

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENT·E·S

PrM-PIRFENIDONE

Comprimés de pirfénidone

Comprimés, 267 mg et 801 mg, voie orale

Norme du fabricant

Antifibrosant / Anti-inflammatoire

Mantra Pharma Inc.
1000 rue Du Lux, Suite 201
Brossard, Quebec
J4Y 0E3

Date d'approbation initiale:
9 août 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 288239

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Non applicable.

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 DE PRODUIT 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 « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES » 4

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION 5

4.1 Considérations posologiques..... 5

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique 6

4.4 Administration 8

4.5 Dose oubliée 8

5 SURDOSAGE 8

6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE 9

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS..... 10

7.1 Populations particulières..... 13

7.1.1 Femmes enceintes 13

7.1.2 Allaitement..... 14

7.1.3 Enfants 14

7.1.4 Personnes âgées 14

8 EFFETS INDÉSIRABLES 14

8.1 Aperçu des effets indésirables 14

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques 14

8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives 17

8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché.....	18
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	19
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	20
9.3	Interactions médicament-comportement.....	20
9.4	Interactions médicament-médicament.....	21
9.5	Interactions médicament-aliment.....	22
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	23
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire	23
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	23
10.1	Mode d'action	23
10.2	Pharmacodynamie.....	23
10.3	Pharmacocinétique.....	24
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRTAITEMENT	27
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES		28
13	INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES.....	28
14	ESSAIS CLINIQUES.....	28
14.1	Essais cliniques par indication	28
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	32
15	MICROBIOLOGIE.....	34
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	34
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN	43
RENSEIGNEMENTS DESTINÉS-AUX PATIENT·E·S		44

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

M-PIRFENIDONE (pirfénidone) est indiqué pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) chez les adultes.

1.1 Enfants

Enfants et adolescents (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de la pirfénidone en pédiatrie n'ont pas été démontrées.

1.2 Personnes âgées

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

2 CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament, à un ingrédient de la formulation, y compris à un ingrédient non médicamenteux, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) de la monographie.
- Antécédents d'œdème de Quincke associé à la pirfénidone (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Prise concomitante de fluvoxamine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Insuffisance hépatique grave ou maladie hépatique terminale (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- Insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min) ou insuffisance rénale terminale nécessitant la dialyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

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

Fluvoxamine

M-PIRFENIDONE est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent en concomitance de la fluvoxamine (un inhibiteur puissant du CYP1A2 qui exerce également des effets inhibiteurs sur les isoenzymes CYP2C9, 2C19 et 2D6). Il faut mettre fin au traitement par la fluvoxamine avant d'amorcer le traitement par M-PIRFENIDONE et éviter la fluvoxamine durant le traitement par M-PIRFENIDONE en raison de la possibilité d'une clairance réduite de la pirfénidone (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Ciprofloxacine

L'administration concomitante de pirfénidone et de 750 mg de ciprofloxacine (un inhibiteur modéré et sélectif du CYP1A2) a augmenté de 81 % l'exposition à la pirfénidone. Si le traitement par la ciprofloxacine à raison de 750 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 1500 mg) est inévitable, il faut réduire la dose de M-PIRFENIDONE à 1602 mg/jour (une dose de 534 mg, trois fois par jour). L'utilisation de M-PIRFENIDONE commande la prudence lorsque la ciprofloxacine est administrée à une dose quotidienne totale allant de 250 à 1000 mg (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Inhibiteurs puissants et sélectifs du CYP1A2

Des extrapolations *in vitro-in vivo* indiquent que les inhibiteurs puissants et sélectifs du CYP1A2 ont le potentiel de multiplier l'exposition à la pirfénidone par un facteur d'environ 2 à 4 fois. Si l'administration concomitante de M-PIRFENIDONE et d'un inhibiteur puissant et sélectif du CYP1A2 ne peut être évitée, la dose quotidienne de M-PIRFENIDONE doit être réduite à 801 mg (267 mg, trois fois par jour). Il conviendra alors de surveiller étroitement les patients afin de déceler la survenue d'effets indésirables associés à M-PIRFENIDONE. Au besoin, cesser le traitement par M-PIRFENIDONE (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Autres inhibiteurs du CYP1A2

Durant le traitement par M-PIRFENIDONE, 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 M-PIRFENIDONE 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 M-PIRFENIDONE doit être amorcé et supervisé par un spécialiste ayant de l'expérience dans le diagnostic et le traitement de la FPI.
- M-PIRFENIDONE doit être pris avec de la nourriture (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- M-PIRFENIDONE ne doit pas être administré en concomitance avec la fluvoxamine (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Une réduction de la dose de M-PIRFENIDONE peut s'imposer lors de l'administration concomitante de ciprofloxacine et d'inhibiteurs puissants et sélectifs du 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 M-PIRFENIDONE chez les patients atteints de FPI est de 801 mg à raison de trois fois par jour, avec de la nourriture, soit 2403 mg/jour.

Afin d'améliorer la tolérabilité du médicament, il faut instaurer le traitement en augmentant progressivement la dose sur une période de 14 jours, jusqu'à l'obtention de la dose recommandée de 2403 mg/jour, de la manière suivante :

Jours 1 à 7 : une dose de 267 mg administrée trois fois par jour (801 mg/jour), avec de la nourriture.

Jours 8 à 14 : une dose de 534 mg administrée trois fois par jour (1602 mg/jour), avec de la nourriture.

Jour 15 et plus : une dose de 801 mg administrée trois fois par jour (2403 mg/jour), avec de la nourriture.

L'administration d'une dose supérieure à 2403 mg/jour n'est recommandée chez aucun patient (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Les patients qui oublient de prendre M-PIRFENIDONE pendant 14 jours consécutifs ou plus doivent recommencer le traitement selon le schéma d'ajustement initial de 2 semaines, jusqu'à l'obtention de la dose quotidienne recommandée.

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

Ajustements posologiques

Troubles gastro-intestinaux : Il faut rappeler aux patients présentant une intolérance au traitement en raison d'effets indésirables d'origine gastro-intestinale de prendre M-PIRFENIDONE avec de la nourriture. Si les effets gastro-intestinaux ne s'atténuent pas ou s'ils s'aggravent, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par M-PIRFENIDONE peuvent être justifiés. La posologie de M-PIRFENIDONE peut être réduite à une dose allant de 267 à 534 mg administrée deux ou trois fois par jour, avec de la nourriture, puis augmentée de nouveau progressivement jusqu'à l'obtention de la dose quotidienne recommandée, selon la tolérance.

Réaction de photosensibilité ou éruption cutanée : Il faut rappeler aux patients présentant une réaction de photosensibilité ou une éruption cutanée légère ou modérée d'utiliser un écran solaire quotidiennement et d'éviter de s'exposer au soleil. La dose de M-PIRFENIDONE peut être réduite à 801 mg chaque jour. Si l'éruption cutanée persiste après 7 jours, le traitement par M-PIRFENIDONE doit être interrompu pendant une période de 15 jours, suivie d'une nouvelle augmentation progressive de la dose jusqu'à l'obtention de la dose quotidienne recommandée, de la même manière que pendant la période d'augmentation de la dose.

Il faut demander aux patients présentant une réaction de photosensibilité ou une éruption cutanée grave de cesser de prendre M-PIRFENIDONE immédiatement et de consulter un médecin sans tarder (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)). Une fois l'éruption cutanée résorbée, la décision de reprendre le traitement par M-PIRFENIDONE 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 pifrénidone et de 750 mg de ciprofloxacine (un inhibiteur modéré et sélectif du CYP1A2) a augmenté de 81 % l'exposition à la pifrénidone. Si le traitement par la ciprofloxacine à raison de 750 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 1500 mg) est inévitable, il faut réduire la dose de M-PIRFENIDONE à 1602 mg/jour (une dose de 534 mg, trois fois par jour).

L'utilisation de M-PIRFENIDONE commande la prudence lorsque la ciprofloxacine est administrée à une dose quotidienne totale allant de 250 à 1000 mg (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#))

Personnes âgées : Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus.

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

Insuffisance hépatique : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère ou modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Toutefois, puisque la concentration plasmatique de pifrénidone peut augmenter en présence d'une insuffisance hépatique modérée (augmentation d'environ 60 % pour la classe B de Child-Pugh), il faut surveiller étroitement les patients afin de déceler tout signe de toxicité, surtout si un inhibiteur connu du CYP1A2 est administré en concomitance (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). M-PIRFENIDONE ne doit pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou d'une maladie hépatique terminale (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)). La fonction hépatique (ALT, AST, bilirubine) doit être surveillée avant et pendant le traitement par M-PIRFENIDONE. Des ajustements de la dose, y compris l'arrêt du traitement, peuvent s'avérer nécessaires en cas d'augmentation des taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), et voir ci-dessous pour les ajustements posologiques).

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

Si un patient présente une augmentation des taux d'ALT et/ou d'AST de grade 2, soit de > 3 à < 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), sans hyperbilirubinémie après l'instauration du traitement par M-PIRFENIDONE ou à tout moment pendant le traitement à la dose recommandée de 2403 mg/jour, il faut exclure toute autre cause possible et surveiller étroitement le patient. On doit envisager l'arrêt de tous les autres médicaments associés à une toxicité hépatique. La dose de M-PIRFENIDONE doit être réduite ou le traitement interrompu si l'état clinique du patient le justifie. Une fois les taux d'ALT et d'AST rétablis, il est possible d'augmenter la dose de M-PIRFENIDONE progressivement jusqu'à l'obtention de la dose quotidienne recommandée et de poursuivre le traitement, s'il est bien toléré, mais il faut surveiller de près le patient.

Si un patient présente une augmentation des taux d'ALT ou d'AST de > 3 à < 5 fois la LSN accompagnée de signes ou de symptômes cliniques indiquant une lésion hépatique ou accompagnée d'une hyperbilirubinémie (à moins qu'il n'ait des antécédents

d'hyperbilirubinémie principalement non conjuguée, p. ex., un syndrome de Gilbert), le traitement par M-PIRFENIDONE doit être cessé immédiatement. Le patient doit être surveillé de près jusqu'au rétablissement des taux d'ALT, d'AST et de bilirubine, et à la disparition des symptômes. Il est alors impératif de NE PAS réinstaurer le traitement par M-PIRFENIDONE chez le patient.

Si un patient présente une augmentation des taux d'ALT ou d'AST ≥ 5 fois la LSN, quel que soit le taux de bilirubine sérique, le traitement par M-PIRFENIDONE doit être interrompu immédiatement et le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'au rétablissement des taux d'ALT, d'AST et de bilirubine. Il est alors impératif de NE PAS réinstaurer le traitement par M-PIRFENIDONE chez le patient.

Insuffisance rénale : Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. M-PIRFENIDONE ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ou une insuffisance rénale terminale nécessitant la dialyse (ClCr < 30 mL/min, estimée au moyen de 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 M-PIRFENIDONE pour que les symptômes disparaissent. Si une réaction indésirable cutanée grave est confirmée, il ne faut pas réinstaurer le traitement par M-PIRFENIDONE mais plutôt y mettre fin définitivement.

4.4 Administration

Le comprimé M-PIRFENIDONE doit être avalé entier avec de l'eau et de la nourriture afin de réduire le risque de nausées ou d'étourdissements.

4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie de prendre une dose, il doit prendre la dose suivante au moment prévu. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée. Si le patient oublie de prendre M-PIRFENIDONE pendant plus de 14 jours, le traitement doit être réinstauré en suivant le schéma d'ajustement initial de 2 semaines, jusqu'à l'obtention de la dose quotidienne recommandée.

5 SURDOSAGE

Dans les études PIPF-004 et PIPF-006, un surdosage a été défini comme toute exposition au médicament à l'étude supérieure à 15 capsules (> 4005 mg) au cours d'une journée donnée ou supérieure à 5 capsules (> 1335 mg) en une seule dose. Dans le cadre de ces études, aucun patient ne s'est trouvé dans une situation correspondant à la définition de surdose. Par conséquent, l'expérience clinique est limitée en matière de surdosage. De multiples doses de pifénidone pouvant atteindre une dose totale de 4806 mg/jour ont été administrées à raison de 6 capsules de 267 mg, trois fois par jour, à des volontaires adultes en santé au cours d'une période d'augmentation de la dose de 12 jours. Les effets indésirables concordaient généralement avec ceux qui sont signalés le plus fréquemment avec la pifénidone.

Il n'existe pas d'antidote particulier. En cas de surdose présumée, il faut administrer un traitement symptomatique au patient, y compris surveiller ses signes vitaux et observer son état clinique de près.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme posologiques / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé, 267 mg et 801 mg	Alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, lactose monohydraté, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium et talc. Les comprimés à 267 mg contiennent également de l'oxyde de fer jaune. Les comprimés à 801 mg contiennent également de l'oxyde de fer noir et de l'oxyde de fer rouge.

Le comprimé M-PIRFENIDONE 267 mg est jaune, de forme ovale et pelliculé. Il porte l'inscription « S 35 » sur un côté et est lisse de l'autre.

Le comprimé M-PIRFENIDONE 801 mg est mauve, de forme ovale et pelliculé. Il porte l'inscription « S 36 » sur un côté et est lisse de l'autre.

Les comprimés M-PIRFENIDONE sont offerts dans les emballages suivants :

267 mg

Flacon de 90 comprimés en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'une fermeture de protection à l'épreuve des enfants.

Boîte contenant une plaquette alvéolée de 21 comprimés, pour un total de 21 comprimés par boîte.

Boîte contenant dix plaquettes alvéolées de 21 comprimés chacune, pour un total de 210 comprimés par boîte.

801 mg

Flacon de 90 comprimés en polyéthylène haute densité (PEHD) muni d'une fermeture de protection à l'épreuve des enfants.

Boîte contenant dix plaquettes alvéolées de 21 comprimés chacune, pour un total de 210 comprimés par boîte.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter la section [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

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

M-PIRFENIDONE doit être pris avec de la nourriture afin de réduire le risque d'étourdissements ou de nausées.

Les médecins doivent surveiller les patients aussi souvent que l'indique l'état clinique pour déceler tout signe de toxicité et pour connaître tout nouveau traitement administré au patient (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). En cas d'effets indésirables importants, il faut envisager le traitement des symptômes et la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par M-PIRFENIDONE.

Cancérogenèse 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 M-PIRFENIDONE peut occasionner des étourdissements et de la fatigue, ce qui peut affecter la capacité de conduire un véhicule ou d'utiliser des machines. Il faut rappeler aux patients de prendre M-PIRFENIDONE avec de la nourriture pour réduire l'incidence d'étourdissements. Il faut faire preuve de prudence lors de la conduite d'un véhicule motorisé ou lors de l'utilisation d'une machine potentiellement dangereuse.

Fatigue

Des cas de fatigue ont été signalés chez les patients traités par la pifrénidone. Par conséquent, les patients doivent savoir comment ils réagissent au traitement par M-PIRFENIDONE avant de prendre part à des activités exigeant de la vigilance ou de la coordination (p. ex., conduire un véhicule ou utiliser des machines). Il peut être justifié de réduire la dose ou de cesser le traitement par la pifrénidone si la fatigue ne s'atténue pas ou si elle s'intensifie.

Gastro-intestinal

Des cas d'effets gastro-intestinaux (p. ex., nausées, diarrhée, dyspepsie, vomissement) ont été signalés chez les patients traités par la pifrénidone. Il faut rappeler aux patients qui présentent des effets gastro-intestinaux de prendre M-PIRFENIDONE avec de la nourriture. Si les effets gastro-intestinaux ne s'améliorent pas ou s'ils s'aggravent, une réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par M-PIRFENIDONE peuvent être justifiés (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Des cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse se présentant sous la forme d'augmentations transitoires et muettes sur le plan clinique des taux de transaminases ont été signalés fréquemment chez les patients traités par la pifrénidone. Dans de rares cas, ces

augmentations ont été associées à des augmentations concomitantes du taux de bilirubine, et des conséquences cliniques graves, y compris des cas isolés ayant causé la mort, ont été signalées après la commercialisation (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES, 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché](#)). Le médecin doit évaluer la fonction hépatique (ALT, AST et bilirubine) avant d'instaurer le traitement par M-PIRFENIDONE ensuite, tous les mois pendant les 6 premiers mois puis tous les 3 mois par la suite. En outre, des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés rapidement chez les patients qui signalent des symptômes évoquant une atteinte hépatique, notamment la fatigue, l'anorexie, une gêne dans la partie supérieur droite de l'abdomen, des urines foncées ou un ictère. En cas d'augmentation des taux d'ALT ou d'AST, ou en présence de signes cliniques ou de symptômes d'atteinte hépatique, la dose de M-PIRFENIDONE pourrait devoir être réduite ou le traitement cessé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et tests de laboratoire](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Recommandations en cas d'augmentation des taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine](#)).

Chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), on a observé une augmentation de 60 % de l'exposition à la pirfénidone. M-PIRFENIDONE doit être administré avec prudence chez les patients présentant déjà une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh) en raison d'une augmentation potentielle de l'exposition à M-PIRFENIDONE. On doit être à l'affût de signes de toxicité, particulièrement si un inhibiteur connu du CYP1A2 est administré en concomitance (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#) et [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). L'utilisation de la pirfénidone n'a pas fait l'objet d'études chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. M-PIRFENIDONE ne doit pas être administré chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou d'une maladie hépatique terminale (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Immunitaire

Œdème de Quincke

Des cas d'œdème de Quincke (parfois graves), se manifestant notamment par une enflure du visage, des lèvres ou de la gorge pouvant être accompagnée d'une difficulté à respirer ou d'une respiration sifflante, ont été signalés en association avec la pirfénidone depuis la commercialisation du produit. Par conséquent, les patients qui présentent des signes ou des symptômes d'œdème de Quincke à la suite de l'administration de M-PIRFENIDONE doivent immédiatement cesser le traitement. Les patients qui présentent un œdème de Quincke doivent être pris en charge selon la norme de soins. M-PIRFENIDONE ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'œdème de Quincke associé à la prise de M-PIRFENIDONE (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Surveillance et tests de laboratoire

Le médecin doit évaluer la fonction hépatique (ALT, AST et bilirubine) avant d'instaurer le traitement par M-PIRFENIDONE ensuite, tous les mois pendant les 6 premiers mois puis tous les 3 mois par la suite. En outre, des tests de la fonction hépatique doivent être réalisés rapidement chez les patients qui signalent des symptômes évoquant une atteinte hépatique, notamment la fatigue, l'anorexie, une gêne abdominale haute côté droit, des urines foncées ou un ictère. En cas d'augmentation des taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine, ou en présence de

signes cliniques ou de symptômes d'atteinte hépatique, la dose de M-PIRFENIDONE pourrait devoir être réduite ou le traitement cessé (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Recommandations en cas d'augmentation des taux d'ALT, d'AST et de bilirubine](#)).

Si un patient présente une augmentation des taux d'ALT ou d'AST accompagnée de signes ou de symptômes cliniques d'une lésion hépatique ou accompagnée d'une hyperbilirubinémie, le traitement par M-PIRFENIDONE doit être cessé immédiatement. Le patient doit être surveillé de près jusqu'au rétablissement des taux d'ALT, d'AST et de bilirubine, et à la disparition des symptômes. Il est alors impératif de NE PAS réinstaurer le traitement par M-PIRFENIDONE chez le patient.

Si un patient présente une augmentation des taux d'ALT ou d'AST ≥ 5 fois la LSN, quel que soit le taux de bilirubine sérique, le traitement par M-PIRFENIDONE doit être interrompu immédiatement et le patient doit faire l'objet d'une surveillance étroite jusqu'au rétablissement des taux d'ALT et d'AST. Il est alors impératif de NE PAS réinstaurer le traitement par M-PIRFENIDONE chez le patient.

Neurologique

Étourdissements

Des cas d'étourdissements ont été signalés chez les patients traités par la pirfénidone. Par conséquent, les patients doivent savoir comment ils réagissent au traitement par M-PIRFENIDONE avant de prendre part à des activités exigeant de la vigilance ou de la coordination (p. ex., conduire un véhicule ou utiliser des machines). Il faut rappeler aux patients présentant une intolérance au traitement en raison d'étourdissements de prendre M-PIRFENIDONE avec de la nourriture afin d'atténuer les étourdissements. Il peut être justifié de réduire la dose ou de cesser le traitement par M-PIRFENIDONE si les étourdissements ne se résorbent pas ou s'ils s'intensifient.

Rénal

M-PIRFENIDONE ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance rénale grave ou une insuffisance rénale terminale nécessitant la dialyse (ClCr < 30 mL/min, estimée au moyen de la formule de Cockcroft-Gault) [voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)]. M-PIRFENIDONE doit être administré avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (ClCr de 51 à 80 mL/min) ou modérée (ClCr de 30 à 50 mL/min) [voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Insuffisance rénale](#)].

Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Fertilité**

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé lors d'études précliniques (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

Peau

Réaction de photosensibilité et éruption cutanée

Des réactions de photosensibilité et des éruptions cutanées ont été signalées chez des patients traités par la pirfénidone. Il faut conseiller aux patients traités par M-PIRFENIDONE d'éviter de s'exposer ou de s'exposer le moins possible à la lumière directe ou indirecte du soleil, y compris à travers une fenêtre ou sous une lampe solaire, et d'éviter la prise de produits médicamenteux reconnus pour causer une photosensibilité. Il faut indiquer aux patients d'utiliser quotidiennement un écran solaire efficace (FPS d'au moins 50 protégeant contre les rayons UVA et UVB) et de porter des vêtements qui protègent du soleil, comme un chapeau à large rebord ou des manches longues. On doit aviser les patients de signaler immédiatement à leur médecin tout symptôme d'une réaction de photosensibilité ou d'éruption cutanée. Les réactions de photosensibilité graves sont rares. Une diminution de la dose ou une interruption temporaire du traitement pourrait s'avérer nécessaire en cas de réaction de photosensibilité ou d'éruption cutanée. Le traitement par M-PIRFENIDONE peut être repris pour autant que la dose soit augmentée jusqu'à la dose tolérée par le patient suivant le schéma posologique de la période d'augmentation de la dose (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 en post-commercialisation avec l'utilisation de pirfénidone. Si les patients présentent des signes ou symptômes de réactions indésirables cutanées graves, il faut interrompre immédiatement le traitement par M-PIRFENIDONE. 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 M-PIRFENIDONE mais plutôt y mettre fin définitivement.

Perte de poids

Des cas de diminution de l'appétit et de perte de poids ont été signalés chez les patients traités par la pirfénidone. Le médecin doit surveiller le poids du patient et, lorsque cela est approprié, inviter le patient à augmenter son apport calorique si la perte de poids est jugée importante sur le plan clinique.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'utilisation de la pirfénidone n'a pas fait l'objet d'études chez les femmes enceintes. Chez les animaux, le transfert placentaire de la pirfénidone ou de ses métabolites au fœtus se produit, de sorte qu'un risque d'accumulation de la pirfénidone ou de ses métabolites dans le liquide amniotique soit possible.

Chez le rat, l'administration de fortes doses (≥ 1000 mg/kg/jour) a provoqué une prolongation de la gestation et une diminution de la viabilité fœtale.

Il convient donc d'éviter le traitement par M-PIRFENIDONE durant la grossesse.

7.1.2 Allaitement

On ignore si la pirfénidone ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel chez l'humain. Les données pharmacocinétiques dont on dispose chez les animaux indiquent que la pirfénidone ou ses métabolites sont excrétés rapidement dans le lait maternel, de sorte qu'un risque d'accumulation de la pirfénidone ou de ses métabolites dans le lait maternel soit possible (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)). On ne peut pas exclure un risque pour l'enfant allaité.

Une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement et à l'arrêt du traitement par M-PIRFENIDONE en prenant en considération les bienfaits de l'allaitement de l'enfant par rapport aux bienfaits du traitement par M-PIRFENIDONE pour la mère.

7.1.3 Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la pirfénidone n'ont pas été démontrées en pédiatrie.

7.1.4 Personnes âgées

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et 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 parmi lesquels plus de 170 sujets ont été exposés à la pirfénidone sur une période de plus de 5 ans lors d'études cliniques.

Les effets indésirables les plus fréquents ($\geq 10\%$) étaient les suivants : nausées, éruption cutanée, douleur abdominale, infection des voies respiratoires supérieures, diarrhée, fatigue, céphalée, dyspepsie, étourdissements, vomissements, diminution de l'appétit, reflux gastro-œsophagien, sinusite, insomnie, poids diminué et arthralgie.

À la dose recommandée de 2403 mg/jour, 14,6 % des patients recevant la pirfénidone en capsules ont abandonné définitivement le traitement en raison d'effets indésirables, comparativement à 9,6 % des patients sous placebo. Aussi, 42,7 % des patients recevant la pirfénidone en capsules ont réduit leur dose ou interrompu leur traitement en raison d'effets indésirables, comparativement à 16,2 % des patients sous placebo. Les effets indésirables menant le plus fréquemment ($> 1\%$) à l'abandon du traitement étaient l'éruption cutanée et les nausées. Les effets indésirables menant le plus fréquemment ($> 3\%$) à une réduction de la dose ou à l'interruption du traitement étaient l'éruption cutanée, les nausées, la diarrhée et les réactions de photosensibilité.

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique,

et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

L'emploi de la pirfénidone en capsules a été étudié dans le cadre de trois essais à double insu, avec randomisation et contrôlés par placebo (PIPF-004 et PIPF-006 et PIPF-016) lors desquels un total de 623 patients ont reçu la pirfénidone en capsules à raison de 2403 mg/jour et 624 patients, un placebo. Les sujets étaient âgés de 40 à 80 ans (âge moyen de 67 ans). La majorité des patients étaient des hommes (74 %) et de race blanche (95 %). La durée moyenne de l'exposition à la pirfénidone était de 62 semaines (intervalle : de 2 à 118 semaines) lors des trois études. Les patients de ces études pouvaient prendre part à une étude de prolongation ouverte (étude PIPF-012) visant à évaluer l'innocuité à long terme des capsules de pirfénidone.

Le tableau 2 ci-dessous énumère les effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 3 % des patients sous pirfénidone en capsules à une fréquence plus grande que chez les patients sous placebo lors des études PIPF-004, PIPF-006 et PIPF-016.

Tableau 2 Effets indésirables survenus en cours de traitement chez ≥ 3 % des patients sous pirfénidone en capsules à une fréquence plus grande que chez les patients sous placebo dans les études PIPF-004, PIPF-006 et PIPF-016

Effets indésirables	Nombre de patients, n (%)	
	Sous-ensembles de patients répartis aléatoirement mis à jour	
	Pirfénidone (N = 623)	Placebo (N = 624)
Affections gastro-intestinales		
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	69 (11,1)	44 (7,1)
Bouche sèche	19 (3,0)	17 (2,7)
Troubles généraux et anomalies au site 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)
Lésions, intoxications et complications d'interventions		
Brûlure solaire	23 (3,7)	11 (1,8)
Investigations		
Poids diminué	63 (10,1)	34 (5,4)

Effets indésirables	Nombre de patients, n (%)	
	Sous-ensembles de patients répartis aléatoirement mis à jour	
	Pirfénidone (N = 623)	Placebo (N = 624)
Augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase	24 (3,9)	11 (1,8)
Augmentation du taux d'alanine aminotransférase	20 (3,2)	9 (1,4)
Troubles du métabolisme et de la nutrition		
Diminution de l'appétit	129 (20,7)	50 (8,0)
Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif		
Arthralgie	62 (10,0)	44 (7,1)
Douleur musculosquelettique	24 (3,9)	22 (3,5)
Douleur musculosquelettique du thorax	19 (3,0)	7 (1,1)
Affections du système nerveux		
Céphalée	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)
Affections psychiatriques		
Insomnie	65 (10,4)	41 (6,6)
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales		
Douleur pharyngolaryngée	38 (6,1)	36 (5,8)
Épistaxis	22 (3,5)	21 (3,4)
Congestion de l'appareil respiratoire	21 (3,4)	12 (1,9)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Rash	189 (30,3)	64 (10,3)
Réaction de photosensibilité	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)
Affections vasculaires		
Bouffées de chaleur	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 de l'estomac.

Facteurs démographiques

Dans le groupe sous pirfénidone, le sexe (homme vs femme), l'âge (< 65 ans vs ≥ 65 ans) ou la gravité 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 aucun effet sur les effets indésirables. L'origine ethnique (blanche vs autre) n'a également pas eu d'effet; cependant, il n'y avait que 65 patients d'autres origines ethniques dans les trois études de phase III, dont les sujets étaient majoritairement en provenance de l'Amérique du Nord.

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

L'étude PIPF-004 comprenait un groupe recevant une dose quotidienne plus faible de pirfénidone (1197 mg) que la dose approuvée de 2403 mg. La fréquence de survenue des effets indésirables dans le groupe recevant une dose plus faible de pirfénidone se situait entre celles observées dans les groupes recevant 2403 mg de pirfénidone par jour et celui recevant le placebo en ce qui concerne les effets indésirables fréquents, notamment les nausées, la dyspepsie, la douleur abdominale, la diminution de l'appétit, la céphalée, la réaction de photosensibilité et l'éruption cutanée.

Effets indésirables observés au cours de l'étude SP3

L'analyse de l'innocuité a été réalisée dans le cadre d'une étude de phase III randomisée et à double insu (SP3) menée au Japon comprenant 109 patients traités avec 1800 mg/jour de pirfénidone par-jour. Cette dose était comparable à la dose de 2403 mg/jour administrée dans les études PIPF-004 et PIPF-006, si l'on tient compte du poids corporel plus élevé des patients des études PIPF-004 et PIPF-006, qui provenaient majoritairement de l'Amérique du Nord. Dans l'étude SP3, 107 patients ont reçu le placebo et 55, la pirfénidone à 1200 mg/jour pendant environ 52 semaines. Le profil d'effets indésirables associés à la pirfénidone observé dans l'étude SP3 était généralement comparable à celui observé dans les études PIPF-004 et PIPF-006 (patients majoritairement nord-américains), à l'exception d'une fréquence accrue de réactions de photosensibilité (51,4 %) et d'une fréquence moindre d'éruptions cutanées (9,2 %) chez les patients de l'étude japonaise qui recevaient 1800 mg/jour de pirfénidone par jour. Cependant, aucun cas de réaction de photosensibilité ou d'éruption cutanée n'était grave ou potentiellement mortel. L'incidence des réactions indésirables graves s'élevait à 9,2 % dans le groupe qui recevait 1 800 mg/jour de pirfénidone et à 5,6 % dans le groupe placebo.

Effets indésirables observés dans les études à long terme

L'étude PIPF-012 était une étude de prolongation ouverte non contrôlée visant à évaluer l'innocuité à long terme du médicament, laquelle permettait aux patients ayant participé aux études PIPF-004 et PIPF-006 de poursuivre leur traitement par la pirfénidone à raison de 2403 mg/jour ou de passer du placebo à la pirfénidone à raison de 2403 mg/jour. Au total, 603 patients se sont inscrits à l'étude PIPF-012. Dans le cadre de l'étude PIPF-012, la durée moyenne du traitement par la pirfénidone à raison de 2403 mg/jour était de 27,5 semaines. Le profil d'effets indésirables obtenu lors d'une analyse préliminaire était comparable à celui observé dans les études de phase III et les études passées. Aucune nouvelle préoccupation ou tendance en matière d'innocuité n'a été observée.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologiques, chimie clinique et autres données quantitatives

Données d'étude clinique

Dans les études PIPF-004 et PIPF-006, les paramètres hématologiques et urinaires étaient comparables entre les patients sous pirfénidone et sous placebo. Les paramètres sérologiques étaient également comparables entre les groupes, à l'exception des taux de gamma-glutamyl-transférase (GGT) et de créatinine. À 72 semaines, on a observé une augmentation moyenne de

7,6 U/L du taux de GGT, par rapport aux valeurs initiales, dans le groupe pirféridone alors qu'aucun changement n'a été observé dans le groupe placebo. Toujours à 72 semaines, on a observé une diminution moyenne de 5,6 µmol/L du taux de créatinine sérique, par rapport aux valeurs initiales, dans le groupe pirféridone, comparativement à une diminution moyenne de 1,1 µmol/L dans le groupe placebo. Dans les études, tous sujets confondus, peu de patients ont présenté des passages du grade 0, 1 ou 2 au grade 3 ou 4. On a observé une disparité entre les groupes pirféridone et placebo en ce qui concerne les variations relatives à l'hyponatrémie, l'hypophosphatémie et la lymphopénie, qui survenaient plus fréquemment dans le groupe sous pirféridone.

D'après les données regroupées des études PIPF-004, PIPF-006 et PIPF-016, les anomalies marquées aux analyses biomédicales sont survenues peu fréquemment ($\leq 1\%$ par groupe de traitement) et à une fréquence qui n'était pas plus élevée dans le groupe sous pirféridone que dans le groupe sous placebo, à l'exception des résultats des épreuves hépatiques, de la numération lymphocytaire et de l'hyponatrémie. Les patients traités avec 2403 mg de pirféridone par jour présentaient, à une fréquence accrue, une augmentation des taux d'ALT ou d'AST ≥ 3 fois la LSN en comparaison aux patients recevant le placebo (3,7 % vs 0,8 %, respectivement). Des augmentations ≥ 10 fois la LSN des taux d'ALT ou d'AST sont survenues à une fréquence de 0,3 % et de 0,2 %, respectivement, chez les patients recevant la pirféridone à 2403 mg/jour et chez ceux recevant le placebo. On a observé un passage du grade 0 au grade 3 en ce qui concerne la réduction de la numération lymphocytaire chez 6 patients recevant la pirféridone (1,0 %) et chez 1 patient recevant le placebo (0,2 %). Un patient recevant la pirféridone (0,2 %) a présenté une numération lymphocytaire de grade 4 à la semaine 4 suivant le début de l'étude, qui s'est résorbée à la semaine 6, et à nouveau de grade 2 aux semaines 12, 24 et 36, qui se sont résorbées par la suite. Les anomalies lymphocytaires n'étaient pas associées aux effets indésirables. Des cas d'hyponatrémie de grade 0 à 3 ont été signalés chez 9 patients recevant la pirféridone (1,5 %) et chez 1 patient recevant le placebo (0,2 %).

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Comme les effets indésirables observés après la commercialisation sont rapportés spontanément par une population indéterminée, il n'est généralement pas possible d'estimer leur fréquence de manière fiable ou d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Depuis la commercialisation du produit au Japon, bon nombre d'effets indésirables signalés après l'homologation de la pirféridone concordent avec ceux observés dans les études cliniques portant sur la pirféridone. Ces effets indésirables comprennent : gêne abdominale, constipation, diarrhée, dyspepsie, nausées, vomissements, augmentation du taux d'ALT, augmentation du taux d'AST, diminution de l'appétit, étourdissements, dysgueusie, somnolence, réaction de photosensibilité, prurit et éruption cutanée.

Les effets indésirables graves et imprévus comprennent, sans toutefois s'y limiter :

Affections hématologiques et du système lymphatique : agranulocytose, neutropénie fébrile, anémie

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

Affections gastro-intestinales : ulcère gastrique hémorragique, gastrite, iléus

Troubles du métabolisme et de la nutrition : déshydratation, hyperkaliémie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration : pyrexie

Affections hépatobiliaires : augmentation du taux de bilirubine en association avec une augmentation des taux d'ALT et d'AST, fonction hépatique anormale, trouble du foie, lésion hépatique induite par un médicament (rare) importante sur le plan clinique, y compris des cas isolés ayant entraîné la mort

Système immunitaire : œdème de Quincke

Infections et infestations : aspergillose bronchopulmonaire, pneumonie, pneumonie bactérienne, infection des voies urinaires

Investigations : augmentation du taux de protéine C-réactive, augmentation du taux des enzymes hépatiques, diminution de la numération plaquettaire, augmentation du taux d'urée sanguine, insuffisance rénale

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales : trouble pulmonaire, pneumopathie inflammatoire, 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 du CYP1A2 et d'autres isoenzymes du CYP

Fluvoxamine

M-PIRFENIDONE est contre-indiqué chez les patients qui reçoivent de la fluvoxamine (un inhibiteur puissant du CYP1A2 qui exerce également des effets inhibiteurs sur les isoenzymes CYP2C9, 2C19 et 2D6) en concomitance. Il faut mettre fin au traitement par la fluvoxamine avant d'amorcer le traitement par M-PIRFENIDONE et éviter la fluvoxamine durant le traitement par M-PIRFENIDONE en raison de la possibilité d'une clairance réduite de la pirfénidone (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Ciprofloxacine

L'administration concomitante de pirfénidone et de 750 mg de ciprofloxacine (un inhibiteur modéré et sélectif du CYP1A2) a augmenté de 81 % l'exposition à la pirfénidone. Si le traitement par la ciprofloxacine à raison de 750 mg deux fois par jour (dose quotidienne totale de 1500 mg) est inévitable, il faut réduire la dose de M-PIRFENIDONE à 1602 mg/jour (une dose de 534 mg, trois fois par jour). L'utilisation de M-PIRFENIDONE commande la

prudence lorsque la ciprofloxacine est administrée à une dose quotidienne totale allant de 250 à 1000 mg (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Inhibiteurs puissants et sélectifs du CYP1A2

Des extrapolations *in vitro-in vivo* indiquent que les inhibiteurs puissants et sélectifs du CYP1A2 ont le potentiel de multiplier l'exposition à la pirfénidone par un facteur d'environ 2 à 4 fois. Si l'administration concomitante de M-PIRFENIDONE et d'un inhibiteur puissant et sélectif du CYP1A2 ne peut être évitée, la dose quotidienne de M-PIRFENIDONE doit être réduite à 801 mg (267 mg, trois fois par jour). Il convient de surveiller étroitement les patients afin de déceler la survenue d'effets indésirables associés à M-PIRFENIDONE.

Au besoin, le traitement par M-PIRFENIDONE peut être cessé (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Autres inhibiteurs du CYP1A2

Il faut éviter l'administration d'agents ou d'associations d'agents connus pour inhiber modérément ou fortement le CYP1A2 et une ou plusieurs autres isoenzymes du CYP qui interviennent dans le métabolisme de la pirfénidone (c'est-à-dire le CYP2C9, le 2C19, le 2D6 et le 2E1) pendant le traitement par M-PIRFENIDONE. L'utilisation de M-PIRFENIDONE commande la prudence chez les patients traités par des inhibiteurs modérés du CYP1A2 qui n'inhibent pas d'autres isoenzymes du CYP.

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La pirfénidone est essentiellement métabolisée par le CYP1A2 et, dans une moindre mesure, par les autres isoenzymes du CYP, dont le CYP2C9, le 2C19, le 2D6 et le 2E1.

Les patients doivent cesser la prise d'inhibiteurs puissants du CYP1A2 et éviter de les utiliser en raison de la possibilité d'une clairance réduite de la pirfénidone (voir le tableau 3).

Les patients doivent cesser la prise d'inducteurs puissants du CYP1A2 et éviter de les utiliser afin d'éviter une exposition réduite à la pirfénidone (voir le tableau 3).

9.3 Interactions médicament-comportement

Tabagisme et inducteurs du CYP1A2 : Le tabagisme induit la synthèse d'enzymes hépatiques, notamment le CYP1A2, et peut donc augmenter la clairance de M-PIRFENIDONE entraînant ainsi une diminution de l'exposition. Le patient doit cesser de fumer avant d'amorcer son traitement par M-PIRFENIDONE et ne pas fumer pendant le 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. Il convient donc d'éviter de fumer la cigarette pendant le traitement par M-PIRFENIDONE afin d'éviter de réduire l'exposition à la pirfénidone.

9.4 Interactions médicament-médicament

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

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des rapports de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur des interactions potentielles en raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (p. ex. ceux qui ont été identifiés comme contre-indiqués).

Tableau 3 Interactions médicament-médicament établies ou potentielles

	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs du CYP1A2			
<u>CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6</u> : fluvoxamine	EC	↑ 4 × l'ASC _{0-∞} ; ↑ 2 × la C _{max} Exposition accrue (et clairance réduite)	Le traitement concomitant est contre-indiqué (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
<u>CYP1A2</u> : ciprofloxacine	EC	↑ 81 % de l'ASC _{0-∞} ; ↑ 23 % de la C _{max} Exposition accrue (et clairance réduite)	La prudence est de mise lors de l'administration d'un 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 clairance réduite)	La prudence est de mise lors de l'administration d'un traitement concomitant.
Inhibiteurs des autres isoenzymes du CYP lorsqu'administrés avec des inhibiteurs du CYP1A2			
<u>CYP2C9</u> : amiodarone miconazole	T	↑ ASC _{0-∞} , ↑ C _{max} Risque d'exposition accrue (et clairance réduite)	L'administration concomitante de ces agents avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP1A2 (énumérés ci-dessus) doit être interrompue et évitée.

	Source de preuve	Effet	Commentaire clinique
<u>CYP2C19</u> : fluconazole ésoméprazole moclobémide oméprazole voriconazole	T	↑ ASC _{0-∞} , ↑ C _{max} Risque d'exposition accrue (et clairance réduite)	L'administration concomitante de ces agents avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP1A2 (énumérés ci-dessus) doit être interrompue et évitée.
<u>CYP2D6</u> : bupropion fluoxétine paroxétine quinidine cinacalcet duloxétine terbinafine	T	↑ ASC _{0-∞} , ↑ C _{max} Risque d'exposition accrue (et clairance réduite)	L'administration concomitante de ces agents avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP1A2 (énumérés ci-dessus) doit être interrompue et évitée.
Inducteurs des CYP			
<u>CYP1A2</u> : phénytoïne	T	↓ ASC _{0-∞} , ↓ C _{max} Risque de réduction de l'exposition	Le traitement en concomitance doit être interrompu et évité.
<u>CYP2C9</u> : carbamazépine rifampicine	T	↓ ASC _{0-∞} , ↓ C _{max} Risque de réduction de l'exposition	Le traitement en concomitance doit être interrompu et évité.
<u>CYP2C9, 2C19</u> : rifampicine	T	↓ ASC _{0-∞} , ↓ C _{max} Risque de réduction de l'exposition	Le traitement en concomitance doit être interrompu et évité.
Légende : EC : essai clinique; T : théorique			

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration de capsules de pirfénidone avec de la nourriture se traduisait par une réduction considérable de la C_{max} (d'environ 50 %) et par une réduction plus faible de l'ASC, comparativement à l'administration du produit à jeun. À la suite de l'administration d'une dose unique de 801 mg par voie orale chez des volontaires âgés en santé (âgés de 50 à 66 ans) avec de la nourriture, l'absorption de la pirfénidone a été plus lente que chez les patients à jeun, tandis que l'ASC chez les patients avec de la nourriture était d'environ 80 à 85 % de celle observée lors de l'administration à jeun. Les nausées et les étourdissements survenaient moins

fréquemment chez les personnes qui prenaient le produit avec de la nourriture, comparativement aux personnes qui le prenaient à jeun.

Par conséquent, M-PIRFENIDONE doit être administré avec de la nourriture afin de réduire les risques de nausées et d'étourdissements (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#)).

Une étude de biodisponibilité comparative a été réalisée afin de comparer la nouvelle préparation sous forme de comprimé à la préparation originale sous forme de capsule. L'effet de la nourriture sur l'exposition à la pirfénidone entre les deux préparations était comparable (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

En raison de l'association entre la consommation de jus de pamplemousse et l'inhibition du CYP1A2, il faut éviter d'en consommer pendant le traitement par M-PIRFENIDONE afin d'éviter de réduire l'exposition à M-PIRFENIDONE.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

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

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

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

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mode d'action de la pirfénidone n'a pas encore été élucidé. Toutefois, les données actuelles donnent à penser que la pirfénidone exerce des propriétés antifibrosante et anti-inflammatoire sur une variété de systèmes *in vitro* et sur des modèles animaux de fibrose pulmonaire (p. ex., la fibrose causée par la bléomycine et par les transplantations).

La FPI est une maladie pulmonaire chronique fibrosante de nature inflammatoire liée à la synthèse et au relâchement de cytokines pro-inflammatoires, dont 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 associées à la fibrose ainsi que l'augmentation de la biosynthèse et de l'accumulation de composants de la matrice extracellulaire en réponse aux cytokines jouant le rôle de facteurs de croissance, comme le facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) et le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF). La pirfénidone s'est révélée être capable de réduire l'accumulation de cellules inflammatoires en réponse à divers stimuli.

10.2 Pharmacodynamie

Dans le cadre d'une étude de phase III avec randomisation, menée à double insu et contrôlée par placebo (étude PIPF-004), on a observé une relation dose-réponse en faveur de la dose de 2403 mg/jour comparativement à la dose de 1197 mg/jour. L'évaluation des paramètres pharmacodynamiques et pharmacocinétiques de la pirfénidone dans un sous-ensemble de

patients de cette étude a fait ressortir un faible lien positif entre l'exposition plasmatique à la pirfénidone et le critère d'évaluation principal de variation de la CVF.

Une étude avec randomisation, à double insu, contrôlée par placebo et comparateur actif et à groupes parallèles a été réalisée afin de déterminer les effets de deux doses de pirfénidone en capsules (2403 mg/jour et 4005 mg/jour) sur l'intervalle QT chez des volontaires en santé (40 volontaires par groupe de traitement). Des évaluations par ECG ont été réalisées au début de l'étude et au jour 10 du traitement. Aucune des deux doses évaluées ne laissait présager un effet relié au traitement sur l'intervalle QTc. Des augmentations significatives sur le plan statistique de la fréquence cardiaque ont été observées dans le groupe recevant 2403 mg de pirfénidone par jour et dans le groupe recevant 4005 mg de pirfénidone par jour, avec une augmentation maximale de 3,8 bpm (IC à 90 % : 1,7 à 5,9) et de 4,9 bpm (IC à 90 % : 2,5 à 7,4), respectivement.

10.3 Pharmacocinétique

Tableau 4 Moyenne arithmétique (intervalle) 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 (étude PIPF-004)	57	14,7 (6,48 à 33,6)	180 (85,6 à 544)	non mesuré

a L'estimation de l'ASC_{0-24 h} est fondée sur l'administration de trois doses de 801 mg 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 avec de la nourriture se traduisait par une réduction considérable de la C_{max} (d'environ 50 %) et par une réduction plus faible de l'ASC, comparativement à l'administration du produit à jeun. À la suite de l'administration d'une dose unique de 801 mg par voie orale chez des volontaires âgés en santé (âgés de 50 à 66 ans) avec de la nourriture l'absorption de la pirfénidone a été plus lente que chez les patients à jeun, tandis que l'ASC était d'environ 80 à 85 % de celle observée lors de l'administration à jeun.

Une étude de biodisponibilité comparative a été réalisée afin de comparer la nouvelle préparation sous forme de comprimé à la préparation originale sous forme de capsule. La bioéquivalence entre un comprimé de 801 mg et trois capsules de 267 mg a été établie tant chez des sujets à jeun que chez des sujets ayant pris le produit avec de la nourriture. L'effet de la nourriture sur l'exposition à la pirfénidone entre les deux préparations était comparable (voir [14 ÉTUDES CLINIQUES](#)).

Dans des conditions contrôlées (études PIPF-005 et GP29830), on a observé que des effets indésirables (notamment les nausées et les étourdissements) survenaient à une fréquence moindre chez des sujets ayant mangé, comparativement aux sujets à jeun, à la suite de l'administration d'une dose unique par voie orale de 801 mg de pirfénidone sous la forme de soit 3 capsules à 267 mg soit 1 comprimé à 801 mg chez des adultes volontaires en santé. Par conséquent, M-PIRFENIDONE doit être administré avec de la nourriture afin de réduire les

risques de nausées et d'étourdissements (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#)).

Distribution :

La pifrénidone se fixe sur les protéines du plasma chez l'humain, principalement à l'albumine. Le taux de liaison protéique moyen global varie entre 50 et 58 % aux concentrations observées dans les études cliniques (1 à 100 µg/mL). Le volume apparent de distribution moyen de la pifrénidone à l'état d'équilibre à la suite de l'administration d'une dose par voie orale est d'environ 70 L, ce qui témoigne d'une distribution tissulaire modérée.

Métabolisme :

La pifrénidone est essentiellement métabolisée par le CYP1A2 (environ 70 à 80 %) et, dans une moindre mesure, par les autres isoenzymes du CYP, dont le CYP2C9, le 2C19, le 2D6 et le 2E1. À ce jour, aucune étude *in vitro* et *in vivo* n'a décelé d'activité du principal métabolite, la 5-carboxy-pifrénidone.

La clairance de la pifrénidone administrée par voie orale semble modérément saturable. Dans le cadre d'une étude de détermination de la dose évaluant des doses multiples menée chez des personnes âgées en santé, les doses administrées variaient de 267 à 1335 mg, trois fois par jour; la clairance moyenne de la pifrénidone a diminué d'environ 25 % pour les doses supérieures à 801 mg administrées trois fois par jour. La clairance concentration-dépendante de la pifrénidone pas semblé se traduire par un manque de proportionnalité de la dose dans l'étude de phase III et n'est pas susceptible d'être pertinente sur le plan clinique.

La pifrénidone est biotransformée en 5-hydroxyméthyl-pifrénidone et en 5-carboxy-pifrénidone par les microsomes hépatiques humains en présence de NADPH. Les résultats obtenus dans le cadre d'essais portant sur des enzymes recombinants humains du CYP indiquent que de nombreux enzymes du CYP interviennent dans le métabolisme de la pifrénidone, dont le CYP1A2, le 2C9, le 2C19, le 2D6 et le 2E1. Toutefois, les résultats tirés d'essais sur l'inhibition d'anticorps et de l'analyse de corrélation semblent indiquer que le CYP1A2 est le principal enzyme du CYP assurant la biotransformation de la pifrénidone en 5-hydroxyméthyl-pifrénidone et en 5-carboxy-pifrénidone dans les microsomes hépatiques humains. L'analyse des résultats indique que le CYP1A2 est l'isoenzyme du CYP participant le plus au métabolisme de la pifrénidone. Toutefois, des résultats tirés d'essais portant sur des enzymes recombinants humains du CYP et d'analyses de corrélation indiquent que d'autres enzymes du CYP interviennent également dans le métabolisme global de la pifrénidone.

On a constaté que la pifrénidone n'inhibe pas de façon considérable les enzymes du CYP et la monoamine-oxydase (MAO). Cependant, dans une circonstance particulière observée lors d'un essai portant sur des microsomes hépatiques humains, la pifrénidone, à une concentration de 1000 µM, a entraîné une inhibition directe des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6 et CYP2E1 dans des proportions d'environ 34 %, 27 %, 21 % et 27 %, respectivement. En outre, les enzymes du CYP ne sont pas affectées par la 5-carboxy-pifrénidone et ne sont que légèrement affectées par la pifrénidone (à une concentration de 250 µM).

Élimination :

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

Populations et états pathologiques particuliers

Des analyses pharmacocinétiques de population ont été réalisées à l'aide de données tirées de quatre études menées chez des sujets sains ou chez des patients atteints d'insuffisance rénale et d'une étude menée chez des patients atteints de FPI. Les résultats indiquent que ni l'âge, ni le sexe, ni la taille corporelle n'ont un effet pertinent sur le plan clinique sur la pharmacocinétique de la pirféridone.

- **Enfants** : L'innocuité et l'efficacité de la pirféridone n'ont pas été démontrées en pédiatrie.
- **Personnes âgées** : L'effet indépendant de l'âge du patient sur la pharmacocinétique de la pirféridone est relativement petit (l'ASC théorique de la pirféridone était environ 23 % plus élevée chez des patients de 80 ans que chez des patients de 50 ans) et vraisemblablement peu significatif sur le plan clinique.
- **Sexe** : On n'a observé aucun effet pertinent sur le plan clinique du sexe sur la pharmacocinétique de la pirféridone. Chez les femmes, la C_{max} de la pirféridone était environ 10 % plus élevée que chez les hommes.
- **Origine ethnique** : On n'a observé aucun effet pertinent sur le plan clinique de l'origine ethnique sur la pharmacocinétique de la pirféridone. Comparativement aux sujets de race afro-américaine, l'ASC_{0-24 h} théorique de la pirféridone était inférieure de 21 % chez les sujets de race blanche. Toutefois, seul un petit nombre de patients de race autre que blanche ont été inclus dans les études cliniques contrôlées.
- **Masse corporelle** : On n'a observé aucun effet pertinent sur le plan clinique de la masse corporelle sur la pharmacocinétique de la pirféridone. Comparativement aux personnes de poids normal ou en surpoids, les sujets obèses ont montré une exposition accrue; toutefois, ils étaient plus âgés et avaient une fonction rénale plus faible.
- **Insuffisance hépatique** : On a comparé la pharmacocinétique de la pirféridone entre des sujets atteints d'insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et des sujets présentant une fonction hépatique normale. Les résultats indiquent une augmentation moyenne de 60 % de l'exposition à la pirféridone à la suite de l'administration d'une dose unique de 801 mg de pirféridone (3 capsules de 267 mg) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. La prudence est de mise lors de l'administration de pirféridone chez des patients atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée; les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler tout signe de toxicité, surtout s'ils prennent un inhibiteur connu des enzymes du CYP en concomitance

(particulièrement un inhibiteur du CYP1A2). M-PIRFENIDONE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave ou d'une maladie hépatique terminale (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

- **Insuffisance rénale** : On a observé aucune différence notable dans la pharmacocinétique de la pifrénidone entre les sujets atteints d'insuffisance rénale légère (ClCr de 51 à 80 mL/min, estimée au moyen de la formule de Cockcroft-Gault) à grave (ClCr < 30 mL/min) et ceux ayant une fonction rénale normale (ClCr > 80 mL/min). Cependant, le médicament mère est essentiellement métabolisé en 5-carboxy-pifrénidone, et la pharmacocinétique de ce métabolite est modifiée chez les sujets présentant une insuffisance rénale modérée ou grave. L'ASC_{0-∞} de la 5-carboxy-pifrénidone était significativement plus élevée dans les groupes de patients atteints d'insuffisance rénale modérée ($p = 0,009$) et grave ($p < 0,0001$) que dans le groupe de patients ayant une fonction rénale normale (100 [26,3] mg•h/L et 168 [67,4] mg•h/L, comparativement à 28,7 [4,99] mg•h/L, respectivement). Or, l'accumulation prévue du métabolite à l'état d'équilibre est minime, car sa demi-vie terminale est de seulement 1 à 2 heures chez ces sujets. La prudence est de mise lorsqu'un traitement par la pifrénidone est administré chez des patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée. M-PIRFENIDONE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (ClCr < 30 mL/min) ou d'insuffisance rénale terminale nécessitant la dialyse (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#) et [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).
- **Patients d'origine japonaise** : Lors de l'étude SP3, une étude de phase III menée chez des patients d'origine japonaise, on a comparé le traitement par la pifrénidone à 1800 mg/jour (en comprimés; une dose comparable à la dose de 2403 mg/jour dans les populations nord-américaine et européenne des études PIPF-004 et PIPF-006 compte tenu du poids corporel) avec un placebo (N = 110 et N = 109, respectivement). À la semaine 52, le traitement par la pifrénidone à 1800 mg/jour avait permis, sur le plan statistique, de réduire considérablement le déclin moyen de la capacité vitale (le critère d'évaluation principal) comparativement au 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 également observé une prolongation statistiquement significative de la survie sans progression comparativement au placebo (RR de 0,64 [0,43 à 0,96]; $p = 0,028$).

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRTAIEMENT

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

Traitement 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 mettre aux ordures ménagères. Utilisez les « systèmes de récupération », s'il en existe dans votre région.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

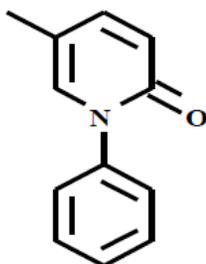
Il n'y a pas de particularités relatives à la manipulation de M-PIRFENIDONE.

PARTIE II : INFORMATIONS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	pirfénidone
Nom chimique :	5-méthyl-1-phényl-2-(1H)-pyridone
Formule moléculaire :	C ₁₂ H ₁₁ NO
Masse moléculaire :	185,2 g/mol
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques :

Description :	poudre cristalline blanche à jaune pâle
Solubilité :	peu soluble dans l'eau, entièrement soluble dans l'éthanol (96 %) et très légèrement soluble dans l'heptane
Point de fusion :	entre 108 °C et 111 °C
pKa :	0,2 ± 0,6

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Fibrose pulmonaire idiopathique

L'efficacité clinique de la pirfénidone à 267 mg en capsule a été évaluée dans le cadre de trois études multicentriques de phase III, avec randomisation, à double insu et contrôlées par placebo chez des patients atteints de FPI (études PIPF-004, PIPF-006 et PIPF-016).

Les études PIPF-004 et PIPF-006 ont comparé le traitement par la pirfénidone à 2403 mg/jour avec un placebo. Sur le plan de la conception des études, elles étaient toutes presque identiques, sauf l'étude PIPF-004, qui comprenait un groupe traité avec une dose intermédiaire (1197 mg/jour). Dans les deux études, le traitement était administré à raison de trois fois par jour pour une période minimale de 72 semaines. La dernière visite de suivi était réalisée de 3 à 4 semaines après la visite de fin de traitement. Pour les deux études, le principal critère d'évaluation était la variation du pourcentage de la capacité vitale forcée (CVF) théorique entre le début de l'étude et la semaine 72.

L'étude PIPF-016 a comparé le traitement par la pirfénidone à 2403 mg/jour avec un placebo. Le traitement était administré à raison de trois fois par jour pour une période de 52 semaines. Le principal critère d'évaluation de l'étude était la variation du pourcentage de la CVF théorique entre le début de l'étude et la semaine 52.

Tableau 5 Résumé des caractéristiques démographiques des patients dans les essais cliniques de phase III sur la FPI

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de patients (n) pirfénidone/ placebo	Âge moyen (tranche)		Sexe	
				Pirfénidone	Placebo	Pirfénidone	Placebo
PIPF-004	Étude de phase III avec randomisation, à double insu et contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la pirfénidone chez des patients atteints de FPI	2403 mg/jour (3 capsules de 267 mg, 3 fois/jour) de pirfénidone, comparé au placebo, par voie orale pendant 72 semaines	174/174	65,7 ans (45 à 80 ans)	66,3 ans (40 à 79 ans)	Femmes : 32,2 %	Femmes : 26,4 %
PIPF-006	Étude de phase III avec randomisation, à double insu et contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité et l'innocuité de la pirfénidone chez des patients atteints de FPI	2 403 mg/jour (3 capsules de 267 mg, 3 fois/jour) de pirfénidone, comparé au placebo, par voie orale pendant 72 semaines	171/173	66,8 ans (45 à 80 ans)	67,0 ans (42 à 80 ans)	Femmes : 28,1 %	Femmes : 28,3 %
PIPF-016	Étude de phase III avec randomisation, à double insu et contrôlée par placebo visant à évaluer l'efficacité et	2 403 mg/jour (3 capsules de 267 mg, 3 fois/jour) de pirfénidone, comparé au placebo, par voie orale pendant 52 semaines	278/277	68,4 ans (47 à 80 ans)	67,8 ans (41 à 80 ans)	Femmes : 20,1 %	Femmes : 23,1 %

l'innocuité de la pirfénidone chez des patients atteints de FPI							
---	--	--	--	--	--	--	--

Capacité vitale forcée

Dans le cadre de l'étude PIPF-004, le déclin de la fonction pulmonaire –mesuré par la variation du pourcentage de la CVF théorique à partir du début de l'étude jusqu'à la 72^e semaine de traitement – a été considérablement moins marqué chez les patients traités par la pirfénidone (N = 174), comparativement aux patients recevant le placebo (N = 174; $p = 0,001$; ANCOVA de rang). La différence absolue quant à la variation moyenne du pourcentage de la CVF théorique était de 4,4 % entre les groupes de traitement, ce qui représente une différence relative de 35,5 %. En comparaison au début de l'étude, le déclin du pourcentage de la CVF théorique était significativement moins marqué aux semaines 24 ($p = 0,014$), 36 ($p < 0,001$), 48 ($p < 0,001$) et 60 ($p < 0,001$) chez les patients traités par la pirfénidone. À la semaine 72, on a observé un déclin ≥ 10 % du pourcentage de la CVF théorique (seuil indicatif de la mortalité dans la FPI) par rapport aux valeurs initiales chez 20 % des patients sous pirfénidone, comparativement à 35 % des patients sous placebo (voir le tableau 6).

Dans l'étude PIPF-006, il n'y avait pas de différence significative sur le plan statistique entre le traitement par la pirfénidone (N = 171) et le placebo (N = 173) en ce qui concerne la diminution du déclin du pourcentage de la CVF théorique entre la semaine 72 et le début de l'étude ($p = 0,501$; ANCOVA de rang). Toutefois, le traitement par la pirfénidone a été associé à une diminution du déclin de la fonction pulmonaire, tel que mesuré par la différence du pourcentage de la CVF théorique entre le début de l'étude et les semaines 24 ($p < 0,001$), 36 ($p = 0,011$) et 48 ($p = 0,005$). À la semaine 72, on a observé un déclin ≥ 10 % de la CVF chez 23 % des patients sous pirfénidone et chez 27 % des patients sous placebo (voir le tableau 6).

L'analyse du critère d'évaluation principal dans la population regroupée indiquait également un effet du traitement par la pirfénidone sur le pourcentage de la CVF théorique à la semaine 72 ($p = 0,005$, selon une analyse de la covariance par rang). La différence absolue quant à la variation moyenne du pourcentage de la CVF théorique était de 2,5 % entre les deux groupes de traitement, ce qui représente une différence relative de 22,8 %. À la semaine 72, on a observé un déclin ≥ 10 % du pourcentage de la CVF théorique chez 21,4 % des patients sous pirfénidone, comparativement à 30,5 % des patients sous placebo, par rapport au début de l'étude (voir le 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 (%)					
	Étude PIPF-004		Étude PIPF-006		Analyse groupée	
	Pirfénidone à 2403 mg/jour (n = 174)	Placebo (n = 174)	Pirfénidone à 2403 mg/jour (n = 171)	Placebo (n = 173)	Pirfénidone à 2403 mg/jour (n = 347)	Placebo (n = 347)

Déclin de ≥ 10 %, décès ou greffe de poumons	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 %)

Dans l'étude PIPF-016, le déclin du pourcentage de la CVF théorique à la semaine 52 était significativement moins marqué, par rapport au début de l'étude, chez les patients sous pirfénidone (N = 278) que chez les patients sous placebo (N = 227; $p < 0,000001$, ANCOVA de rang). En comparaison avec le début de l'étude, le déclin du pourcentage de la CVF théorique était significativement moins marqué aux semaines 13 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) et 39 ($p = 0,00002$) chez les patients traités par la pirfénidone.

Survie sans progression (SSP)

Lors de l'analyse de la SSP dans le cadre de l'étude PIPF-004, une réduction significative du risque combiné de décès ou de progression de la maladie de 36 % a été observée chez les patients traités par la pirfénidone par rapport aux patients recevant le placebo (RR de 0,64 [0,44 à 0,95]; $p = 0,023$). La progression de la maladie a été définie comme un déclin ≥ 10 % du pourcentage de la CVF théorique ou un déclin ≥ 15 % de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) attendue.

La réduction du risque tenait principalement aux différences relatives à la progression de la maladie imputable au déclin du pourcentage de la CVF théorique. Dans l'étude PIPF-006, on a observé aucune différence quant à la SSP entre les deux groupes de traitement (RR de 0,84 [0,58 à 1,22]; $p = 0,355$). Dans le cadre de l'analyse regroupée, le traitement par la pirfénidone à 2403 mg/jour a entraîné une réduction de 26 % du risque de décès ou de progression de la maladie par rapport au placebo (RR de 0,74 [IC à 95 % : 0,57 à 0,96]; $p = 0,025$).

Lors de l'analyse de la SSP dans le cadre de l'étude PIPF-016, une réduction significative du risque combiné de décès ou de progression de la maladie de 43 % a été observée chez les patients traités par la pirfénidone par rapport aux patients recevant le placebo (RR de 0,57 [0,43 à 0,77]; $p = 0,0001$). La progression de la maladie a été définie comme étant le décès du patient, un déclin ≥ 10 % du pourcentage de la CVF théorique ou une diminution de la distance parcourue ≥ 50 mètres au test de marche de six minutes (TM6M).

Distance parcourue au test de marche de six minutes

Lors de l'étude PIPF-004, l'ANCOVA de rang prévue au protocole n'a révélé aucune différence entre les patients sous pirfénidone et ceux 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 la semaine 72, la différence quant à la diminution moyenne de la distance parcourue au TM6M entre les groupes de traitement était de 16,4 m, ce qui représente une différence relative de 21,3 %.

Lors de l'étude PIPF-006, la diminution de la distance parcourue au TM6M entre le début de l'étude et la semaine 72 était considérablement moins marquée chez les patients sous pirfénidone que chez les patients sous placebo de l'étude ($p < 0,001$, ANCOVA de rang) À la

semaine 72, la différence quant à la diminution moyenne de la distance parcourue au TM6M entre les groupes de traitement était de 31,8 m, ce qui représente une différence relative de 41,3 %.

Lors de l'étude PIPF-016, la diminution de la distance parcourue au TM6M entre le début de l'étude et la semaine 52 était considérablement moins marquée chez les patients sous pifrénidone que chez les patients sous placebo de l'étude ($p = 0,036$, ANCOVA de rang) À la semaine 72, la différence quant à la diminution moyenne de la distance parcourue au TM6M entre les groupes de traitement était de 26,7 m, ce qui représente une différence relative de 44,2 %.

Mortalité

Dans le cadre des études pivots, la survie globale était considérée comme un critère d'évaluation exploratoire de l'efficacité. Puisque la cause des décès n'a pas été déterminée officiellement, l'effet de la pifrénidone sur la mortalité toutes causes confondues n'est pas concluant.

Dans une analyse regroupée portant sur la survie réalisée dans le cadre des études PIPF-004 et PIPF-006, le groupe recevant 2403 mg de pifrénidone par jour et celui recevant le placebo présentaient, respectivement, des taux de mortalité de 7,8 % et de 9,8 % (RR de 0,77 [IC à 95 % : 0,47 à 1,28]).

Lors de l'étude PIPF-016, le taux de mortalité associé au groupe recevant 2403 mg de pifrénidone par jour était de 4,0 % alors que celui du groupe recevant le placebo était de 7,2 % (RR de 0,55 [IC à 95 % : 0,26 à 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, avec randomisation et à dose unique conçue pour établir la bioéquivalence entre les comprimés (1 comprimé de 801 mg) et les capsules (3 capsules de 267 mg) de pifrénidone administrés à jeun ou avec de la nourriture, chez 44 sujets masculins (64 %) et féminins (36 %) en santé âgés de 20 à 54 ans. Le tableau ci-dessous présente les résultats obtenus chez 43 sujets.

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

À jeun

PIRFÉNIDONE (1 comprimé à 801 mg; 3 capsules à 267 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Comprimé*	Capsule†	Rapport des moyennes géométriques des moindres carrés (%)	Intervalle de confiance à 90 %

PIRFÉNIDONE (1 comprimé à 801 mg; 3 capsules à 267 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
ASC _T (ng • h/mL)	49 200 52 200 (35,4)	49 500 52 300 (34,1)	99,63	96,66 à 102,69
ASC _I (ng • h/mL)	49 400 52 400 (35,9)	49 700 52 600 (34,5)	99,61	96,64 à 102,68
C _{max} (ng/mL)	12 600 13 400 (39,6)	12 500 13 000 (34,5)	101,26	94,41 à 108,60
T _{max} [§] (h)	1,00 (0,25 à 3,00)	0,75 (0,25 à 2,00)	–	–
T _½ ² (h)	2,77 (20,6)	2,77 (21,3)	–	–

* Produit évalué : comprimé de pifrénidone à 801 mg (Hoffman-La Roche Limited), n = 42

† Produit de référence : capsules de pifrénidone à 267 mg; fabricant : F. Hoffman-La Roche Limited, pays d'achat : États-Unis, n = 42

ASC_T : aire sous la courbe des concentrations plasmatiques en fonction du temps, du temps zéro 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 Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %)

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ Avec un repas (riche en matières grasses)

PIRFÉNIDONE (1 comprimé à 801 mg; 3 capsules à 267 mg) À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Comprimé*	Capsule [†]	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 à 106,69
ASC _I (ng • h/mL)	40 900 43 400 (36,5)	39 800 42 400 (37,3)	103,05	99,54 à 106,69
C _{max} (ng/mL)	7 640 7 910 (26,0)	6 560 6 760 (24,8)	116,61	108,26 à 125,60
T _{max} [§] (h)	2,05 (1,00 à 6,00)	3,00 (0,50 à 6,00)	–	–
T _½ ² (h)	2,74 (21,1)	2,75 (21,3)	–	–

* Produit évalué : comprimé de pifrénidone à 801 mg (Hoffman-La Roche Limited), n = 43

† Produit de référence : capsules de pifrénidone à 267 mg; fabricant : F. Hoffman-La Roche Limited, pays d'achat : États-Unis, n = 43

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

ASC_t : 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 Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (CV en %)

Les comprimés de M-PIRFENIDONE 267 mg et 801 mg ont satisfait aux critères d'une dérogation fondée sur le système de classification biopharmaceutique (BCS) par rapport aux dosages respectifs des comprimés d'ESBRIET® (Pirfénidone) (Hoffmann-La Roche Limited, Canada).

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

À l'exception de la phototoxicité, les données non cliniques n'ont révélé aucun risque particulier pour l'humain selon des études traditionnelles portant sur le profil d'innocuité pharmacologique, 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 la 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 mortelles comprenaient l'hypoactivité et une démarche anormale. Ces signes ont également été observés chez le chien en plus des vomissements, de la mydriase et des tremblements. Dans une étude sur les rats, on a observé une toxicité moindre de la pirfénidone lorsqu'elle était administrée avec de la nourriture. Chez le rat et le chien, la pirfénidone s'est révélée être plus toxique pour les femelles, l'exposition générale ayant été plus marquée chez les femelles que chez les mâles.

Tableau 7 Toxicité aiguë

Espèces	Voie d'administration	Dose maximale non létale (mg/kg)	Dose létale minimale (mg/kg)
Souris	Orale, par gavage	1000	2000
Rat	Orale, par gavage	500 (à jeun); 1000 (avec nourriture)	1000 (à jeun)
Chien	Orale, capsule	1000	Non déterminée

Toxicité chronique

Dans les études à doses répétées, on a observé une diminution du poids corporel chez les souris, les rats et les chiens chez qui la pirfénidone était administrée par voie orale. Chez toutes les espèces, on a observé une hausse du poids du foie associée à une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire et à une augmentation du taux d'isoenzymes du CYP. Chez les chiens, on a observé des vomissements, une démarche anormale, des tremblements, une faiblesse des membres, une rigidité et une hypoactivité de façon transitoire à des doses supérieures à 10 fois (C_{max}) la dose clinique. Les signes de toxicité observés dans ces études étaient réversibles après l'arrêt de l'administration de la pirfénidone.

Tableau 8 Toxicité chronique

Espèces	Voie d'administration	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Souris, B6C3F ₁	Orale, avec repas	13 semaines	0, 200, 600, 2000	<p>↓ du poids corporel à la dose la plus élevée. ↑ des indices érythrocytaires, du pourcentage de réticulocytes et de la numération plaquettaire chez les mâles.</p> <p>↓ du taux d'albumine (deux sexes), du rapport A/G (mâles), du taux de protéine totale (femelles) et du taux de cholestérol; ↑ du taux d'azote uréique sanguin (mâles). ↑ du poids du foie accompagnée d'une hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire et d'une hématopoïèse extramédullaire splénique proportionnelle à la dose chez les mâles à la dose de 2000 mg/kg/jour.</p> <p>DSENO : 600 mg/kg/jour</p>
Rat, F344	Orale, avec repas	13 semaines	0, 500, 1000, 1500	<p>↓ du poids corporel et de la prise de poids corporel, ↓ des taux d'érythrocytes (effet sur les érythrocytes), d'hémoglobine et des hématocrites et ↑ du VGM, du nombre de plaquettes et de réticulocytes dans les deux sexes. ↑ du taux de protéine totale, d'albumine, de glucose, d'azote uréique sanguin, de cholestérol, de calcium et de phosphore inorganique; ↓ du rapport A/G, du taux de triglycérides et des ions chlorure.</p> <p>↑ du poids du foie, des reines, des glandes surrénaliennes et des testicules. Hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire, régénérescence de l'épithélium tubulaire du rein (mâles seulement) et hypertrophie de la zone fasciculée de la glande surrénalienne (mâles seulement à la dose de 1500 mg/kg/jour).</p>

Espèces	Voie d'administration	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Rat, SD	Orale, par gavage	6 mois	0, 20, 100, 500, 1000	<p>Salivation, ↓ de l'activité et de la fréquence respiratoire aux doses de 500 et de 1000 mg/kg/jour pendant les 6 premières semaines de traitement. ↓ de la consommation de nourriture et du gain de poids corporel chez les mâles recevant de fortes doses.</p> <p>↓ de la numération des globules rouges, du taux d'hémoglobine et des hématocrites chez les femelles, et ↑ du VGM et de la TCMH chez les mâles, accompagnés d'une ↓ du temps de prothrombine chez les mâles et d'une ↑ du temps de thromboplastine partielle activée chez les femelles.</p> <p>↑ du rapport A/G, des taux de protéine totale, de créatinine kinase, d'amylase, de cholestérol, de calcium et de phosphore inorganique; ↓ des taux de créatinine, de triglycérides et d'ions chlorure.</p> <p>↑ du poids du foie (deux sexes) et hypertrophie centrolobulaire chez 2 mâles sur 12 à la dose de 1000 mg/kg/jour. ↑ des taux d'isoenzymes du CYP et de certaines isoenzymes aux doses de 500 et de 1000 mg/kg/jour.</p> <p>DSENO : 100 mg/kg/jour</p>
Rat, SD	Voie intraveineuse	4 semaines	0, 500, 1000, 1625	<p>Dix décès avant le 4^e jour de traitement (1 femelle à la dose de 1000 mg/kg/jour et 9 femelles à la dose de 1625 mg/kg/jour).</p> <p>↑ du poids absolu du foie et des reins et hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire à la dose de 1625 mg/kg/jour.</p> <p>DSENO : 500 mg/kg/jour</p>

Espèces	Voie d'administration	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Chien, Beagle	Orale, capsule	3 mois	0, 20, 70, 200	Présence de 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 plus fortes. ↑ de la numération plaquettaire à 200 mg/kg/jour. ↑ du taux de phosphatase alcaline à 70 et 200 mg/kg/jour. ↑ du poids du foie et hypertrophie hépatocellulaire réversible à 200 mg/kg/jour. ↑ du poids de la glande sous-maxillaire et hypertrophie des cellules acineuses à 200 mg/kg/jour. ↑ du taux des isoenzymes du CYP et de l'activité des enzymes microsomales à toutes les doses. DSENO : 70 mg/kg/jour
Chien, Beagle	Orale, capsule	9 mois	0, 20, 70, 200	Présence de 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 plus fortes. ↓ du poids corporel (femelles), ↑ de la numération plaquettaire, ↑ du taux de phosphatase alcaline, ↑ du poids du foie accompagné d'une hypertrophie hépatocellulaire réversible, ↑ du poids de la glande sous-maxillaire et hypertrophie des cellules acineuses à 200 mg/kg/jour. ↑ du taux des isoenzymes du CYP et de l'activité des enzymes microsomales à toutes les doses. DSENO : 70 mg/kg/jour
Chien, Beagle	Orale, capsule	9 mois	0, 20, 70, 200 (administré à raison de 2 f.p.j.)	Salivation excessive et érythème de la peau de la face interne des oreilles. ↑ du taux de phosphatase alcaline aux doses plus fortes. DSENO : 200 mg/kg/jour

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

Cancérogénicité :

Dans les études à long terme, on a observé la présence de tumeurs du foie (adénome hépatocellulaire) à une fréquence plus élevée chez les souris (≥ 800 mg/kg/jour) et les rats (≥ 750 mg/kg/jour). À la dose de 1500 mg/kg/jour de pirfénidone (4 fois la dose clinique), on a observé une augmentation statistiquement significative des adénocarcinomes utérins chez les rates. Les résultats des études mécanistiques indiquent que la survenue de tumeurs utérines pourrait être associée à un déséquilibre chronique des hormones sexuelles à médiation dopaminergique mettant en jeu un mécanisme endocrinien spécifique aux rats, qui n'est pas présent chez l'humain. La pertinence de ces résultats est inconnue chez l'humain.

Tableau 9 Cancérogénicité

Espèce et souche	Voie d'administration	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Souris, B6C3F ₁	Orale, avec repas	104 semaines	0, 800, 2000, 5000	↑ de la fréquence de tumeurs hépatiques à toutes les doses (deux sexes) : considérée comme un effet non génotoxique spécifique aux rongeurs en raison de l'induction du CYP hépatique.
Rat, F344	Orale, avec repas	104 semaines	0, 375, 750, 1500	↑ de la fréquence de tumeurs hépatiques à toutes les doses (deux sexes) : considérée comme un effet non génotoxique spécifique aux rongeurs en raison de l'induction du CYP hépatique. ↑ de la fréquence de tumeurs utérines à la dose de 1500 mg/kg/jour : considérée comme étant spécifique aux rongeurs en raison du déséquilibre chronique des hormones sexuelles à médiation dopaminergique.

Génotoxicité et photogénotoxicité :

La pirfénidone n'a présenté aucun potentiel génotoxique dans les études standards de génotoxicité *in vitro* et *in vivo*. Toutefois, lorsqu'ils étaient exposés à des rayons UV, la pirfénidone s'est révélée photoclastogène dans un test mené sur des cellules pulmonaires de hamster chinois, mais ne s'est pas révélée être mutagène lors du test d'Ames. La 5-carboxy-pirfénidone (métabolite de la pirfénidone) ne s'est pas révélée être photomutagène ni photoclastogène lors de tests similaires.

Tableau 10 Génotoxicité et photogénotoxicité

Type d'étude	Système évalué	Méthode d'administration	Doses	Résultats
Ames	<i>S. typhimurium, E. coli</i>	<i>In vitro</i>	100 à 5000 µg/plaque	Négatifs
Aberration chromosomique	Cellules ovariennes de hamster chinois	<i>In vitro</i>	1000 à 2800 µg/mL (sans activation) 500 à 1400 µg/mL (avec activation)	Négatifs
Aberration chromosomique	Cellules pulmonaires de hamster chinois	<i>In vitro</i>	231 à 1850 µg/mL (sans activation) 116 à 925 µg/mL (sans activation, exposition de 48 heures)	Négatifs
Micronoyau sur moelle osseuse	Souris, ICR	Orale, par gavage (dose unique)	200, 400, 800 mg/kg	Négatifs
SANP dans le foie	Rat, F344	Orale, par gavage (dose unique)	1000, 2000 mg/kg	Négatifs
Ames	<i>S. typhimurium</i> , souches TA102 et TA98, <i>E. coli</i> , souche WP2/pKM101	<i>In vitro</i>	39,1 à 5000 µg/plaque (sans activation, avec exposition aux rayons UV)	Négatifs
Aberration chromosomique	Cellules pulmonaires de hamster chinois	<i>In vitro</i>	560 à 1900 µg/mL (sans activation, sans exposition aux rayons UV)	Négatifs
Aberration chromosomique	Cellules pulmonaires de hamster chinois	<i>In vitro</i>	1 à 120 µg/mL (sans activation, avec exposition aux rayons UV)	Positifs

SANP: synthèse d'ADN non programmée

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

Lors d'études de toxicologie pour la reproduction menée sur le rat, la pifrénidone n'a pas présenté d'effet indésirable ni sur la fertilité des mâles et des femelles ni sur le développement postnatal des rejetons. On a toutefois observé une prolongation du cycle œstral et la survenue de cycles irréguliers à une fréquence accrue aux doses plus fortes (≥ 450 mg/kg/jour). Chez le rat, on a observé une prolongation de la période de gestation et une viabilité fœtale moindre à forte dose (≥ 1000 mg/kg/jour). On a observé un transfert placentaire de la pifrénidone ou de ses métabolites chez les animaux; pour cette raison, il y a donc un risque d'accumulation dans le liquide amniotique. Chez le fœtus, on a observé une augmentation proportionnelle à la dose de la fréquence des 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 corporel

chez la mère. Chez les rats ou les lapins, aucun signe de tératogénicité n'a été observé à des doses allant jusqu'à 4 fois la dose clinique. On a également détecté la pirfénidone ou ses métabolites dans le lait maternel de rates en lactation.

Tableau 11 Toxicité pour la reproduction

Espèce et souche	Voie d'administration	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Rat, SD	Orale, avec repas	50 à 69 jours : avant l'accouplement (28 jours pour les mâles et 14 jours pour les femelles) jusqu'au jour 20 de la gestation	0, 450, 900	<p>↓ du poids corporel et de la consommation de nourriture aux deux doses.</p> <p>↓ du poids de l'utérus gravide et du poids corporel du fœtus.</p> <p>DSENO (pour la fertilité et le développement fœtal) : 900 mg/kg/jour.</p>
Rat, SD	Orale, par gavage	50 à 69 jours : avant l'accouplement (28 jours pour les mâles et 14 jours pour les femelles) jusqu'au jour 17 de la gestation	0, 50, 150, 450, 1000	<p>Effets transitoires : hypoactivité, ptose, faiblesse des membres, démarche anormale et hypopnée (deux sexes) aux doses de 150, de 450 et de 1000 mg/kg/jour. Prolongation du cycle œstral proportionnelle à la dose et survenue de cycles irréguliers à une fréquence accrue aux doses de 450 et de 1000 mg/kg/jour.</p> <p>DSENO (toxicité pour la reproduction, mâles) : 1000 mg/kg/jour DSENO (toxicité pour la reproduction, femelles) : 150 mg/kg/jour</p> <p>DSENO (développement fœtal) : 1000 mg/kg/jour</p>
Lapins, Japonais blanc	Orale, par gavage	Jour 6 à 18 de la gestation	0, 30, 100, 300	<p>Effets transitoires : respiration accélérée, décubitus ventral, dilatation des vaisseaux sanguins auriculaires, réaction de</p>

Espèce et souche	Voie d'administration	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
				<p>sursaut lente, oreilles tombantes, fèces insuffisantes, salivation et ptose aux doses de 100 et de 300 mg/kg/jour. ↓ de la consommation de nourriture et du gain de poids.</p> <p>Mise bas prématurée chez un animal recevant 100 mg/kg/jour au jour 28, deux avortements (aux jours 24 et 26) et décès d'un autre animal (jour 27) à la dose de 300 mg/kg/jour.</p> <p>DSENO (toxicité pour la reproduction) : 30 mg/kg/jour DSENO (développement fœtal) : 300 mg/kg/jour</p>
Rat, SD	Voie orale, par gavage	Jour 7 de la gestation au jour 20 de la lactation (post-partum)	0, 100, 300, 1000	<p>F₀ : ↓ de l'activité, de l'inhibition respiratoire, de la salivation et du larmoiement à toutes les doses.</p> <p>Prolongation de la période de gestation à la dose de 1000 mg/kg/jour (22,7 jours par rapport à 22,2 jours dans le groupe contrôle) et diminution de la viabilité fœtale.</p> <p>F₁ : ↓ du poids corporel pendant la période avant sevrage aux doses de 300 et de 1000 mg/kg/jour.</p> <p>F₂ : aucun effet sur la taille de la portée.</p>

DSENO: dose sans effet nocif observé; SD : Sprague Dawley.

Toxicologie particulière :

Phototoxicité

Chez le cobaye et la souris, la pifénidone s'est révélée phototoxique; on a observé un érythème transitoire aux doses équivalentes à 4 fois la dose clinique (selon la C_{max}). L'utilisation d'un écran solaire (FPS 50 ou plus) a permis de prévenir la phototoxicité causée par la pifénidone chez le cobaye.

Tableau 12 Phototoxicité et photosensibilité

Espèce et souche	Voie d'administration	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Cobaye, Hartley	Orale, par gavage/topique	1 jour/ 2 semaines	0, 40, 160 (voie orale); 0 %, 1 %, 5 % (application topique)	Aucun effet phototoxique ou aucune réaction de photosensibilité
Cobaye, Hartley	Orale, par gavage	3 jours	0, 2,5, 10, 40, 160	Effets phototoxiques réversibles.
Cobaye, Hartley	Orale, par gavage	Dose unique	0, 160	La gravité des lésions phototoxiques ↓ au fil du temps après l'exposition aux rayons UV et était minimale 6 heures après la dose.
Cobaye, Hartley	Orale, par gavage	Dose unique	0, 160	Gravité des lésions phototoxiques ↓ avec une ↑ du FPS de l'écran solaire. Les écrans solaires avec FPS 50 en crème et en lotion ont permis de diminuer le score total de la toxicité de 100 % et de 74 %, respectivement.
Souris, HR-1 sans poils	Orale, par 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 plus apparents après une période de récupération d'un mois.

FPS: facteur de protection solaire; UV: ultraviolet

Toxicité juvénile :

Non applicable.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

1. ESBRIET® (capsules [267 mg] et comprimés pelliculés [267 mg et 801 mg]), numéro de contrôle de la présentation: 276617, monographie de produit, Hoffmann-La Roche Limited (9 novembre 2023)

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS-AUX PATIENT·E·S

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

P^rM-PIRFENIDONE

Comprimés de pirfénidone

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **M-PIRFENIDONE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **M-PIRFENIDONE**.

Mises en garde et précautions importantes

- Des **interactions médicamenteuses graves** peuvent se produire si vous prenez M-PIRFENIDONE avec certains autres médicaments. En particulier, ne prenez pas M-PIRFENIDONE avec de la **fluvoxamine**.
- Consultez votre professionnel de la santé si vous prenez actuellement de la **ciprofloxacine** (un antibiotique). Un ajustement de la dose pourrait être nécessaire.
- Si vous prenez actuellement de la fluvoxamine, il faudra la remplacer par un autre médicament avant que vous commenciez à prendre M-PIRFENIDONE.

Pourquoi utilise-t-on M-PIRFENIDONE?

- M-PIRFENIDONE est utilisé pour traiter la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) chez les adultes.

Comment M-PIRFENIDONE agit-il?

La manière dont M-PIRFENIDONE agit n'est pas encore tout à fait comprise. Il peut atténuer l'inflammation et la fibrose dans les poumons, et ralentir l'aggravation de la FPI.

Quels sont les ingrédients de M-PIRFENIDONE?

Ingrédients médicinaux : pirfénidone

Ingrédients non médicinaux : alcool polyvinylique – partiellement hydrolysé, croscarmellose sodique, dioxyde de silicium colloïdal, dioxyde de titane, lactose monohydraté, polyéthylène glycol, povidone, stéarate de magnésium et talc.

Les comprimés à **267 mg** contiennent également de l'oxyde de fer jaune.

Les comprimés à **801 mg** contiennent également de l'oxyde de fer noir et de l'oxyde de fer rouge.

M-PIRFENIDONE se présente sous la ou les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 267 mg et 801 mg

N'utilisez pas M-PIRFENIDONE si:

- vous êtes allergique à la pirfénidone ou à l'un des autres ingrédients de ce médicament.
- vous avez déjà présenté un œdème de Quincke, qui se manifeste par des symptômes tels qu'une enflure du visage, des lèvres ou de la langue pouvant être accompagnée d'une difficulté à respirer ou d'une respiration sifflante, après avoir pris de la pirfénidone.
- vous avez une maladie du foie grave ou terminale.
- vous avez une maladie du rein grave ou terminale ou si vous avez besoin de dialyse.

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser M-PIRFENIDONE afin d'assurer le bon usage du médicament et de réduire la possibilité d'effets indésirables. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :

- si vous avez des problèmes au foie ou aux reins ou une maladie du foie ou du rein;
- si vous êtes enceinte ou avez l'intention de le devenir. On ignore si le traitement par M-PIRFENIDONE peut nuire à l'enfant à naître;
- si vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter. On ignore si M-PIRFENIDONE 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 M-PIRFENIDONE. Vous pourriez ressentir des étourdissements et de la fatigue lorsque vous prenez M-PIRFENIDONE. La prise de M-PIRFENIDONE avec de la nourriture peut atténuer les étourdissements. Soyez prudent lorsque vous conduisez un véhicule ou faites fonctionner des machines.

Sensibilité accrue à la lumière du soleil : vous pourriez devenir plus sensible à la lumière du soleil pendant que vous prenez M-PIRFENIDONE. Vous devez :

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

M-PIRFENIDONE peut causer une perte de poids. Votre professionnel de la santé surveillera votre poids pendant que vous prenez ce médicament.

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

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

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

Interactions médicamenteuses graves

- Des **interactions médicamenteuses graves** peuvent se produire si vous prenez M-PIRFENIDONE avec certains autres médicaments. En particulier, ne prenez pas M-PIRFENIDONE avec de la **fluvoxamine**.
- Consultez votre médecin si vous prenez actuellement de la **ciprofloxacine** (un antibiotique). Un ajustement de la dose pourrait être nécessaire.
- Si vous prenez actuellement de la fluvoxamine, il faudra la remplacer par un autre médicament avant que vous commenciez à prendre M-PIRFENIDONE.

Les produits suivants pourraient également interagir avec M-PIRFENIDONE :

- les médicaments pour traiter les troubles du rythme cardiaque (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 utilisés pour traiter les infections fongiques (p. ex. fluconazole, miconazole, terbinafine, voriconazole)
- le cinacalcet, pour baisser les taux de parathormone
- le méthoxsalène, utilisé pour traiter les maladies de la peau comme le psoriasis
- Contraceptifs oraux (la pilule contraceptive)

Comment prendre M-PIRFENIDONE?

- Seul un professionnel de la santé ayant la formation et l'expérience nécessaires pour diagnostiquer et traiter la FPI peut prescrire M-PIRFENIDONE et surveiller le traitement.
- Prenez toujours M-PIRFENIDONE 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 comprimés :**
 - en entier;
 - avec de l'eau;
 - avec de la nourriture, ou pendant ou après un repas, pour réduire le risque d'effets secondaires comme des troubles d'estomac persistants ou des étourdissements (consultez la section **Effets secondaires graves et mesures à prendre**).

Dose habituelle

M-PIRFENIDONE est généralement administré en doses croissantes, de la façon suivante :

- Les comprimés à 267 mg sont de couleur **jaune**.

- Les comprimés à 801 mg sont de couleur **mauve**.
- **Du 1^{er} jour au 7^e jour** : prenez 1 comprimé **jaune** trois fois par jour, avec de la nourriture (en tout, 3 comprimés par jour ou 801 mg/jour).
- **Du 8^e jour au 14^e jour** : prenez 2 comprimés **jaunes** trois fois par jour, avec de la nourriture (en tout, 6 comprimés par jour ou 1602 mg/jour).
- **À partir du 15^e jour** : prenez 3 comprimés **jaunes** trois fois par jour, avec de la nourriture, **OU** prenez 1 comprimé **mauve** trois fois par jour, avec de la nourriture (en tout, 2403 mg/jour).

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

- des réactions cutanées à la lumière du soleil ou aux lampes solaires;
- des variations importantes du taux d'enzymes hépatiques (du foie);
- des troubles d'estomac.

Si vos troubles d'estomac ne s'atténuent pas, votre professionnel de la santé peut arrêter le traitement par M-PIRFENIDONE.

Si vous n'avez pas pris M-PIRFENIDONE pendant 14 jours consécutifs ou plus :

- Votre professionnel de la santé remettra votre traitement en route, en commençant par 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 que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de M-PIRFENIDONE contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, vous devez prendre la dose suivante au moment prévu. Il ne faut pas doubler la dose pour compenser la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à M-PIRFENIDONE?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez M-PIRFENIDONE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- Problèmes de peau tels qu'éruptions cutanées, démangeaisons, rougeurs, sécheresse
- Fatigue, sensation de faiblesse ou de manque d'énergie
- Indigestion, brûlements d'estomac, reflux gastrique, diminution de l'appétit, altération du goût, ballonnements, douleur et gêne abdominales
- Infection de la gorge ou des voies respiratoires menant aux poumons ou sinusite, grippe ou rhume
- Difficulté à dormir ou envie de dormir

- Maux de tête
- Douleurs musculaires, douleurs ou sensibilité aux articulations
- Perte de poids

M-PIRFENIDONE peut donner lieu à des résultats anormaux aux épreuves de la fonction hépatique ou à d'autres analyses sanguines. Vous devrez subir des analyses sanguines pour que votre médecin puisse vérifier votre concentration sanguine et s'assurer que votre foie fonctionne correctement. Des analyses sanguines seront réalisées avant le début du traitement, puis, pendant que vous prenez M-PIRFENIDONE une fois par mois au cours des 6 premiers mois et tous les trois mois par la suite. Votre professionnel de la santé déterminera à quels moments les analyses sanguines seront effectuées, et il en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS COURANT			
Sensibilité accrue à la lumière du soleil : réaction cutanée à la lumière du soleil/éruption cutanée causée par l'exposition au soleil, formation de cloques ou desquamation (peau qui pèle) prononcée	✓		
Diarrhée	✓		
Fatigue	✓		
Troubles d'estomac persistants , tels que nausées, vomissements	✓		
COURANT			
Étourdissements		✓	
PEU COURANT			
Problèmes de foie (résultats anormaux aux analyses de sang qui se rapportent au foie) : coloration jaune de la peau ou du blanc des yeux, urines foncées, 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 des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

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

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

Conservation

- Conserver les comprimés à température ambiante (15-30 °C).
- Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur M-PIRFENIDONE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.

- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient-e-s. 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>), ou en contactant Mantra Pharma Inc. au medinfo@mantrapharma.ca ou au 1-833-248-7326.

Le présent dépliant a été rédigé par Mantra Pharma Inc.

1000 rue Du Lux, Suite 201

Brossard, Quebec

J4Y 0E3

Dernière révision : 9 août 2024