	C _{max} (µg/ml)	ASC ^a (mg•h/l)	t _{max} (h)
Patients atteints de FPI (essai PIPF-004)	57	14,7 (6,48–33,6)	180 (85,6–544)	non mesuré

^a ASC_{0–24} estimée à partir de trois doses de 801 mg administrées sur une période de 24 heures à l'état d'équilibre

Absorption

La biodisponibilité absolue de la pirfénidone n'a pas été déterminée chez l'humain.

L'administration de la pirfénidone en gélules avec de la nourriture entraîne une réduction marquée de la C_{max} (d'environ 50 %) et une réduction moindre de l'ASC, comparativement à la prise à jeun. Après l'administration par voie orale d'une dose unique de 801 mg à des volontaires sains d'âge mûr (50 à 66 ans) qui n'étaient pas à jeun, l'absorption de la pirfénidone a été plus lente que chez les patients à jeun, alors que l'ASC chez les patients non à jeun correspondait à environ 80 à 85 % de l'ASC observée chez les patients à jeun.

Une étude comparative de biodisponibilité a été menée afin de comparer la nouvelle préparation en comprimés à la préparation originale en gélules. La bioéquivalence entre un comprimé à 801 mg et trois gélules à 267 mg a été démontrée tant chez des sujets à jeun que chez des sujets non à jeun. L'effet de la nourriture sur l'exposition à la pirfénidone était comparable pour le comprimé et la gélule (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Après l'administration orale d'une seule dose de 801 mg de pirfénidone à raison de trois gélules à 267 mg ou d'un comprimé à 801 mg chez des volontaires sains d'âge adulte dans le cadre d'études contrôlées (PIPF-005 et GP29830), on a observé moins de manifestations indésirables (en particulier, des nausées et des étourdissements) chez les sujets non à jeun que chez les sujets à jeun. On doit donc administrer ESBRIET avec de la nourriture pour réduire l'incidence des étourdissements et des nausées (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques](#)).

Distribution

La pirfénidone se fixe sur les protéines du plasma humain, principalement l'albumine. Le taux de liaison protéique moyen variait globalement entre 50 % et 58 % aux concentrations observées dans les essais cliniques (1 à 100 µg/ml). Le volume apparent de distribution de la pirfénidone à l'état d'équilibre après administration par voie orale est en moyenne d'environ 70 l, ce qui témoigne d'une distribution tissulaire modérée.

Métabolisme

La pirfénidone est principalement métabolisée par la CYP1A2 (environ 70 à 80 %) et, dans une moindre mesure, par d'autres isoenzymes du CYP telles que CYP2C9, 2C19, 2D6 et 2E1. Aucune étude *in vitro* ou *in vivo* réalisée à ce jour n'a décelé d'activité du principal métabolite, la 5-carboxy-pirfénidone.

La clairance de la pirfénidone administrée par voie orale semble modérément saturable. Lors d'une étude de détermination de la posologie où des adultes d'âge mûr en santé ont reçu de multiples doses variant entre 267 mg et 1 335 mg 3 fois/jour, la clairance moyenne a diminué d'environ 25 % pour les doses dépassant 801 mg 3 fois/jour. La clairance concentration-dépendante de la pirfénidone n'a pas semblé se traduire par l'absence d'effet proportionnel à la dose dans l'essai de phase III et ne revêt probablement aucune importance clinique.

La pirfénidone a été biotransformée en 5-hydroxyméthyl-pirfénidone et en 5-carboxy-pirfénidone lors d'études sur des microsomes de foie humain en présence de NADPH. Il est ressorti d'expériences sur des isoenzymes du CYP humaines recombinantes que plusieurs isoenzymes du CYP — dont CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 et 2E1 — intervenaient dans le métabolisme de la pirfénidone. Cependant, les résultats des expériences d'inhibition d'anticorps et de l'analyse des corrélations semblent indiquer que la CYP1A2 est la principale isoenzyme du CYP responsable de la biotransformation de la pirfénidone en 5-hydroxyméthyl-pirfénidone et en 5-carboxy-pirfénidone dans des microsomes de foie humain. Dans l'ensemble, les résultats indiquent que la CYP1A2 est la principale isoenzyme du CYP intervenant dans le métabolisme, mais les résultats des expériences sur des isoenzymes du CYP humaines recombinantes et de l'analyse des corrélations indiquent que d'autres isoenzymes du CYP participent à la biotransformation globale de la pirfénidone.

On n'a pas constaté que la pirfénidone inhibait significativement les isoenzymes du CYP ou la monoamine oxydase. Cependant, dans une circonstance particulière observée lors d'une expérience sur microsomes de foie humain, la pirfénidone a entraîné une inhibition directe des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6 et CYP2E1 (d'environ 34 %, 27 %, 21 % et 27 %, respectivement, à 1 000 µM). De plus, les isoenzymes du CYP ne sont pas influencées par la 5-carboxy-pirfénidone et ne sont que légèrement influencées par la pirfénidone (à 250 µM).

Élimination

Après l'administration d'une dose unique de pirfénidone à des adultes d'âge mûr en santé, la demi-vie d'élimination terminale apparente était en moyenne d'environ 2,4 heures. Environ 80 % de la dose de pirfénidone administrée par voie orale est éliminée dans l'urine en 24 heures. La majeure partie de la pirfénidone est excrétée sous forme de son métabolite, la 5-carboxy-pirfénidone (> 95 % de la dose récupérée), et moins de 1 % de la pirfénidone est excrétée sous forme inchangée dans l'urine.

Populations particulières et états pathologiques

Des analyses de pharmacocinétique populationnelle ont été réalisées à partir des données recueillies dans quatre études menées chez des sujets sains et des patients présentant une atteinte rénale de même que dans une étude menée chez des patients atteints de FPI. Les résultats n'ont fait ressortir aucun effet cliniquement pertinent de l'âge, du sexe ou de la corpulence sur le comportement pharmacocinétique de la pirfénidone.

- **Enfants** : l'innocuité et l'efficacité de ESBRIET en pédiatrie n'ont pas été établies.
- **Personnes âgées** : l'effet indépendant de l'âge du patient sur le comportement pharmacocinétique de la pirfénidone est plutôt faible (l'ASC théorique de la pirfénidone était

environ 23 % plus élevée chez des patients de 80 ans, comparativement à des patients de 50 ans) et peu susceptible d'être significatif sur le plan clinique.

- **Sexe** : on n'a observé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur le comportement pharmacocinétique de la pirféridone. La C_{max} de la pirféridone est environ 10 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes.
- **Origine ethnique** : on n'a observé aucun effet cliniquement pertinent de la race sur le comportement pharmacocinétique de la pirféridone. L' ASC_{0-24} théorique de la pirféridone s'est révélée 21 % plus faible chez les Blancs que chez les Afro-Américains. Cependant, peu de patients non blancs ont participé aux essais cliniques comparatifs.
- **Corpulence** : on n'a observé aucun effet cliniquement pertinent de la corpulence sur le comportement pharmacocinétique de la pirféridone. L'obésité, comparativement à un poids normal ou à un embonpoint, a été associée à une exposition accrue, mais les sujets obèses étaient plus âgés et avaient une fonction rénale moins efficace.
- **Insuffisance hépatique** : on a évalué les paramètres pharmacocinétiques de la pirféridone chez des sujets présentant une atteinte hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et des sujets ayant une fonction hépatique normale. Les résultats montrent une augmentation moyenne de 60 % de l'exposition à la pirféridone après l'administration d'une dose unique de 801 mg (trois gélules à 267 mg) chez des patients présentant une atteinte hépatique modérée. On doit utiliser la pirféridone avec prudence en présence d'une atteinte hépatique légère à modérée et être à l'affût de signes de toxicité, surtout si le patient prend en concomitance un agent connu pour inhiber une isoenzyme du CYP (en particulier un inhibiteur de la CYP1A2). ESBRIET est contre-indiqué en présence d'une atteinte hépatique grave et d'une maladie hépatique terminale (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- **Insuffisance rénale** : on n'a observé aucune différence significative quant au comportement pharmacocinétique de la pirféridone entre les sujets présentant une atteinte rénale légère (ClCr de 51 à 80 ml/min, selon la formule de Cockcroft-Gault) à grave (ClCr < 30 ml/min) et les sujets ayant une fonction rénale normale (ClCr > 80 ml/min). Cependant, la molécule mère est principalement métabolisée en 5-carboxy-pirféridone, et le comportement pharmacocinétique de ce métabolite est modifié en présence d'une atteinte rénale modérée à grave. L' $ASC_{0-\infty}$ de la 5-carboxy-pirféridone était significativement plus élevée chez les sujets dont l'atteinte rénale était modérée ($p = 0,009$) ou grave ($p < 0,0001$) que chez les sujets dont la fonction rénale était normale : 100 (26,3) et 168 (67,4) $mg \cdot h/l$ comparativement à 28,7 (4,99) $mg \cdot h/l$, respectivement. Cela dit, l'accumulation prévue de ce métabolite à l'état d'équilibre est minime, car la demi-vie d'élimination terminale n'est que de 1 à 2 heures chez ces sujets. Il faut faire preuve de prudence chez les sujets présentant une atteinte rénale légère à modérée qui reçoivent la pirféridone. ESBRIET est contre-indiqué en présence d'une atteinte rénale grave (ClCr < 30 ml/min) ou d'une maladie rénale terminale nécessitant la dialyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- **Patients japonais** : étude SP3 : dans le cadre d'une étude de phase III menée chez des patients japonais, on a comparé la pirféridone à 1 800 mg/jour (en comprimés; dose comparable à 2 403 mg/jour dans les populations nord-américaine et européenne des essais PIPF-004 et PIPF-006 compte tenu du poids corporel) avec un placebo (N = 110, N = 109, respectivement). À 52 semaines, le traitement par la pirféridone à raison de 1 800 mg/jour avait permis, sur le plan statistique, d'atténuer significativement le déclin moyen de la capacité vitale (le

paramètre principal) comparativement à un placebo ($-0,09 \pm 0,02$ l vs $-0,16 \pm 0,02$ l, respectivement, soit une différence relative de 43,8 %, $p = 0,042$). On a aussi observé une prolongation statistiquement significative de la survie sans progression comparativement au placebo (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,64 [0,43–0,96], $p = 0,028$).

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Conserver à température ambiante (15–30 °C).

Mise au rebut des médicaments inutilisés ou périmés

Il y a lieu de limiter la libération de produits pharmaceutiques dans l'environnement. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux usées, et il faut éviter de les jeter avec les ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de récupération » s'il en existe dans votre région.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

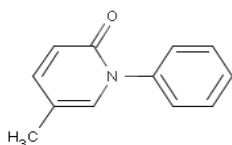
La manutention de ESBRIET ne demande aucune précaution particulière.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	pirfénidone
Nom chimique :	5-méthyl-1-phényl-2-(1H)-pyridone
Formule moléculaire et masse moléculaire :	C ₁₂ H ₁₁ NO et 185,22
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :

Description :	poudre cristalline blanche à jaune pâle
Solubilité :	entièrement soluble dans le méthanol, l'alcool éthylique, l'acétone, et le chloroforme. Peu soluble dans l'acide chlorhydrique 1,0 N, l'eau et l'hydroxyde de sodium 1,0 N
Point de fusion :	entre 106 °C et 112 °C
pKa :	0,2 ± 0,6

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Études cliniques par indication

Fibrose pulmonaire idiopathique

L'efficacité clinique de ESBRIET (gélules de pirfénidone à 267 mg) a fait l'objet de trois essais multicentriques de phase III menés à double insu avec randomisation et placebo chez des patients atteints de FPI (essais PIPF-004, PIPF-006 et PIPF-0016).

Les essais PIPF-004 et PIPF-006 comparaient le traitement par ESBRIET à 2 403 mg/jour avec un placebo. Ils étaient dotés d'un plan identique à quelques différences près, dont la présence dans l'essai PIPF-004 d'un groupe qui recevait le traitement actif à une dose intermédiaire (1 197 mg/jour). Dans les deux essais, le traitement a été administré 3 fois/jour pendant au moins 72 semaines. La dernière visite de suivi était réalisée de 3 à 4 semaines après la visite de fin de traitement. Le paramètre principal des deux essais était la variation du pourcentage de la capacité vitale forcée (CVF) théorique entre le début de l'étude et la semaine 72.

L'essai PIPF-016 a comparé le traitement par ESBRIET à 2 403 mg/jour à celui par placebo. Le traitement était administré trois fois par jour pendant 52 semaines. Le paramètre principal était la variation du pourcentage de la CVF théorique entre le début de l'étude et la semaine 52.

Tableau 5 Résumé des données démographiques des essais cliniques de phase III menés chez des patients atteints de FPI

Essai n°	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients (n) ESBRIET/Témoins	Âge moyen (extrêmes)		Sexe	
				ESBRIET	Témoins	ESBRIET	Témoins
PIPF-004	Essai de phase III mené à double insu avec randomisation et placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de ESBRIET chez des patients atteints de FPI	2 403 mg/jour (trois gélules à 267 mg, 3 fois/jour) de ESBRIET vs placebo, par voie orale pendant 72 semaines	174/174	65,7 ans (45–80 ans)	66,3 ans (40–79 ans)	32,2 % de femmes	26,4 % de femmes
PIPF-006	Essai de phase III mené à double insu avec randomisation et placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de ESBRIET chez des patients atteints de FPI	2 403 mg/jour (trois gélules à 267 mg, 3 fois/jour) de ESBRIET vs placebo, par voie orale pendant 72 semaines	171/173	66,8 ans (45–80 ans)	67,0 ans (42–80 ans)	28,1 % de femmes	28,3 % de femmes
PIPF-0016	Essai de phase III mené à double insu avec randomisation et placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de ESBRIET chez des patients atteints de FPI	2 403 mg/jour (trois gélules à 267 mg, 3 fois/jour) de ESBRIET vs placebo, par voie orale pendant 52 semaines	278/277	68,4 ans (47–80 ans)	67,8 ans (41–80 ans)	20,1 % de femmes	23,1 % de femmes

Capacité vitale forcée

Lors de l'essai PIPF-004, le déclin de la fonction pulmonaire — mesuré par la variation du pourcentage de la CVF théorique entre le début de l'étude et la semaine 72 — a été significativement moins marqué sous ESBRIET (N = 174) que sous placebo (N = 174) ($p = 0,001$, ANCOVA de rang). La différence absolue entre les groupes quant à la variation moyenne du pourcentage de la CVF théorique s'élevait à 4,4 %, ce qui représente une différence relative de 35,5 %. Sous l'effet du traitement par ESBRIET, par comparaison au placebo, le déclin du pourcentage de la CVF théorique, par rapport à la valeur initiale, était significativement moins marqué après 24 semaines ($p = 0,014$), 36 semaines ($p < 0,001$), 48 semaines ($p < 0,001$) et 60 semaines ($p < 0,001$). Après 72 semaines, par rapport à la valeur initiale, on a observé un déclin ≥ 10 % du pourcentage de la CVF théorique (seuil indicatif du risque de mortalité dans la FPI) chez 20 % des patients sous ESBRIET, par comparaison à 35 % des patients sous placebo (Tableau 6).

Lors de l'essai PIPF-006, on n'a pas observé de différence statistiquement significative entre le traitement par ESBRIET (N = 171) et le placebo (N = 173) quant à la diminution du déclin du pourcentage de la CVF théorique après 72 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale ($p = 0,501$, ANCOVA de rang). Par contre, le traitement par ESBRIET avait atténué le déclin de la fonction pulmonaire tel que mesuré par le pourcentage de la CVF théorique après 24 semaines ($p < 0,001$), 36 semaines ($p = 0,011$) et 48 semaines ($p = 0,005$). Après 72 semaines, on a observé un déclin ≥ 10 % de la CVF chez 23 % des patients sous ESBRIET vs 27 % des patients sous placebo (Tableau 6).

L'analyse groupée du paramètre principal a aussi objectivé un effet du traitement par ESBRIET sur le pourcentage de la CVF théorique à 72 semaines ($p = 0,005$, ANCOVA de rang). La différence absolue entre les deux groupes quant à la variation moyenne du pourcentage de la CVF théorique s'élevait à 2,5 %, ce qui représente une différence relative de 22,8 %. Après 72 semaines, on a observé un déclin du pourcentage de la CVF théorique ≥ 10 % chez 21,4 % des patients sous ESBRIET vs 30,5 % des patients sous placebo (Tableau 6).

Tableau 6 Évaluation, par catégorie, de la variation du pourcentage de la CVF théorique entre le début de l'étude et la semaine 72

	Nombre (% de patients)					
	Essai PIPF-004		Essai PIPF-006		Analyse groupée	
	ESBRIET à 2 403 mg/jour (n = 174)	Placebo (n = 174)	ESBRIET à 2 403 mg/jour (n = 171)	Placebo (n = 173)	ESBRIET à 2 403 mg/jour (n = 345)	Placebo (n = 347)
Déclin ≥ 10 %, décès ou transplantation pulmonaire	35 (20 %)	60 (34 %)	39 (23 %)	46 (27 %)	74 (21 %)	106 (30 %)
Déclin < 10 % mais ≥ 0 %	97 (56 %)	90 (52 %)	88 (52 %)	89 (51 %)	185 (54 %)	179 (52 %)
Amélioration > 0 %	42 (24 %)	24 (14 %)	44 (26 %)	38 (22 %)	86 (25 %)	62 (18 %)

Lors de l'essai PIPF-016, le déclin du pourcentage de la CVF théorique entre le début et la semaine 52 était significativement moins marqué chez les patients recevant ESBRIET (N = 278) que chez ceux

recevant le placebo (N = 277; $p < 0,000001$, ANCOVA de rang). Le traitement par ESBRIET a aussi réduit significativement le déclin du pourcentage de la CVF théorique entre le début et les semaines 13 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) et 39 ($p = 0,00002$).

Survie sans progression (SSP)

Dans l'essai PIPF-004, l'analyse de la SSP a objectivé une diminution significative de 36 % du risque combiné de décès ou de progression de la maladie sous ESBRIET, par comparaison au placebo (RRI 0,64 [0,44–0,95]; $p = 0,023$). La progression de la maladie était définie comme étant un déclin ≥ 10 % du pourcentage de la CVF théorique ou un déclin ≥ 15 % du pourcentage de la capacité pulmonaire théorique de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO).

La réduction du risque tenait principalement aux différences entre les groupes quant à la progression de la maladie imputable au déclin du pourcentage de la CVF théorique. Dans l'essai PIPF-006, on n'a pas observé de différence entre les deux groupes quant à la SSP (RRI 0,84 [0,58–1,22]; $p = 0,355$). Dans l'analyse groupée, le traitement par ESBRIET à 2 403 mg/jour a été associé à une diminution de 26 % du risque de décès ou de progression de la maladie comparativement au placebo (RRI 0,74 [IC à 95 % : 0,57–0,96]; $p = 0,025$).

D'après l'analyse de la SSP lors de l'essai PIPF-016, le traitement par ESBRIET a réduit significativement le risque combiné de mortalité ou de progression de la maladie de 43 % comparativement au placebo (RRI 0,57 [0,43–0,77]; $p = 0,0001$). La progression de la maladie était définie comme étant le décès, un déclin ≥ 10 % du pourcentage de la CVF théorique ou une diminution ≥ 50 mètres de la distance parcourue au test de marche de six minutes (TM6M).

Test de marche de six minutes

Lors de l'essai PIPF-004, l'ANCOVA de rang prévue au protocole n'a pas mis en évidence de différence entre les patients sous ESBRIET et les patients sous placebo quant à la variation de la distance parcourue au TM6M entre le début de l'étude et la semaine 72 ($p = 0,171$). À 72 semaines, la différence entre les groupes quant à la diminution moyenne de la distance parcourue au TM6M était de 16,4 mètres, ce qui représente une différence relative de 21,3 %.

Lors de l'essai PIPF-006, la diminution de la distance parcourue au TM6M entre le début de l'étude et la semaine 72 était significativement moins marquée chez les patients sous ESBRIET que chez les sujets sous placebo de cette étude ($p < 0,001$, ANCOVA de rang). À 72 semaines, la différence entre les groupes quant à la diminution moyenne de la distance parcourue au TM6M était de 31,8 mètres, ce qui représente une différence relative de 41,3 %.

Lors de l'essai PIPF-016, la diminution de la distance parcourue au TM6M entre le début de l'étude et la semaine 52 était significativement moins marquée comparativement au résultat du groupe placebo ($p = 0,036$, ANCOVA de rang). La différence de diminution moyenne de la distance parcourue au TM6M entre les groupes de traitement était de 26,7 mètres, pour une différence relative de 44,2 %.

Mortalité

La survie globale était un paramètre exploratoire d'évaluation de l'efficacité dans les études pivots. La cause des décès n'ayant pas été déterminée officiellement, l'effet de ESBRIET sur la mortalité toutes causes confondues n'est pas concluant.

L'analyse groupée de la survie dans les essais PIPF-004 et PIPF-006 a pour sa part objectivé un taux de mortalité de 7,8 % sous ESBRIET à 2 403 mg/jour vs 9,8 % sous placebo (RRI 0,77 [IC à 95 % : 0,47–1,28]).

Lors de l'essai PIPF-016, le taux de mortalité sous ESBRIET à 2 403 mg/jour était de 4,0 % vs 7,2 % sous placebo (RRI 0,55 [IC à 95 % : 0,26–1,15]).

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

L'étude GP29830 était une étude comparative de biodisponibilité de phase I, ouverte, croisée à quatre périodes et à quatre séquences, à répartition aléatoire et à dose unique, conçue pour établir la bioéquivalence d'un comprimé de pirfénidone (1 x 801 mg) et de gélules de pirfénidone (3 x 267 mg), dans des conditions de jeûne et avec un repas, chez 44 sujets en santé (dont 64 % d'hommes et 36 % de femmes) âgés de 20 à 54 ans. Les résultats obtenus chez 43 sujets sont présentés ci-dessous.

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ Conditions de jeûne

PIRFÉNIDONE (1 comprimé à 801 mg; 3 gélules à 267 mg) Données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Comprimé*	Gélules [†]	Rapport des moyennes géométriques des moindres carrés (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng • h/ml)	49 200 52 200 (35,4)	49 500 52 300 (34,1)	99,63	96,66–102,69
ASC _I (ng • h/ml)	49 400 52 400 (35,9)	49 700 52 600 (34,5)	99,61	96,64–102,68
C _{max} (ng/ml)	12 600 13 400 (39,6)	12 500 13 000 (34,5)	101,26	94,41–108,60
T _{max} [§] (h)	1,00 (0,25, 3,00)	0,75 (0,25, 2,00)	--	--
T _{1/2} ² (h)	2,77 (20,6)	2,77 (21,3)	--	--

* Produit évalué : ESBRIET (pirfénidone) comprimé à 801 mg (Hoffmann-La Roche Limited/Limitée), n = 42

[†] Produit de référence : ESBRIET (pirfénidone) gélules à 267 mg; fabricant : F. Hoffmann-La Roche; pays d'achat : États-Unis, n = 42

ASC_T = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps, du temps zéro au temps correspondant à la dernière concentration quantifiable, jusqu'à concurrence de 24 heures après l'administration de la dose

ASC_I = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps, du temps zéro jusqu'à l'infini

[§] Exprimé sous forme de médiane (plage)

² Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %)

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Avec un repas (riche en matières grasses)

PIRFÉNIDONE (1 comprimé à 801 mg; 3 gélules à 267 mg) Données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Comprimé*	Gélules [†]	Rapport des moyennes géométriques des moindres carrés (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng • h/ml)	40 600 43 100 (35,8)	39 500 42 000 (36,6)	103,06	99,55–106,69
ASC _I (ng • h/ml)	40 900 43 400 (36,5)	39 800 42 400 (37,3)	103,05	99,54–106,69
C _{max} (ng/ml)	7 640 7 910 (26,0)	6 560 6 760 (24,8)	116,61	108,26–125,60
T _{max} [§] (h)	2,05 (1,00, 6,00)	3,00 (0,50, 6,00)	--	--
T _{1/2} ² (h)	2,74 (21,1)	2,75 (21,3)	--	--

* Produit évalué : ESBRIET (pirfénidone) comprimé à 801 mg (Hoffmann-La Roche Limited/Limitée), n = 43

[†] Produit de référence : ESBRIET (pirfénidone) gélules à 267 mg; fabricant : F. Hoffmann-La Roche; pays d'achat : États-Unis, n = 43

ASC_T = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps, du temps zéro au temps correspondant à la dernière concentration quantifiable, jusqu'à concurrence de 24 heures après l'administration de la dose

ASC_I = aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps, du temps zéro jusqu'à l'infini

[§] Exprimé sous forme de médiane (plage)

² Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (CV en %)

14.3 Immunogénicité

Sans objet.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

À l'exception de la phototoxicité, les données non cliniques n'ont objectivé aucun risque particulier pour l'humain à en juger par des études traditionnelles sur la pharmacologie de l'innocuité, la toxicité de doses répétées, la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité pour la reproduction. On a observé

des signes de phototoxicité et d'irritation chez le cobaye et la souris après l'administration de pirfénidone par voie orale et l'exposition à des rayons UVA.

Toxicité aiguë

Chez la souris et le rat, les signes cliniques observés aux doses maximales non létales étaient notamment l'hypoactivité et une démarche anormale. Chez le chien, ces signes cliniques se sont ajoutés à des vomissements, à une mydriase et à des tremblements. Chez le rat, on a observé une toxicité moindre lorsque la pirfénidone était administrée avec de la nourriture. Chez le rat et le chien, la pirfénidone s'est révélée plus toxique pour les femelles, l'exposition systémique ayant été plus marquée chez les femelles que chez les mâles.

Tableau 7 Toxicité aiguë

Espèce	Voie	Dose maximale non létale (mg/kg)	Dose létale minimale (mg/kg)
Souris	Orale, gavage	1 000	2 000
Rat	Orale, gavage	500 (à jeun); 1 000 (non à jeun)	1 000 (à jeun)
Chien	Orale, gélule	1 000	Indéterminée

Toxicité chronique

Lors d'études chez la souris, le rat et le chien, l'administration répétée de doses de pirfénidone par voie orale a entraîné une diminution du poids corporel. Dans toutes les espèces, on a observé une augmentation du poids du foie, accompagnée d'hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire et d'une augmentation de la teneur en isoenzymes du CYP. Chez le chien, on a observé divers effets transitoires – vomissements, démarche anormale, tremblements, faiblesse des membres, rigidité et hypoactivité – à des doses 10 fois plus fortes (C_{max}) que la dose clinique. Les signes de toxicité observés lors de ces études étaient réversibles à l'arrêt de l'administration de pirfénidone.

Tableau 8 Toxicité chronique

Espèce	Voie	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Souris, B6C3F ₁	Orale, repas	13 semaines	0, 200, 600, 2 000	↓ poids corporel à la dose maximale. ↑ indices érythrocytaires, ratio de réticulocytes et numération plaquettaire chez les mâles. ↓ albumine (deux sexes), ratio A/G (mâles), protéines totales (femelles) et cholestérol; ↑ azote uréique du sang (mâles). ↑ dose-dépendante du poids du foie avec hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire, et hématopoïèse extramédullaire splénique chez les mâles à 2 000 mg/kg/jour. DSENO : 600 mg/kg/jour
Rat, F344	Orale, repas	13 semaines	0, 500, 1 000, 1 500	↓ poids corporel et gain de poids corporel. ↓ érythrocytes, hémoglobine et hématocrite et ↑ VGM, plaquettes et réticulocytes dans les deux sexes. ↑ protéines totales, albumine, glucose, azote uréique du sang, cholestérol, calcium, et phosphore

Espèce	Voie	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
				inorganique; ↓ ratio A/G, triglycérides et ions chlorures. ↑ du poids du foie, des reins, des surrénales et des testicules. Hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire, régénérescence de l'épithélium tubulaire du rein (mâles seulement) et hypertrophie de la zone fasciculée de la surrénale, toutes proportionnelles à la dose (mâles seulement, à 1 500 mg/kg/jour).
Rat, SD	Orale, gavage	6 mois	0, 20, 100, 500, 1 000	Salivation, ↓ activité et fréquence respiratoire à 500 et 1 000 mg/kg/jour au cours des 6 premières semaines de traitement. ↓ consommation alimentaire et gain de poids corporel chez les mâles recevant une forte dose. ↓ érythrocytes, hémoglobine, et hématocrite chez les femelles et ↑ VGM et TCMH chez les mâles, avec ↓ du temps de prothrombine chez les mâles et ↑ temps de thromboplastine partielle activée chez les femelles. ↑ protéines totales, albumine, ratio A/G, créatinine kinase, amylase, cholestérol, calcium, et phosphore inorganique; ↓ créatinine, triglycérides, et ions chlorures. ↑ poids du foie (deux sexes) et hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire chez 2 mâles sur 12 à 1 000 mg/kg/jour. ↑ teneur en isoenzymes du CYP et de certaines isoenzymes à 500 et 1 000 mg/kg/jour. DSENO : 100 mg/kg/jour
Rat, SD	Intraveineuse	4 semaines	0, 500, 1 000, 1 625	Dix décès avant le 4 ^e jour de traitement (1 femelle à 1 000 mg/kg/jour et 9 femelles à 1 625 mg/kg/jour). ↑ absolue du poids du foie et des reins, et hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire à 1 625 mg/kg/jour. DSENO : 500 mg/kg/jour
Chien, beagle	Orale, gélule	3 mois	0, 20, 70, 200	Mucus dans les fèces, salivation, vomissements, démarche anormale, difficulté à se tenir debout, rigidité, faiblesse des membres, secousses de la tête, vocalisation et hypoactivité aux doses les plus fortes. ↑ nombre de plaquettes à 200 mg/kg/jour. ↑ phosphatases alcalines à 70 et 200 mg/kg/jour. ↑ poids du foie et hypertrophie hépatocellulaire réversible à 200 mg/kg/jour. ↑ poids des glandes sous-maxillaires et hypertrophie acineuse à 200 mg/kg/jour. ↑ teneur en isoenzymes du CYP et activité des enzymes microsomiales à toutes les doses. DSENO : 70 mg/kg/jour

Espèce	Voie	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Chien, beagle	Orale, gélule	9 mois	0, 20, 70, 200	Mucus dans les fèces (toutes les doses), salivation, vomissements, démarche anormale, difficulté à se tenir debout, rigidité, faiblesse des membres, secousses de la tête, vocalisation et hypoactivité aux doses les plus fortes. ↓ poids corporel (femelles). ↑ nombre de plaquettes. ↑ phosphatases alcalines. ↑ poids du foie et hypertrophie hépatocellulaire réversible. ↑ poids des glandes sous-maxillaires et hypertrophie acineuse à 200 mg/kg/jour. ↑ teneur en isoenzymes du CYP et activité des enzymes microsomiales à toutes les doses. DSENO : 70 mg/kg/jour
Chien, beagle	Orale, gélule	9 mois	0, 20, 70, 200 (2 fois/jour)	Salivation excessive et érythème de la peau de la face interne de l'oreille. ↑ phosphatases alcalines aux doses les plus fortes. DSENO : 200 mg/kg/jour

A/G = albumine/globulines; VGM = volume globulaire moyen; TCMH = teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine; SD = Sprague Dawley; DSENO = dose sans effet nocif observé

Cancérogénicité

Lors d'études au long cours, on a observé une incidence accrue de tumeurs hépatiques (adénomes hépatocellulaires) chez la souris (≥ 800 mg/kg/jour) et le rat (≥ 750 mg/kg/jour). À 1 500 mg/kg/jour de pirfénidone (4 fois la dose clinique), on a observé une augmentation statistiquement significative des adénocarcinomes utérins chez la rate. À en juger par les résultats d'études mécanistiques, la survenue de tumeurs utérines pourrait être associée à un déséquilibre chronique des hormones sexuelles lié à la dopamine impliquant un mécanisme hormonal spécifique d'espèce chez le rat que l'on ne trouve pas chez l'humain. On ignore la pertinence de ces résultats chez l'humain.

Tableau 9 Cancérogénicité

Espèce et souche	Voie	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Souris, B6C3F ₁	Orale, repas	104 semaines	0, 800, 2 000, 5 000	↑ tumeurs hépatiques à toutes les doses (deux sexes) : considérée comme un effet non génotoxique spécifique des rongeurs en raison de l'induction du CYP hépatique.
Rat, F344	Orale, repas	104 semaines	0, 375, 750, 1 500	↑ tumeurs hépatiques à toutes les doses (deux sexes) : considérée comme un effet non génotoxique spécifique des rongeurs en raison de l'induction du CYP hépatique. ↑ tumeurs utérines à 1 500 mg/kg/jour : considérée comme spécifique des rongeurs en raison d'un déséquilibre chronique des hormones sexuelles lié à la dopamine.

Génotoxicité et photogénotoxicité

Les études standard de génotoxicité *in vitro* et *in vivo* n'ont objectivé aucun potentiel génotoxique de la pirfénidone. En présence d'une exposition aux rayons UV, cependant, la pirfénidone s'est révélée photoclastogène dans une étude sur des cellules pulmonaires de hamster chinois, mais ne s'est pas révélée mutagène lors du test d'Ames. La 5-carboxy-pirfénidone (métabolite) ne s'est pas révélée photomutagène ni photoclastogène lors de tests similaires.

Tableau 10 Génotoxicité et photogénotoxicité

Type d'étude	Système de test	Méthode d'admin.	Doses	Résultats
Ames	<i>S. typhimurium</i> , <i>E. coli</i>	<i>In vitro</i>	100–5 000 µg/plaque	Négatifs
Aberration chromosomique	Cellules ovariennes de hamster chinois	<i>In vitro</i>	1 000–2 800 µg/ml (sans activation) 500–1 400 µg/ml (avec activation)	Négatifs
Aberration chromosomique	Cellules pulmonaires de hamster chinois	<i>In vitro</i>	231–1 850 µg/ml (avec et sans activation) 116–925 µg/ml (sans activation, exposition de 48 heures)	Négatifs
Micronoyau sur moelle osseuse	Souris, ICR	Orale, gavage (dose unique)	200, 400, 800 mg/kg	Négatifs
SANP dans le foie	Rat, F344	Orale, gavage (dose unique)	1 000, 2 000 mg/kg	Négatifs
Ames	<i>S. typhimurium</i> ,	<i>In vitro</i>	39,1–5 000 µg/plaque (sans	Négatifs

Type d'étude	Système de test	Méthode d'admin.	Doses	Résultats
	souches TA102 et TA98, <i>E. coli</i> , souche WP2/pKM101		activation, avec exposition aux rayons UV)	
Aberration chromosomique	Cellules pulmonaires de hamster chinois	<i>In vitro</i>	560–1 900 µg/ml (sans activation, sans exposition aux rayons UV)	Négatifs
Aberration chromosomique	Cellules pulmonaires de hamster chinois	<i>In vitro</i>	1–120 µg/ml (sans activation, avec exposition aux rayons UV)	Positifs

SANP = synthèse d'ADN non programmée

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Des études chez le rat visant à évaluer la toxicité de la pirfénidone pour la reproduction n'ont objectivé aucun effet nocif sur la fertilité des mâles et des femelles ni sur le développement des petits après la naissance. On a observé une prolongation du cycle œstral et une incidence accrue de cycles irréguliers à forte dose (≥ 450 mg/kg/jour). Toujours chez le rat, on a observé une prolongation de la gestation et une viabilité fœtale moindre à forte dose ($\geq 1\ 000$ mg/kg/jour). On a noté chez les animaux un transfert placentaire de la pirfénidone ou de ses métabolites, d'où un risque d'accumulation dans le liquide amniotique. On a observé chez le fœtus une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence de variations des tissus mous et du squelette, mais on considère que ces anomalies sont liées à une diminution de la consommation alimentaire et du poids chez la mère. Chez le rat ou le lapin, à des doses atteignant 4 fois la dose clinique, on n'a observé aucun signe de tératogénicité. La pirfénidone ou ses métabolites ont aussi été excrétés dans le lait de rates en lactation.

Tableau 11 Toxicité pour la reproduction

Espèce et souche	Voie	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Rat, SD	Orale, repas	50–69 jours : avant l'accouplement (28 jours chez les M et 14 jours chez les F) jusqu'au jour 20 de la gestation	0, 450, 900	↓ poids corporel et consommation alimentaire aux deux doses. ↓ poids de l'utérus gravide et poids corporel des fœtus. DSENO (fertilité et développement du fœtus) : 900 mg/kg/jour.
Rat, SD	Orale, gavage	50–69 jours : avant l'accouplement (28 jours chez les M et 14 jours chez les F) jusqu'au	0, 50, 150, 450, 1 000	Effets transitoires : hypoactivité, ptosis, faiblesse des membres, démarche anormale, et hypopnée (deux sexes) à 150, 450, et 1 000 mg/kg/jour. Prolongation du cycle œstral proportionnelle à la dose et incidence

Espèce et souche	Voie	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
		jour 17 de la gestation		<p>élevée de cycles irréguliers à 450 et 1 000 mg/kg/jour.</p> <p>DSENO (effet sur la reproduction, mâles) : 1 000 mg/kg/jour</p> <p>DSENO (effet sur la reproduction, femelles) : 150 mg/kg/jour</p> <p>DSENO (développement du fœtus) : 1 000 mg/kg/jour</p>
Lapin, japonais blanc	Orale, gavage	Jours 6 à 18 de la gestation	0, 30, 100, 300	<p>Effets transitoires : accélération de la respiration, décubitus ventral, dilatation des vaisseaux sanguins auriculaires, réaction de sursaut lente, oreilles tombantes, fèces insuffisantes, salivation, et ptosis à 100 et 300 mg/kg/jour. ↓ consommation alimentaire et ↓ gain de poids corporel. Mise bas prématurée le jour 28 chez un animal à 100 mg/kg/jour; deux avortements (jours 24 et 26); décès d'un autre animal (jour 27) à 300 mg/kg/jour.</p> <p>DSENO (effet sur la reproduction) : 30 mg/kg/jour</p> <p>DSENO (développement du fœtus) : 300 mg/kg/jour</p>
Rat, SD	Orale, gavage	Jour 7 de la gestation jusqu'au jour 20 de la lactation (postpartum)	0, 100, 300, 1 000	<p>F₀ : ↓ activité, inhibition de la respiration, salivation, et larmoiement à toutes les doses. Prolongation de la période de gestation à 1 000 mg/kg/jour (22,7 jours vs 22,2 jours chez les témoins) et diminution de la viabilité fœtale.</p> <p>F₁ : ↓ poids corporel pendant la période précédant le sevrage à 300 et 1 000 mg/kg/jour.</p> <p>F₂ : aucun effet sur la taille de la portée.</p>

SD = Sprague Dawley; DSENO = dose sans effet nocif observé

Toxicologie particulière

Phototoxicité

La pifrénidone s'est révélée phototoxique chez le cobaye et la souris, un érythème transitoire ayant été observé à des doses équivalant à 4 fois la dose clinique (selon la C_{max}). L'utilisation d'un écran solaire FPS 50+ a permis de prévenir la phototoxicité induite par la pifrénidone chez le cobaye.

Tableau 12 Phototoxicité et photosensibilisation

Espèce et souche	Voie	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Cobaye, Hartley	Orale, gavage/topique	1 jour/2 semaines	0, 40, 160 (orale); 0 %, 1 %, 5 % (topique)	Ni phototoxicité ni photosensibilisation
Cobaye, Hartley	Orale, gavage	3 jours	0, 2,5, 10, 40, 160	Phototoxicité réversible
Cobaye, Hartley	Orale, gavage	Dose unique	0, 160	Avec le temps, ↓ sévérité des lésions phototoxiques après une exposition aux rayons UV et minime 6 heures après la dose.
Cobaye, Hartley	Orale, gavage	Dose unique	0, 160	↓ sévérité des lésions phototoxiques avec ↑ du FPS. La crème FPS 50 et la lotion FPS 50 ont diminué le score de toxicité totale (de 100 % et 74 %, respectivement).
Souris, HR-1 glabre	Orale, gavage	28 jours	0, 500	Effet toxique local sur la peau : acanthose légère et nécrose légère de cellules isolées au niveau de l'épiderme du pavillon de l'oreille et de la peau dorsale. Ces changements n'étaient pas apparents après une période de récupération de 1 mois.

UV = ultraviolet; FPS = facteur de protection solaire

Toxicité chez les jeunes animaux

Sans objet.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

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

Pr**ESBRIET**[®]

gélules de pirfénidone

comprimés de pirfénidone

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre ou recevoir **ESBRIET** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ESBRIET** sont disponibles.

Mises en garde et précautions importantes

- Des **interactions médicamenteuses graves** peuvent se produire si vous prenez **ESBRIET** avec d'autres médicaments. En particulier, ne prenez pas **ESBRIET** avec de la **fluvoxamine**.
- Consultez votre professionnel de la santé si vous prenez de la **ciprofloxacine** (un antibiotique), car il faudra peut-être ajuster la dose.
- Si vous prenez actuellement de la fluvoxamine, un médicament différent doit vous être prescrit avant que vous commenciez à prendre **ESBRIET**.

Pourquoi utilise-t-on **ESBRIET**?

- **ESBRIET** sert au traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) chez l'adulte.

Comment **ESBRIET** agit-il?

On ne comprend pas encore tout à fait comment **ESBRIET** agit. Il peut atténuer l'inflammation et la fibrose dans les poumons, et ralentir l'aggravation de la FPI.

Quels sont les ingrédients de **ESBRIET**?

Ingrédient médicinal : pirfénidone

Ingrédients non médicinaux :

- **Gélules** : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, gélatine, gomme laque, hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer jaune, oxyde de fer noir, oxyde de fer rouge, oxyde de titane, polyvidone, propylèneglycol, stéarate de magnésium.
- **Comprimés** : alcool polyvinylique, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, macrogol (polyéthylène glycol), oxyde de fer, oxyde de titane, polyvidone, silice colloïdale anhydre, stéarate de magnésium, talc.

ESBRIET se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

- Gélules : 267 mg
- Comprimés : 267 mg et 801 mg

N'utilisez pas ESBRIET dans les cas suivants :

- Si vous êtes allergique à la pirfénidone ou à tout autre ingrédient de ce médicament.
- Si vous avez déjà présenté un œdème de Quincke — qui se manifeste notamment par une enflure du visage, des lèvres ou de la langue, parfois accompagnée d'une difficulté à respirer ou d'une respiration sifflante — après avoir pris de la pirfénidone.
- Si vous souffrez d'une maladie du foie grave ou terminale.
- Si vous souffrez d'une maladie des reins grave ou terminale ou si vous avez besoin de dialyse.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ESBRIET, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes ou une maladie qui touchent le foie ou les reins;
- si vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse. On ne sait pas si le traitement par ESBRIET peut nuire au bébé à naître;
- si vous allaitez ou avez l'intention de le faire. On ne sait pas si ESBRIET passe dans le lait maternel.

Autres mises en garde

Conduite de véhicules et utilisation de machines : avant d'exécuter une tâche qui peut demander de la vigilance et de la coordination, attendez de voir comment vous réagissez à ESBRIET. Vous pourriez ressentir des étourdissements et de la fatigue lorsque vous prenez ESBRIET. La prise de ESBRIET avec de la nourriture peut atténuer les étourdissements. Soyez prudent lorsque vous conduisez ou faites fonctionner des machines.

Sensibilité accrue à la lumière du soleil : vous pouvez devenir plus sensible à la lumière du soleil lorsque vous prenez ESBRIET. Vous devez :

- éviter d'autres médicaments qui pourraient vous rendre plus sensible à la lumière solaire. Consultez votre pharmacien en cas de doute;
- ne pas vous exposer ou vous exposer le moins possible à la lumière solaire, directe ou indirecte, y compris à travers une fenêtre ou sous une lampe solaire;
- appliquer tous les jours un écran solaire efficace (FPS d'au moins 50, anti-UVA et anti-UVB);
- porter des vêtements qui protègent du soleil, comme un chapeau à large bord et des manches longues;
- rechercher l'ombre.

ESBRIET peut causer une perte de poids. Votre professionnel de la santé surveillera votre poids pendant le traitement.

Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant que vous prenez ESBRIET. Le jus de pamplemousse peut empêcher ESBRIET d'agir correctement.

Ne fumez pas avant et pendant le traitement par ESBRIET. L'usage de la cigarette peut réduire l'effet de ESBRIET.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Interactions médicamenteuses graves

- **Des interactions médicamenteuses graves** peuvent se produire si vous prenez ESBRIET avec d'autres médicaments. En particulier, ne prenez pas ESBRIET avec de la **fluvoxamine**.
- Consultez votre professionnel de la santé si vous prenez de la **ciprofloxacine** (un antibiotique), car il faudra peut-être ajuster la dose.
- Si vous prenez de la fluvoxamine en ce moment, on doit vous prescrire un médicament différent avant que vous commenciez à prendre ESBRIET.

Les produits ci-dessous pourraient également interagir avec ESBRIET :

- les médicaments pour traiter un rythme cardiaque irrégulier (p. ex. amiodarone, mexilétine, quinidine);
- les médicaments pour traiter la dépression ou l'anxiété (p. ex. bupropion, duloxétine, fluoxétine, moclobémide, paroxétine);
- les médicaments pour traiter les convulsions (p. ex. carbamazépine, phénytoïne);
- les médicaments pour traiter les infections bactériennes (p. ex. ciprofloxacine, rifampicine);
- les médicaments pour traiter les brûlures d'estomac (p. ex. esoméprazole, oméprazole);
- les médicaments pour traiter les infections fongiques (p. ex. fluconazole, miconazole, terbinafine, voriconazole);
- le cinacalcet, pour baisser les taux de parathormone;
- le méthoxsalène, pour traiter les maladies de peau comme le psoriasis;
- les contraceptifs oraux (pilule anticonceptionnelle).

Comment ESBRIET s'administre-t-il?

- Seul un professionnel de la santé ayant la formation et l'expérience nécessaires pour diagnostiquer et traiter la FPI peut prescrire ESBRIET et surveiller le traitement.
- Prenez toujours ESBRIET exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre professionnel de la santé.
- **Avalez les gélules/comprimés :**
 - en entier;
 - avec de l'eau;
 - avec de la nourriture, ou durant ou après le repas, pour réduire le risque d'effets secondaires comme des maux d'estomac persistants et des étourdissements (consultez la section **Effets secondaires graves et mesures à prendre**).

Dose habituelle

Le traitement commence généralement par des doses croissantes, selon la progression suivante :

- **Si vous prenez les gélules :**
 - **Du 1^{er} jour au 7^e jour :** prenez 1 gélule trois fois par jour avec de la nourriture (en tout, 3 gélules par jour ou 801 mg/jour).
 - **Du 8^e au 14^e jour :** prenez 2 gélules trois fois par jour avec de la nourriture (en tout, 6 gélules par jour ou 1 602 mg/jour).
 - **À partir du 15^e jour :** prenez 3 gélules trois fois par jour avec de la nourriture (en tout, 9 gélules par jour ou 2 403 mg/jour).

- **Si vous prenez les comprimés :**
 - Les comprimés à 267 mg sont de couleur **jaune**.
 - Les comprimés à 801 mg sont de couleur **brune**.
 - **Du 1^{er} jour au 7^e jour :** prenez un comprimé **jaune** trois fois par jour avec de la nourriture (en tout, 3 comprimés par jour ou 801 mg/jour).
 - **Du 8^e au 14^e jour :** prenez 2 comprimés **jaunes**, trois fois par jour avec de la nourriture (en tout, 6 comprimés par jour ou 1 602 mg/jour).
 - **À partir du 15^e jour :** prenez 3 comprimés **jaunes** trois fois par jour avec de la nourriture **OU** prenez 1 comprimé **brun** trois fois par jour avec de la nourriture (en tout, 2 403 mg/jour).

Votre professionnel de la santé peut réduire votre dose si vous présentez :

- des réactions cutanées au soleil ou aux lampes solaires;
- des changements importants du taux d'enzymes hépatiques;
- des troubles de l'estomac.

Si les troubles de l'estomac ne s'atténuent pas, votre professionnel de la santé peut arrêter le traitement par ESBRIET.

Si vous n'avez pas pris ESBRIET pendant 14 jours d'affilée ou plus :

- votre professionnel de la santé redémarrera votre traitement à la dose la plus faible;
- la dose sera augmentée graduellement sur une période de 2 semaines jusqu'à ce que vous ayez atteint la dose habituelle.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris ou reçu une trop grande quantité de ESBRIET, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

En cas d'oubli d'une dose, la dose suivante doit être prise comme d'habitude. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser une dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ESBRIET?

Lorsque vous prenez ESBRIET, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Voici quelques-uns des effets secondaires possibles :

- Problèmes de peau tels que éruptions cutanées, démangeaisons, rougeurs, sécheresse
- Fatigue, faiblesse ou manque d'énergie
- Indigestion, brûlure d'estomac, reflux gastrique, diminution de l'appétit, changement du goût, ballonnements, douleurs et gêne abdominales
- Infection de la gorge ou des voies respiratoires menant aux poumons et/ou sinusite, grippe et/ou rhume
- Difficulté à dormir ou envie de dormir
- Maux de tête
- Douleurs musculaires, douleurs/sensibilité des articulations
- Perte de poids

ESBRIET peut donner lieu à des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique ou à d'autres tests sanguins. Vous devrez subir des analyses sanguines pour vérifier votre taux sanguin et pour s'assurer que votre foie fonctionne bien. Une prise de sang aura lieu avant le début du traitement par ESBRIET; après le début du traitement, ce sera 1 fois par mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois. Votre professionnel de la santé décidera quand demander une prise de sang et c'est lui qui en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Sensibilité accrue à la lumière solaire : réaction/éruption cutanée à la lumière solaire, cloques ou desquamation (peau qui pèle) prononcée	✓		
Diarrhée	✓		
Fatigue	✓		
Maux d'estomac persistants , tels que nausées, vomissements	✓		
FRÉQUENT			
Étourdissements		✓	
PEU FRÉQUENT			
Problèmes de foie (résultats anormaux aux tests sanguins pour le foie) : coloration jaune de la peau ou des yeux, urines foncées,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux.
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit			
Œdème de Quincke : enflure du visage, des lèvres et/ou de la langue, difficulté à respirer ou respiration sifflante			✓
RARE			
Réaction allergique : éruption cutanée, urticaire, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge, difficulté à avaler ou à respirer			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Douleurs à la poitrine (angine), battements cardiaques lents, rapides ou irréguliers			✓
Réactions indésirables cutanées graves (réactions graves de la peau) : rougeur, formation de cloques et/ou desquamation de la peau et/ou de l'intérieur des lèvres, des yeux, de la bouche, des voies nasales ou des parties génitales, accompagnée de fièvre, de frissons, de maux de tête, de toux, de courbatures ou d'enflure des glandes; fièvre, éruption cutanée grave, enflure des ganglions lymphatiques, sensation de grippe, jaunissement de la peau ou des yeux, essoufflement, toux sèche, douleur ou gêne thoracique, urine moins fréquente, diminution du volume de l'urine			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommodant qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les 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 secondaires (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 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

- Conservez les gélules/comprimés à température ambiante (entre 15 et 30 °C).
- Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur ESBRIET :

- communiquez 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 patients. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (<https://www.rochecanada.com/fr>) ou peut être obtenu en composant le 1-888-762-4388.

Le présent feuillet a été préparé par Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.

Dernière révision : 9 novembre 2023

© 2014–2023 Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

ESBRIET® est une marque déposée de F. Hoffmann-La Roche AG, utilisée sous licence.

Toutes les autres marques de commerce sont la propriété de leur détenteur respectif.



Hoffmann-La Roche Limited/Limitée
Mississauga (Ontario) L5N 5M8