

MONOGRAPHIE

Pr **ESBRIET**[®]

pirfénidone

Gélules (267 mg)

Comprimés pelliculés (267 mg et 801 mg)

Antifibrosant et anti-inflammatoire

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

Date de révision :
le 9 août 2018

N° de contrôle de la présentation : 216936

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

© Copyright 2014-2018, Hoffmann-La Roche Limitée

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE	3
CONTRE-INDICATIONS	3
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	17
SURDOSAGE.....	20
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	21
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	24
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANNIPULATION	25
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	25
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	27
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	27
ESSAIS CLINIQUES	28
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	33
TOXICOLOGIE.....	35
RÉFÉRENCES.....	42
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	43

Pr**ESBRIET**[®]

Gélules et comprimés pelliculés de pirfénidone

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Gélules, 267 mg	Gélatine
Orale	Comprimés pelliculés, 267 mg et 801 mg	Aucun

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

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

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de 65 ans ou plus (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Enfants et adolescents (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de ESBRIET en pédiatrie n'ont pas été établies.

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité à ce médicament ou à l'un ou l'autre des ingrédients de sa préparation ou des composants de son contenant. Voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la présente monographie pour connaître la liste complète des ingrédients.
- Antécédents d'œdème de Quincke associé à la pirfénidone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Utilisation concomitante de fluvoxamine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).
- Atteinte hépatique sévère ou maladie hépatique terminale (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Atteinte rénale sévère (CICr < 30 ml/min) ou maladie rénale terminale nécessitant la dialyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Fluvoxamine

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

Ciprofloxacine

L'administration concomitante de ESBRIET et de 750 mg de ciprofloxacine (inhibiteur modéré et sélectif de la CYP1A2) a augmenté de 81 % l'exposition à la pirfénidone. Si le traitement par la ciprofloxacine à raison de 750 mg 2 fois/jour (1 500 mg/jour au total) est indispensable, on doit réduire la dose de ESBRIET à 1 602 mg/jour (une dose de 534 mg, 3 fois/jour). Le traitement par ESBRIET commande la prudence en présence d'une dose quotidienne totale de ciprofloxacine de 250 à 1000 mg (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Inhibiteurs puissants et sélectifs de la CYP1A2

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

Autres inhibiteurs de la CYP1A2

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

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

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

Le médecin doit surveiller son patient aussi étroitement que l'exige son état clinique afin d'être à l'affût de tout signe de toxicité et concernant l'utilisation d'autres médicaments chez son patient (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). En cas d'effets indésirables importants, le traitement des symptômes et une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par ESBRIET doivent être envisagés.

Fatigue

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

Système endocrinien / métabolisme

Perte de poids

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

Appareil digestif

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

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Le traitement par ESBRIET a été associé à une élévation des taux d'alanine aminotransférase (ALT) ou d'aspartate aminotransférase (AST) > 3 fois la limite supérieure de la normale (LSN) chez certains patients. Ces élévations s'accompagnaient parfois d'une élévation de la bilirubine. Le médecin doit évaluer la biochimie hépatique (ALT, AST et bilirubine) avant d'amorcer le traitement par ESBRIET, puis 1 fois/mois pendant les 6 premiers mois et tous les 3 mois par la suite. En cas d'élévation des taux d'ALT ou d'AST, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par ESBRIET pourraient être nécessaires (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Surveillance et épreuves de laboratoire et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Recommandations en cas d'élévation des taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine).

En présence d'une atteinte hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), on a observé une augmentation de 60 % de l'exposition à ESBRIET. Le traitement par ESBRIET commande la prudence chez le patient présentant déjà une atteinte hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh) compte tenu du risque d'exposition accrue à ESBRIET. On doit être à l'affût de signes de toxicité, surtout si le patient reçoit en concomitance un agent connu pour inhiber l'isoenzyme CYP1A2 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Le traitement par ESBRIET n'a pas été étudié en présence d'une atteinte hépatique sévère. ESBRIET ne doit pas être utilisé en présence d'une atteinte hépatique sévère ou d'une maladie hépatique terminale (voir CONTRE-INDICATIONS).

Systeme immunitaire

Œdème de Quincke

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

Systeme nerveux

Étourdissements

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

Fonction rénale

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

Peau

Photosensibilisation et éruption cutanée

Le traitement par ESBRIET a été associé à une photosensibilisation et à une éruption cutanée chez certains patients. On doit prévenir le patient recevant ESBRIET de ne pas s'exposer à la lumière solaire, directement ou indirectement, ou de s'y exposer le moins possible, y compris à

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

Populations particulières

Grossesse

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

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

Le traitement par ESBRIET doit être évité pendant la grossesse.

Allaitement

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

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

Fertilité

Les études précliniques n'ont objectivé aucun effet nocif sur la fertilité (voir TOXICOLOGIE).

Enfants et adolescents (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de ESBRIET en pédiatrie n'ont pas été établies.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients de 65 ans ou plus (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Surveillance et épreuves de laboratoire

Le médecin doit évaluer la biochimie hépatique (ALT, AST et bilirubine) avant d'amorcer le traitement par ESBRIET, puis 1 fois/mois pendant les 6 premiers mois et tous les 3 mois par la suite. En cas d'élévation des taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement par ESBRIET pourraient être nécessaires (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION : *Recommandations en cas d'élévation des taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine*).

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

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

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables du médicament

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

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

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

Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter ceux observés en pratique et

ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détection des effets indésirables d'un médicament et pour l'approximation des taux.

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

Tableau 1 Réactions indésirables du médicament survenues chez ≥ 3 % des patients sous ESBRIET en gélules à une plus grande fréquence que sous placebo lors des essais PIPF-004, PIPF-006 et PIPF-016

Effets indésirables du médicament	Nombre de patients, n (%)	
	Mise à jour pour les sous-groupes de patients randomisés	
	Pirfénidone (n = 623)	Placebo (n = 624)
Troubles digestifs		
Nausées	225 (36,1)	97 (15,5)
Douleur abdominale ^a	165 (26,5)	103 (16,5)
Diarrhée	161 (25,8)	127 (20,4)
Dyspepsie	115 (18,5)	43 (6,9)
Vomissements	83 (13,3)	39 (6,3)
Reflux gastro-œsophagien pathologique	69 (11,1)	44 (7,1)
Sécheresse buccale	19 (3,0)	17 (2,7)
Organisme entier ou voie d'administration		
Fatigue	162 (26,0)	119 (19,1)
Asthénie	40 (6,4)	24 (3,8)
Douleur thoracique non cardiaque	32 (5,1)	25 (4,0)
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	167 (26,8)	158 (25,3)
Sinusite	68 (10,9)	64 (10,3)
Grippe	41 (6,6)	38 (6,1)
Gastroentérite virale	29 (4,7)	17 (2,7)

Effets indésirables du médicament	Nombre de patients, n (%)	
	Mise à jour pour les sous-groupes de patients randomisés	
	Pirféridone (n = 623)	Placebo (n = 624)
Rhinite	20 (3,2)	19 (3,0)
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention		
Coup de soleil	23 (3,7)	11 (1,8)
Épreuves de laboratoire		
Perte pondérale	63 (10,1)	34 (5,4)
Hausse du taux de GGT (gamma-glutamyl-transférases)	24 (3,9)	11 (1,8)
Hausse du taux d'ALT (alanine aminotransférase)	20 (3,2)	9 (1,4)
Troubles métaboliques et nutritionnels		
Anorexie	81 (13,0)	31 (5,0)
Diminution de l'appétit	50 (8,0)	20 (3,2)
Troubles musculo-squelettiques et des tissus conjonctifs		
Arthralgie	62 (10,0)	44 (7,1)
Douleur musculo-squelettique	24 (3,9)	22 (3,5)
Douleur thoracique musculo-squelettique	19 (3,0)	7 (1,1)
Troubles du système nerveux		
Céphalées	137 (22,0)	120 (19,2)
Étourdissements	112 (18,0)	71 (11,4)
Dysgueusie	36 (5,8)	14 (2,2)
Somnolence	22 (3,5)	18 (2,9)
Troubles psychiatriques		
Insomnie	65 (10,4)	41 (6,6)
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux		
Douleur pharyngolaryngée	38 (6,1)	36 (5,8)
Épistaxis	22 (3,5)	21 (3,4)
Congestion des voies respiratoires	21 (3,4)	12 (1,9)
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés		
Éruption cutanée	189 (30,3)	64 (10,3)
Photosensibilisation	58 (9,3)	7 (1,1)
Prurit	49 (7,9)	33 (5,3)
Érythème	25 (4,0)	16 (2,6)
Sécheresse cutanée	21 (3,4)	11 (1,8)
Troubles vasculaires		

Effets indésirables du médicament	Nombre de patients, n (%)	
	Mise à jour pour les sous-groupes de patients randomisés	
	Pirfénidone (n = 623)	Placebo (n = 624)
Bouffées vasomotrices	25 (4,0)	14 (2,2)
Hypertension	20 (3,2)	17 (2,7)

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

Anomalies dans les résultats hématologiques et biologiques

Lors des essais PIPF-004 et PIPF-006, les paramètres sanguins et urinaires étaient semblables chez les patients sous ESBRIET et les patients sous placebo. Les constantes biologiques sériques étaient aussi comparables dans les deux groupes, à l'exception des gamma-glutamyl-transférases (GGT) et de la créatinine. À 72 semaines, on a observé une élévation moyenne de 7,6 U/L du taux de GGT par rapport au taux initial chez les patients sous ESBRIET alors qu'on n'a observé aucune variation dans le groupe placebo. Toujours à 72 semaines, on a observé une diminution moyenne de 5,6 µmol/L de la créatininémie par rapport au taux initial dans le groupe ESBRIET, comparativement à une diminution moyenne de 1,1 µmol/L dans le groupe placebo. Dans les deux essais, tous sujets confondus, peu d'anomalies des résultats aux examens de laboratoire sont passées du grade 0, 1, ou 2 au grade 3 ou 4. On a observé un déséquilibre entre le groupe ESBRIET et le groupe placebo quant aux aggravations de l'hyponatrémie, de l'hypophosphatémie et de la lymphopénie, ces dernières ayant été plus fréquentes sous ESBRIET.

D'après les données regroupées des essais PIPF-004, PIPF-006 et PIPF-016, les anomalies marquées dans les épreuves de laboratoire sont survenues peu fréquemment (≤ 1 % par groupe de traitement) et à une fréquence non moins élevée dans le groupe placebo que dans le groupe recevant ESBRIET, à l'exception des épreuves hépatiques, de la numération lymphocytaire et de l'hyponatrémie. L'incidence des élévations du taux d'ALT ou d'AST ≥ 3 fois la LSN était plus élevée chez les patients traités par ESBRIET à raison de 2403 mg/jour que chez les patients sous placebo (3,7 % vs 0,8 %, respectivement). Les élévations ≥ 10 fois la LSN du taux d'ALT ou d'AST sont survenues chez 0,3 % des patients du groupe sous ESBRIET à 2403 mg/jour et 0,2 % des patients sous placebo. Une baisse de grade 0 à 3 de la numération lymphocytaire a été observée chez 6 patients recevant ESBRIET (1,0 %) et 1 patient recevant le placebo (0,2 %). Un patient sous ESBRIET (0,2 %) avait une anomalie lymphocytaire de grade 4 à la semaine 4 suivant le début de l'étude, qui s'est résolue à la semaine 6, ainsi que de grade 2 aux semaines 12, 24 et 36, qui se sont résolues par la suite. Les anomalies lymphocytaires n'étaient pas associées à des effets indésirables. Les anomalies sodiques (hyponatrémie) de grade 0 à 3 étaient signalées chez 9 patients sous ESBRIET (1,5 %) et 1 patient sous placebo (0,2 %).

Facteurs démographiques

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

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

L'essai PIPF-004 comportait un groupe de patients recevant une dose plus faible de ESBRIET (1197 mg/jour) que la dose approuvée de 2403 mg/jour. Pour certains des effets indésirables fréquents tels que nausées, dyspepsie, douleurs abdominales, diminution de l'appétit, étourdissements, céphalées, photosensibilisation et éruption cutanée, les taux d'effets indésirables observés dans le groupe recevant ESBRIET à faible dose se trouvaient à mi-chemin entre les taux observés dans le groupe recevant 2403 mg/jour de ESBRIET et les taux observés dans le groupe placebo.

Effets indésirables observés au cours de l'essai SP3

L'analyse de l'innocuité réalisée dans le cadre d'un essai de phase III mené à double insu avec randomisation (SP3) au Japon ciblait 109 patients qui avaient reçu 1800 mg/jour de pifrénidone. Cette dose est comparable à celle de 2403 mg/jour administrée lors des essais PIPF-004 et PIPF-006 si l'on tient compte du poids corporel plus élevé des sujets des essais PIPF-004 et PIPF-006, lesquels venaient d'Amérique du Nord pour la plupart. Dans l'essai SP3, 107 patients ont reçu un placebo et 55 patients, 1200 mg/jour de pifrénidone pendant environ 52 semaines. Le profil d'effets indésirables de la pifrénidone qui s'est dégagé de l'essai japonais SP3 était généralement semblable au profil observé dans les essais PIPF-004 et PIPF-006 (sujets nord-américains pour la plupart), à l'exception d'une incidence plus élevée de photosensibilisations (51,4 %) et d'une incidence moindre d'éruptions cutanées (9,2 %) chez les sujets de l'essai japonais qui recevaient 1800 mg/jour. Cependant, aucune des photosensibilisations et des éruptions cutanées n'était grave, sévère ou potentiellement mortelle. L'incidence des effets indésirables graves s'élevait à 9,2 % dans le groupe qui recevait 1800 mg/jour de pifrénidone et à 5,6 % dans le groupe placebo.

Effets indésirables observés au cours des essais à long terme

L'essai PIPF-012 était une étude d'innocuité non comparative au long cours menée en mode ouvert qui permettait aux patients ayant participé à l'essai PIPF-004 ou PIPF-006 de poursuivre leur traitement par la pirféridone à raison de 2 403 mg/jour ou de passer du placebo à la pirféridone à raison de 2403 mg/jour. Au total, 603 patients ont participé à l'essai PIPF-012. Le traitement par la pirféridone à 2403 mg/jour dans l'essai PIPF-012 a duré en moyenne 27,5 semaines. Le profil d'effets indésirables qui s'est dégagé d'une analyse intermédiaire était semblable à celui qui s'était dégagé des essais de phase III et des essais antérieurs. Sur le plan de l'innocuité, on n'a pas observé de nouveaux problèmes ni de nouvelles tendances.

Effets indésirables signalés après la commercialisation du médicament

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

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

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

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

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

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

Troubles métaboliques et nutritionnels : déshydratation, hyperkaliémie

Organisme entier ou voie d'administration : pyrexie

Troubles hépatobiliaires : élévation de la bilirubine accompagnée d'une élévation des taux d'ALT et d'AST, anomalie de la fonction hépatique, trouble hépatique

Système immunitaire : œdème de Quincke

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

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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

Fluvoxamine

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

Ciprofloxacine

L'administration concomitante de ESBRIET et de 750 mg de ciprofloxacine (inhibiteur modéré et sélectif de la CYP1A2) a augmenté de 81 % l'exposition à la pirfénidone. Si le traitement par la ciprofloxacine à raison de 750 mg 2 fois/jour (1 500 mg/jour au total) est indispensable, on doit réduire la dose de ESBRIET à 1602 mg/jour (une dose de 534 mg, 3 fois/jour). Le traitement par ESBRIET commande la prudence en présence d'une dose quotidienne totale de ciprofloxacine de 250 à 1000 mg (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Inhibiteurs puissants et sélectifs de la CYP1A2

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

Autres inhibiteurs de la CYP1A2

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

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

Le patient doit cesser de prendre et éviter tout fort inhibiteur de la CYP1A2 en raison de la possibilité d'une clairance moindre de la pirfénidone (voir tableau 2).

Le patient doit cesser de prendre et éviter tout fort inducteur de la CYP1A2 afin de prévenir une exposition moindre à la pirfénidone (voir tableau 2).

Interactions médicament-médicament

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

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

Tableau 2 Interactions médicament-médicament établies ou théoriques

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

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

Interactions médicament-aliment

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

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

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

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

Interactions médicament- plante médicinale

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

Interactions médicament-épreuve de laboratoire

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

Interactions médicament-mode de vie

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

Effets sur l'aptitude à conduire un véhicule et à faire fonctionner des machines : on n'a mené aucune étude afin d'évaluer les effets du traitement par ESBRIET sur l'aptitude à conduire un véhicule et à faire fonctionner des machines. Le traitement par ESBRIET peut causer des étourdissements et de la fatigue, ce qui pourrait avoir des répercussions sur l'aptitude à conduire un véhicule ou à faire fonctionner des machines. On doit rappeler aux patients de prendre ESBRIET avec de la nourriture afin de réduire l'incidence des étourdissements.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

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

Posologie recommandée et ajustement posologique

Adultes

La dose quotidienne recommandée de ESBRIET chez les patients atteints de FPI est de 801 mg, 3 fois par jour, avec de la nourriture, pour une dose totale de 2403 mg/jour.

Afin d'améliorer la tolérabilité du traitement, on doit augmenter la dose quotidienne progressivement, sur une période de 14 jours, jusqu'à l'obtention de la dose recommandée de 2403 mg par jour, selon les modalités suivantes :

jours 1 à 7 : une dose de 267 mg administrée 3 fois/jour (801 mg/jour), avec de la nourriture
jours 8 à 14 : une dose de 534 mg administrée 3 fois/jour (1 602 mg/jour), avec de la nourriture
à partir du jour 15 : une dose de 801 mg administrée 3 fois/jour (2403 mg/jour), avec de la nourriture

La dose de 2403 mg/jour ne doit être dépassée chez aucun patient (voir SURDOSAGE).

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

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

Ajustements posologiques

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

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

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

Ciprofloxacine : l'administration concomitante de ESBRIET et de 750 mg de ciprofloxacine (inhibiteur modéré et sélectif de la CYP1A2) a augmenté de 81 % l'exposition à la pifénédone. Si le traitement par la ciprofloxacine à raison de 750 mg 2 fois/jour (1 500 mg/jour au total) est indispensable, on doit réduire la dose de ESBRIET à 1602 mg/jour (une dose de 534 mg, 3 fois/jour). Le traitement par ESBRIET commande la prudence en présence d'une dose quotidienne totale de ciprofloxacine de 250 à 1000 mg (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

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

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

Atteinte hépatique : aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en cas d'atteinte hépatique légère à modérée (classe A ou B de Child-Pugh). Cependant, comme la concentration plasmatique de pifénédone peut augmenter en présence d'une atteinte hépatique modérée (augmentation d'environ 60 % pour la classe B de Child-Pugh), on doit surveiller le patient étroitement et être à l'affût de signes de toxicité, surtout si le patient prend en concomitance un inhibiteur de la CYP1A2 connu (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). ESBRIET ne doit pas être utilisé en présence d'une atteinte hépatique sévère ou d'une maladie hépatique terminale (voir CONTRE-INDICATIONS). La fonction hépatique (ALT, AST, bilirubine) doit être surveillée avant et durant le traitement par ESBRIET. Des ajustements de la dose, voire l'arrêt du traitement, peuvent être nécessaires dans l'éventualité d'une élévation des taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, et voir les ajustements posologiques recommandés ci-après).

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

Dans l'éventualité d'une élévation confirmée des taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine sous traitement, des ajustements de la dose, voire l'arrêt du traitement, peuvent être nécessaires. On doit alors cesser immédiatement l'administration de tout médicament qui pourrait être source de confusion et exclure la possibilité d'autres causes; il est recommandé de surveiller le patient de près.

Dans l'éventualité d'une élévation des taux d'ALT ou d'AST de grade 2, soit de > 3 à ≤ 5 fois la LSN, sans hyperbilirubinémie après la mise en route du traitement par ESBRIET ou à n'importe quel moment durant le traitement à la dose recommandée de 2403 mg/jour, on doit cesser l'administration de toute substance médicinale qui pourrait être source de confusion, exclure la possibilité d'autres causes et surveiller le patient de près. Le traitement par ESBRIET peut être poursuivi à la dose recommandée de 2403 mg/jour ou à une dose moindre ou être interrompu temporairement, selon l'état clinique du patient. Une fois les taux d'ALT et d'AST normalisés, il est possible d'augmenter progressivement la dose du traitement par ESBRIET jusqu'à l'obtention de la dose quotidienne recommandée et de poursuivre le traitement, pour autant qu'il soit bien

toléré, mais on doit alors surveiller le patient de près.

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

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

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

Dose oubliée

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

Administration

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

SURDOSAGE

Dans les essais PIPF-004 et PIPF-006, une surdose était définie par une exposition à plus de 15 gélules (> 4005 mg) du médicament à l'étude au cours d'une journée ou à plus de 5 gélules (> 1335 mg) en une prise. Aucun sujet de ces études n'a reçu de dose respectant les critères d'une surdose. Nous avons donc une expérience clinique limitée des surdosages. De multiples doses de pirféridone pouvant atteindre une dose totale de 4 806 mg/jour (six gélules à 267 mg, 3 fois/jour) ont été administrées à des volontaires sains d'âge adulte sur une période d'augmentation posologique de 12 jours. Les effets indésirables observés étaient généralement compatibles avec les effets indésirables les plus fréquents de la pirféridone.

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

clinique de près.

Pour la prise en charge d'un surdosage soupçonné, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

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

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

Pharmacodynamie

Un essai de phase III réalisé à double insu avec randomisation et placebo (essai PIPF-004) a objectivé un lien dose-réponse en faveur de la dose de 2403 mg/jour de pirféridone, par comparaison à la dose de 1197 mg/jour. L'évaluation des paramètres pharmacocinétiques et pharmacodynamiques de la pirféridone dans un sous-groupe de sujets de cette étude a fait ressortir un lien positif mais ténu entre l'exposition plasmatique à la pirféridone et la variation de la CVF, le paramètre principal de l'étude.

Dans le cadre d'un essai mené en groupes parallèles à double insu avec randomisation, placebo et agent de comparaison actif, on a déterminé l'impact de deux doses de pirféridone en gélules (2403 mg/jour et 4005 mg/jour) sur l'intervalle QT chez des volontaires sains (40 par groupe de traitement). Un ECG a été réalisé au départ et au 10^e jour de traitement. Ni l'une ni l'autre dose n'a semblé avoir d'effet sur l'intervalle QTc. On a observé une augmentation statistiquement significative de la fréquence cardiaque, l'augmentation ayant atteint un maximum de 3,8 bpm (IC à 90 % : 1,7-5,9) dans le groupe pirféridone à 2403 mg/jour et de 4,9 bpm (IC à 90 % : 2,5-7,4) dans le groupe pirféridone à 4005 mg/jour.

Pharmacocinétique

Tableau 3 Moyenne arithmétique (extrêmes) des paramètres pharmacocinétiques de la pifrénidone chez des patients atteints de FPI

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

^a ASC₀₋₂₄ estimée à partir de trois doses de 801 mg administrées sur une période de 24 heures à l'état d'équilibre

Absorption : la biodisponibilité absolue de la pifrénidone n'a pas été déterminée chez l'humain.

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

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

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

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

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

La clairance de la pifrénidone administrée par voie orale semble modérément saturable. Lors d'une étude de détermination de la posologie où des adultes d'âge mûr en santé ont reçu de multiples doses variant entre 267 mg et 1335 mg 3 fois/jour, la clairance moyenne a diminué d'environ 25 % pour les doses dépassant 801 mg 3 fois/jour. La clairance concentration-dépendante de la pifrénidone n'a pas semblé se traduire par l'absence d'effet proportionnel à la dose dans l'essai de phase III et ne revêt probablement aucune importance clinique.

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

Populations particulières et états pathologiques

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

Enfants et adolescents : l'innocuité et l'efficacité de ESBRIET en pédiatrie n'ont pas été établies.

Personnes âgées : l'effet indépendant de l'âge du patient sur le comportement pharmacocinétique de la pifrénidone est plutôt faible (l'ASC théorique de la pifrénidone était environ 23 % plus élevée chez des patients de 80 ans, comparativement à des patients de 50 ans) et peu susceptible d'être significatif sur le plan clinique.

Sexe : on n'a observé aucun effet cliniquement pertinent du sexe sur le comportement pharmacocinétique de la pifrénidone. La C_{max} de la pifrénidone est environ 10 % plus élevée chez les femmes que chez les hommes.

Race : on n'a observé aucun effet cliniquement pertinent de la race sur le comportement pharmacocinétique de la pifrénidone. L'ASC₀₋₂₄ théorique de la pifrénidone s'est révélée 21 % plus faible chez les blancs que chez les Afro-Américains. Cependant, peu de patients non blancs ont participé aux essais cliniques comparatifs.

Corpulence : on n'a observé aucun effet cliniquement pertinent de la corpulence sur le comportement pharmacocinétique de la pifrénidone. L'obésité, comparativement à un poids normal ou à un embonpoint, a été associée à une exposition accrue, mais les sujets obèses étaient plus âgés et avaient une fonction rénale moins efficace.

Insuffisance hépatique : on a évalué les paramètres pharmacocinétiques de la pifrénidone chez des sujets présentant une atteinte hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et des sujets ayant

une fonction hépatique normale. Les résultats montrent une augmentation moyenne de 60 % de l'exposition à la pirfénidone après l'administration d'une dose unique de 801 mg (trois gélules à 267 mg) chez des patients présentant une atteinte hépatique modérée. On doit utiliser la pirfénidone avec prudence en présence d'une atteinte hépatique légère à modérée et être à l'affût de signes de toxicité, surtout si le patient prend en concomitance un agent connu pour inhiber une isoenzyme du CYP (en particulier un inhibiteur de la CYP1A2). ESBRIET est contre-indiqué en présence d'une atteinte hépatique sévère et d'une maladie hépatique terminale (voir CONTRE-INDICATIONS).

Insuffisance rénale : on n'a observé aucune différence significative quant au comportement pharmacocinétique de la pirfénidone entre les sujets présentant une atteinte rénale légère (ClCr de 51 à 80 ml/min, selon la formule de Cockcroft-Gault) à sévère (ClCr < 30 ml/min) et les sujets ayant une fonction rénale normale (ClCr > 80 ml/min). Cependant, la molécule mère est principalement métabolisée en 5-carboxy-pirfénidone, et le comportement pharmacocinétique de ce métabolite est modifié en présence d'une atteinte rénale modérée à sévère. L'ASC_{0-∞} de la 5-carboxy-pirfénidone était significativement plus élevée chez les sujets dont l'atteinte rénale était modérée ($p = 0,009$) ou sévère ($p < 0,0001$) que chez les sujets dont la fonction rénale était normale : 100 (26,3) et 168 (67,4) mg•h/L comparativement à 28,7 (4,99) mg•h/L respectivement. Cela dit, l'accumulation prévue de ce métabolite à l'état d'équilibre est minime, car la demi-vie d'élimination terminale n'est que de 1-2 heures chez ces sujets. Il faut faire preuve de prudence chez les sujets présentant une atteinte rénale légère à modérée qui reçoivent la pirfénidone. ESBRIET est contre-indiqué en présence d'une atteinte rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou d'une maladie rénale terminale nécessitant la dialyse (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et CONTRE-INDICATIONS).

Patients japonais

Étude SP3 : dans le cadre d'une étude de phase III menée chez des patients japonais, on a comparé la pirfénidone à 1800 mg/jour (en comprimés; dose comparable à 2403 mg/jour dans les populations nord-américaine et européenne des essais PIPF-004 et PIPF-006 compte tenu du poids corporel) avec un placebo (n = 110, n = 109, respectivement). À 52 semaines, le traitement par la pirfénidone à raison de 1800 mg/jour avait permis, sur le plan statistique, d'atténuer significativement le déclin moyen de la capacité vitale (le paramètre principal) comparativement à un placebo ($-0,09 \pm 0,02$ L vs $-0,16 \pm 0,02$ L respectivement, soit une différence relative de 43,8 %, $p = 0,042$). On a aussi observé une prolongation statistiquement significative de la survie sans progression comparativement au placebo (rapport des risques instantanés [RRI] : 0,64 [0,43–0,96], $p = 0,028$).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

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

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

La manutention de ESBRIET ne demande aucune précaution particulière.

Mise au rebut des médicaments inutilisés ou périmés

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

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Gélules

La capsule de gélatine dure (ou gélule) ESBRIET est constituée de deux parties emboîtées – le corps d'un blanc à blanc cassé opaque et la coiffe d'un blanc à blanc cassé opaque portant la mention « PFD 267 mg » imprimée à l'encre brune – contenant une poudre de couleur blanche à jaune pâle.

Chaque gélule contient 267 mg de pifrénidone et les ingrédients non médicinaux suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, polyvidone et stéarate de magnésium. De plus, le corps de la gélule contient de la gélatine et de l'oxyde de titane. L'encre brune de l'inscription sur la gélule contient de la gomme laque, de l'oxyde de fer noir, de l'oxyde de fer rouge, de l'oxyde de fer jaune, du propylèneglycol et de l'hydroxyde d'ammonium.

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

Boîte pour les 2 premières semaines de traitement

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

Comprimés

Le comprimé pelliculé ESBRIET est de forme ovale et biconvexe, et porte la mention gravée « PFD »; il contient 267 mg de pifrénidone (jaune) et 801 mg de pifrénidone (brun).

Chaque comprimé contient de la pifrénidone et les ingrédients non médicinaux suivants : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, oxyde de fer, macrogol (polyéthylène glycol), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, polyvidone, talc et oxyde de titane.

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

267 mg

- boîte contenant un flacon de 21, 42 ou 270 comprimés

801 mg

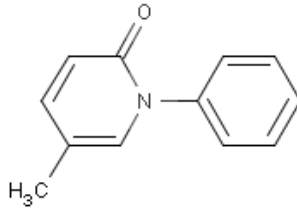
- boîte contenant un flacon de 90 comprimés

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

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



Propriétés physicochimiques

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

ESSAIS CLINIQUES

Données démographiques et modalités des essais cliniques

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

Les essais PIPF-004 et PIPF-006 comparaient le traitement par ESBRIET à 2403 mg/jour avec un placebo. Ils étaient dotés d'un plan identique à quelques différences près, dont la présence dans l'essai PIPF-004 d'un groupe qui recevait le traitement actif à une dose intermédiaire (1197 mg/jour). Dans les deux essais, le traitement a été administré 3 fois/jour pendant au moins 72 semaines. La dernière visite de suivi était réalisée de 3 à 4 semaines après la visite de fin de traitement. Le paramètre principal des deux essais était la variation du pourcentage de la capacité vitale forcée (CVF) théorique entre le début de l'étude et la semaine 72.

L'essai PIPF-016 a comparé le traitement par ESBRIET à 2403 mg/jour à celui par placebo. Le traitement était administré trois fois par jour pendant 52 semaines. Le paramètre principal était la variation du pourcentage de la CVF théorique entre le début de l'étude et la semaine 52.

Tableau 4 Résumé des données démographiques des essais cliniques de phase III menés chez des patients atteints de FPI

Essai n°	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients (n) ESBRIET/ Témoins	Âge moyen (extrêmes)		Sexe	
				ESBRIET	Témoins	ESBRIET	Témoins
PIPF-004	Essai de phase III mené à double insu avec randomisation et placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de ESBRIET chez des patients atteints de FPI	2403 mg/jour (trois gélules à 267 mg, 3 fois/jour) de ESBRIET vs placebo, par voie orale pendant 72 semaines	174/174	65,7 ans (45-80 ans)	66,3 ans (40-79 ans)	32,2 % de femmes	26,4 % de femmes

Essai n°	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Patients (n) ESBRIET/ Témoins	Âge moyen (extrêmes)		Sexe	
				ESBRIET	Témoins	ESBRIET	Témoins
PIPF-006	Essai de phase III mené à double insu avec randomisation et placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de ESBRIET chez des patients atteints de FPI	2403 mg/jour (trois gélules à 267 mg, 3 fois/jour) de ESBRIET vs placebo, par voie orale pendant 72 semaines	171/173	66,8 ans (45-80 ans)	67,0 ans (42-80 ans)	28,1 % de femmes	28,3 % de femmes
PIPF-0016	Essai de phase III mené à double insu avec randomisation et placebo dont l'objectif était d'évaluer l'efficacité et l'innocuité de ESBRIET chez des patients atteints de FPI	2403 mg/jour (trois gélules à 267 mg, 3 fois/jour) de ESBRIET vs placebo, par voie orale pendant 52 semaines	278/277	68,4 ans (47-80 ans)	67,8 ans (41-80 ans)	20,1 % de femmes	23,1 % de femmes

Résultats des essais cliniques

Capacité vitale forcée

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

Lors de l'essai PIPF-006, on n'a pas observé de différence statistiquement significative entre le traitement par ESBRIET (n = 171) et le placebo (n = 173) quant à la diminution du déclin du pourcentage de la CVF théorique après 72 semaines de traitement par rapport à la valeur initiale

($p = 0,501$, ANCOVA de rang). Par contre, le traitement par ESBRIET avait atténué le déclin de la fonction pulmonaire tel que mesuré par le pourcentage de la CVF théorique après 24 semaines ($p < 0,001$), 36 semaines ($p = 0,011$) et 48 semaines ($p = 0,005$). Après 72 semaines, on a observé un déclin $\geq 10\%$ de la CVF chez 23 % des patients sous ESBRIET vs 27 % des patients sous placebo (Tableau 5).

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

Tableau 5 Évaluation, par catégorie, de la variation du pourcentage de la CVF théorique entre le début de l'étude et la semaine 72

	Nombre (% de patients)					
	Essai PIPF-004		Essai PIPF-006		Analyse groupée	
	ESBRIET à 2403 mg/jour (n = 174)	Placebo (n = 174)	ESBRIET à 2403 mg/jour (n = 171)	Placebo (n = 173)	ESBRIET à 2403 mg/jour (n = 345)	Placebo (n = 347)
Déclin $\geq 10\%$, décès ou transplantation pulmonaire	35 (20 %)	60 (34 %)	39 (23 %)	46 (27 %)	74 (21 %)	106 (30 %)
Déclin $< 10\%$ mais $\geq 0\%$	97 (56 %)	90 (52 %)	88 (52 %)	89 (51 %)	185 (54 %)	179 (52 %)
Amélioration $> 0\%$	42 (24 %)	24 (14 %)	44 (26 %)	38 (22 %)	86 (25 %)	62 (18 %)

Lors de l'essai PIPF-016, le déclin du pourcentage de la CVF théorique entre le début et la semaine 52 était significativement réduit chez les patients recevant ESBRIET ($n = 278$) que ceux recevant le placebo ($n = 277$; $p < 0,000001$, ANCOVA de rang). Le traitement par ESBRIET a aussi réduit significativement le déclin du pourcentage de la CVF théorique entre le début et les semaines 13 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) et 39 ($p = 0,00002$).

Survie sans progression (SSP)

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

La réduction du risque tenait principalement aux différences entre les groupes quant à la progression de la maladie imputable au déclin du pourcentage de la CVF théorique. Dans l'essai PIPF-006, on n'a pas observé de différence entre les deux groupes quant à la SSP (RRI 0,84

[0,58-1,22]; $p = 0,355$). Dans l'analyse groupée, le traitement par ESBRIET à 2403 mg/jour a été associé à une diminution de 26 % du risque de décès ou de progression de la maladie comparativement au placebo (RRI 0,74 [IC à 95 % : 0,57-0,96]; $p = 0,025$).

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

Test de marche de six minutes

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

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

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

Mortalité

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

L'analyse groupée de la survie dans les essais PIPF-004 et PIPF-006 a pour sa part objectivé un taux de mortalité de 7,8 % sous ESBRIET à 2403 mg/jour vs 9,8 % sous placebo (RRI 0,77 [IC à 95 % : 0,47-1,28]).

Lors de l'essai PIPF-016, le taux de mortalité sous ESBRIET à 2403 mg/jour était de 4,0 % vs 7,2 % sous placebo (RRI 0,55 [IC à 95 % : 0,26-1,15]).

Études comparatives de biodisponibilité

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

SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ Conditions de jeûne

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

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

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

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

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

§ Exprimé sous forme de médiane (plage)

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

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

PIRFÉNIDONE (1 comprimé à 801 mg; 3 gélules à 267 mg) Données mesurées				
Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	Comprimé*	Gélules†	Rapport des moyennes géométriques des moindres carrés (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng • h/ml)	40 600 43100 (35,8)	39 500 42000 (36,6)	103,06	99,55-106,69
ASC _I (ng • h/ml)	40 900 43400 (36,5)	39 800 42400 (37,3)	103,05	99,54-106,69
C _{max} (ng/ml)	7 640 7 910 (26,0)	6 560 6 760 (24,8)	116,61	108,26-125,60
T _{max} [§] (h)	2,05 (1,00, 6,00)	3,00 (0,50, 6,00)	--	--
T _{1/2} ² (h)	2,74 (21,1)	2,75 (21,3)	--	--

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

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

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

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

§ Exprimé sous forme de médiane (plage)

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

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie animale

On a conclu à l'activité antifibrosante et anti-inflammatoire de la pirfénidone sur la foi des résultats de diverses études de pharmacodynamie primaire *in vitro* et *in vivo*. La fibrose pulmonaire induite par la bléomycine est devenue le modèle de référence de la FPI chez l'humain, et diverses études utilisant ce modèle chez la souris, le hamster et le rat ont montré que la pirfénidone inhibait l'apparition et la progression de la fibrose à des concentrations plus faibles que les concentrations associées à la dose recommandée chez l'humain. Les études *in vitro* et

in vivo réalisées à ce jour n'ont permis de déceler aucune activité de la 5-carboxy-pirféridone, principal métabolite chez l'humain.

À des concentrations plus élevées que la C_{max} observée chez l'humain, la pirféridone peut causer une dépression transitoire du système nerveux central (SNC). Chez le rat, on a noté une inhibition de la vidange gastrique et du transport dans l'intestin grêle. On a en outre signalé un effet arythmogène chez la souris, le rat et le chien.

Chez la souris, à une dose d'au moins 100 mg/kg administrée par voie orale, la pirféridone a atténué « l'activité générale et le comportement » et le « SNC ». Chez le rat anesthésié, à une dose d'au moins 30 mg/kg administrée par voie intraduodénale, la pirféridone a exercé des effets sur les « systèmes respiratoire et cardiovasculaire ». Des études chez la souris et le rat ont indiqué que la pirféridone administrée par voie orale exerçait des effets transitoires sur l'activité générale et le comportement et qu'elle diminuait l'activité motrice spontanée et la température corporelle à une dose d'au moins 100 mg/kg administrée par voie orale (sédation marquée et posture anormale à au moins 100 mg/kg par voie orale; démarche titubante, ptosis et baisse de la température corporelle à 300 mg/kg). À 300 mg/kg, on a observé une potentialisation significative de l'anesthésie, des effets anticonvulsivants (convulsions causées par des électrochocs ou le pentylénététrazol) et des effets analgésiques; à une dose d'au moins 30 mg/kg administrée par voie intraduodénale, la pirféridone a abaissé significativement la tension artérielle et augmenté significativement le volume respiratoire et le débit sanguin artériel chez le rat anesthésié. À une dose d'au moins 100 mg/kg, la pirféridone a entraîné une diminution de la fréquence respiratoire, une augmentation de la fréquence cardiaque, et la survenue d'un battement prématuré.

Chez le rat anesthésié, la pirféridone a entraîné une augmentation transitoire de la fréquence cardiaque immédiatement après l'administration d'une dose de 100 mg/kg. Administrée à 300 mg/kg, la pirféridone a entraîné une baisse de la tension artérielle et une augmentation de la fréquence cardiaque qui a duré une trentaine de minutes. Administrée à raison d'au moins 100 mg/kg, la pirféridone a donné lieu à des contractions ventriculaires prématurées (CVP) et à un bloc auriculoventriculaire. À 300 mg/kg, on a aussi observé des CVP continues.

Chez le chien anesthésié, l'administration d'une dose d'au moins 100 mg/kg par voie intraduodénale a entraîné une baisse de la tension artérielle et une augmentation de la fréquence cardiaque.

Pharmacologie humaine

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

CYP1A2 est la principale isoenzyme du CYP intervenant dans le métabolisme, mais les résultats des expériences sur des isoenzymes du CYP humaines recombinantes et de l'analyse des corrélations indiquent que d'autres isoenzymes du CYP participent à la biotransformation globale de la pifrénidone.

On n'a pas constaté que la pifrénidone inhibait significativement les isoenzymes du CYP ou la monoamine oxydase. Cependant, dans une circonstance particulière observée lors d'une expérience sur microsomes de foie humain, la pifrénidone a entraîné une inhibition directe des isoenzymes CYP1A2, CYP2A6, CYP2D6 et CYP2E1 (d'environ 34 %, 27 %, 21 % et 27 %, respectivement, à 1000 µM). De plus, les isoenzymes du CYP ne sont pas influencées par la 5-carboxy-pifrénidone et ne sont que légèrement influencées par la pifrénidone (à 250 µM).

TOXICOLOGIE

À l'exception de la phototoxicité, les données non cliniques n'ont objectivé aucun risque particulier pour l'humain à en juger par des études traditionnelles sur la pharmacologie de l'innocuité, la toxicité de doses répétées, la génotoxicité, la cancérogénicité et la toxicité pour la reproduction. On a observé des signes de phototoxicité et d'irritation chez le cobaye et la souris après l'administration de pifrénidone 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 étaient notamment l'hypoactivité et une démarche anormale. Chez le chien, ces signes cliniques se sont ajoutés à des vomissements, à une mydriase et à des tremblements. Chez le rat, on a observé une toxicité moindre lorsque la pifrénidone était administrée avec de la nourriture. Chez le rat et le chien, la pifrénidone s'est révélée plus toxique pour les femelles, l'exposition systémique ayant été plus marquée chez les femelles que chez les mâles.

Tableau 6 Toxicité aiguë

Espèce	Voie	Dose maximale non létale (mg/kg)	Dose létale minimale (mg/kg)
Souris	Orale, gavage	1000	2000
Rat	Orale, gavage	500 (à jeun); 1000 (non à jeun)	1000 (à jeun)
Chien	Orale, gélule	1000	Indéterminée

Toxicité chronique

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

Tableau 7 Toxicité chronique

Espèce	Voie	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Souris, B6C3F ₁	Orale, repas	13 semaines	0, 200, 600, 2000	↓ poids corporel à la dose maximale. ↑ indices érythrocytaires, ratio de réticulocytes et numération plaquettaire chez les mâles. ↓ albumine (deux sexes), ratio A/G (mâles), protéines totales (femelles) et cholestérol; ↑ azote uréique du sang (mâles). ↑ dose-dépendante du poids du foie avec hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire, et hématopoïèse extramédullaire splénique chez les mâles à 2000 mg/kg/jour. DSENO : 600 mg/kg/jour
Rat, F344	Orale, repas	13 semaines	0, 500, 1000, 1500	↓ poids corporel et gain de poids corporel. ↓ érythrocytes, hémoglobine et hématocrite et ↑ VGM, plaquettes et réticulocytes dans les deux sexes. ↑ protéines totales, albumine, glucose, azote uréique du sang, cholestérol, calcium, et phosphore inorganique; ↓ ratio A/G, triglycérides et ions chlorures. ↑ du poids du foie, des reins, des surrénales et des testicules. Hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire, régénérescence de l'épithélium tubulaire du rein (mâles seulement) et hypertrophie de la zone fasciculée de la surrénale, toutes proportionnelles à la dose (mâles seulement, à 1500 mg/kg/jour).
Rat, SD	Orale, gavage	6 mois	0, 20, 100, 500, 1000	Salivation, ↓ activité et fréquence respiratoire à 500 et 1000 mg/kg/jour au cours des 6 premières semaines de traitement. ↓ consommation alimentaire et gain de poids corporel chez les mâles recevant une forte dose. ↓ érythrocytes, hémoglobine, et hématocrite chez les femelles et ↑ VGM et TCMH chez les mâles, avec ↓ du temps de prothrombine chez les mâles et ↑ temps de thromboplastine partielle activée chez les femelles. ↑ protéines totales, albumine, ratio A/G, créatinine kinase, amylase, cholestérol, calcium, et phosphore inorganique; ↓ créatinine, triglycérides, et ions chlorures. ↑ poids du foie (deux sexes) et hypertrophie hépatocellulaire

Espèce	Voie	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
				centrolobulaire chez 2 mâles sur 12 à 1000 mg/kg/jour. ↑ teneur en isoenzymes du CYP et de certaines isoenzymes à 500 et 1000 mg/kg/jour. DSENO : 100 mg/kg/jour
Rat, SD	Intraveineuse	4 semaines	0, 500, 1000, 1625	Dix décès avant le 4 ^e jour de traitement (1 femelle à 1000 mg/kg/jour et 9 femelles à 1625 mg/kg/jour). ↑ absolue du poids du foie et des reins, et hypertrophie hépatocellulaire centrolobulaire à 1625 mg/kg/jour. DSENO : 500 mg/kg/jour
Chien, beagle	Orale, gélule	3 mois	0, 20, 70, 200	Mucus dans les fèces, salivation, vomissements, démarche anormale, difficulté à se tenir debout, rigidité, faiblesse des membres, secousses de la tête, vocalisation et hypoactivité aux doses les plus fortes. ↑ nombre de plaquettes à 200 mg/kg/jour. ↑ phosphatases alcalines à 70 et 200 mg/kg/jour. ↑ poids du foie et hypertrophie hépatocellulaire réversible à 200 mg/kg/jour. ↑ poids des glandes sous-maxillaires et hypertrophie acineuse à 200 mg/kg/jour. ↑ teneur en isoenzymes du CYP et activité des enzymes microsomiales à toutes les doses. DSENO : 70 mg/kg/jour
Chien, beagle	Orale, gélule	9 mois	0, 20, 70, 200	Mucus dans les fèces (toutes les doses), salivation, vomissements, démarche anormale, difficulté à se tenir debout, rigidité, faiblesse des membres, secousses de la tête, vocalisation et hypoactivité aux doses les plus fortes. ↓ poids corporel (femelles). ↑ nombre de plaquettes. ↑ phosphatases alcalines. ↑ poids du foie et hypertrophie hépatocellulaire réversible. ↑ poids des glandes sous-maxillaires et hypertrophie acineuse à 200 mg/kg/jour. ↑ teneur en isoenzymes du CYP et activité des enzymes microsomiales à toutes les doses. DSENO : 70 mg/kg/jour
Chien, beagle	Orale, gélule	9 mois	0, 20, 70, 200 (2 fois/jour)	Salivation excessive et érythème de la peau de la face interne de l'oreille. ↑ phosphatases alcalines aux doses les plus fortes. DSENO : 200 mg/kg/jour

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

Toxicité pour la reproduction

Des études chez le rat visant à évaluer la toxicité de la pirféridone pour la reproduction n'ont objectivé aucun effet nocif sur la fertilité des mâles et des femelles ni sur le développement des petits après la naissance. On a observé une prolongation du cycle œstral et une incidence accrue de cycles irréguliers à forte dose (≥ 450 mg/kg/jour). Toujours chez le rat, on a observé une prolongation de la gestation et une viabilité fœtale moindre à forte dose (≥ 1000 mg/kg/jour). On a noté chez les animaux un transfert placentaire de la pirféridone ou de ses métabolites, d'où un risque d'accumulation dans le liquide amniotique. On a observé chez le fœtus une augmentation proportionnelle à la dose de l'incidence de variations des tissus mous et du squelette, mais on considère que ces anomalies sont liées à une diminution de la consommation alimentaire et du poids chez la mère. Chez le rat ou le lapin, à des doses atteignant 4 fois la dose clinique, on n'a observé aucun signe de tératogénicité. La pirféridone ou ses métabolites ont aussi été excrétés dans le lait de rates en lactation.

Tableau 8 Toxicité pour la reproduction

Espèce et souche	Voie	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Rat, SD	Orale, repas	50-69 jours : avant l'accouplement (28 jours chez les M et 14 jours chez les F) jusqu'au jour 20 de la gestation	0, 450, 900	↓ poids corporel et consommation alimentaire aux deux doses. ↓ poids de l'utérus gravide et poids corporel des fœtus. DSENO (fertilité et développement du fœtus) : 900 mg/kg/jour.
Rat, SD	Orale, gavage	50-69 jours : avant l'accouplement (28 jours chez les M et 14 jours chez les F) jusqu'au jour 17 de la gestation	0, 50, 150, 450, 1000	Effets transitoires : hypoactivité, ptosis, faiblesse des membres, démarche anormale, et hypopnée (deux sexes) à 150, 450, et 1000 mg/kg/jour. Prolongation du cycle œstral proportionnelle à la dose et incidence élevée de cycles irréguliers à 450 et 1000 mg/kg/jour. DSENO (effet sur la reproduction, mâles) : 1000 mg/kg/jour DSENO (effet sur la reproduction, femelles) : 150 mg/kg/jour DSENO (développement du fœtus) : 1000 mg/kg/jour
Lapin, japonais blanc	Orale, gavage	Jours 6 à 18 de la gestation	0, 30, 100, 300	Effets transitoires : accélération de la respiration, décubitus ventral, dilatation des vaisseaux sanguins auriculaires, réaction de sursaut lente, oreilles tombantes, fèces insuffisantes, salivation, et ptosis à 100 et 300 mg/kg/jour. ↓ consommation alimentaire et ↓ gain de poids corporel. Mise bas prématurée le jour 28 chez un animal à 100 mg/kg/jour; deux avortements (jours 24 et 26); décès d'un autre animal (jour 27) à 300 mg/kg/jour. DSENO (effet sur la reproduction) : 30 mg/kg/jour DSENO (développement du fœtus) : 300 mg/kg/jour

Espèce et souche	Voie	Durée	Doses (mg/kg/jour)	Résultats
Rat, SD	Orale, gavage	Jour 7 de la gestation jusqu'au jour 20 de la lactation (postpartum)	0, 100, 300, 1000	F ₀ : ↓ activité, inhibition de la respiration, salivation, et larmolement à toutes les doses. Prolongation de la période de gestation à 1000 mg/kg/jour (22,7 jours vs 22,2 jours chez les témoins) et diminution de la viabilité fœtale. F ₁ : ↓ Poids corporel pendant la période précédant le sevrage à 300 et 1000 mg/kg/jour. F ₂ : aucun effet sur la taille de la portée.

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

Génotoxicité et photogénotoxicité

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

Tableau 9 Génotoxicité et photogénotoxicité

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

SANP = synthèse d'ADN non programmée

Pouvoir cancérigène

Lors d'études au long cours, on a observé une incidence accrue de tumeurs hépatiques (adénomes hépatocellulaires) chez la souris (≥ 800 mg/kg/jour) et le rat (≥ 750 mg/kg/jour). À 1500 mg/kg/jour de pifénidone (4 fois la dose clinique), on a observé une augmentation statistiquement significative des adénocarcinomes utérins chez la rate. À en juger par les résultats d'études mécanistiques, la survenue de tumeurs utérines pourrait être associée à un déséquilibre chronique des hormones sexuelles lié à la dopamine impliquant un mécanisme hormonal spécifique d'espèce chez le rat que l'on ne trouve pas chez l'humain. On ignore la pertinence de ces résultats chez l'humain.

Tableau 10 **Pouvoir cancérigène**

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

Phototoxicité

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

Tableau 11 **Phototoxicité et photosensibilisation**

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

UV = ultraviolet; FPS = facteur de protection solaire

RÉFÉRENCES

1. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K *et al.* Double-blind, placebo controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;171:1040-1047.
2. Carter NJ. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Drugs.* 2011;71:1721–1732.
3. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A *et al.* Forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Test properties and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1382–1389.
4. du Bois RM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A *et al.* Six-minute-walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: test validation and minimal clinically important difference. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:1231–1237.
5. du Bois TM, Weycker D, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Kartashov A *et al.* Ascertainment of individual risk of mortality for patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:459–466.
6. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D *et al.* Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): Two randomised trials. *Lancet.* 2011;377:1760–1769 (et annexe Web supplémentaire).
7. Rubino CM, Bhavnani SM, Ambrose PG, Forrest A, Loutit JS. Effect of food and antacids on the pharmacokinetics of pirfenidone in older healthy adults. *Pulm Pharmacol Ther.* 2009;22:279–285.
8. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M *et al.* Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J.* 2010;35:821–829.
9. King TE, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, *et al.* A Phase 3 Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370:2083–2092.

**PARTIE III : RENSEIGNEMENTS
POUR LE CONSOMMATEUR**

Pr[®]ESBRIET[®]

Gélules et comprimés pelliculés de pifrénidone

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie de la monographie publiée à la suite de l'homologation de ESBRIET pour la vente au Canada et s'adresse tout particulièrement aux patients. Ce feuillet est un résumé et ne contient pas tous les renseignements pertinents sur ESBRIET. Pour toute question au sujet du médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament

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

Effets de ce médicament

On ne comprend pas encore tout à fait le fonctionnement de ESBRIET. Il pourrait atténuer l'inflammation et la fibrose dans les poumons, et ralentir l'aggravation de la FPI.

Circonstances où il est déconseillé de prendre ce médicament

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

- de la fluvoxamine, pour le traitement de la dépression et du trouble obsessionnel-compulsif (TOC).

Si vous prenez de la fluvoxamine, dites-le à votre médecin ou à votre pharmacien. On devrait vous prescrire un autre médicament avant que vous commenciez à prendre ESBRIET.

Ingrédient médicinal

L'ingrédient actif de ESBRIET est la pifrénidone.

Ingrédients non médicinaux

Gélules : hydroxyde d'ammonium, oxyde de fer noir, croscarmellose sodique, gélatine, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyvidone, propylèneglycol, oxyde de fer rouge, gomme laque, oxyde de titane, oxyde de fer jaune.

Comprimés : silice colloïdale anhydre, croscarmellose sodique, oxyde de fer, macrogol (polyéthylène glycol), stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, alcool polyvinylique, polyvidone, talc et oxyde de titane.

Présentation

Gélules à 267 mg

Comprimés pelliculés à 267 mg (jaunes), à 801 mg (bruns)

Apparence de ESBRIET et contenu de l'emballage

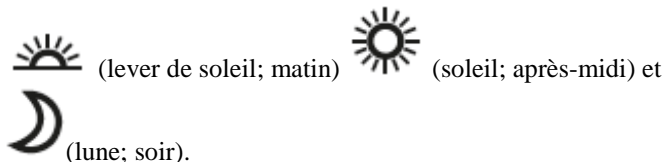
Gélules

Les capsules dures (ou gélules) ESBRIET ont un corps et une coiffe d'un blanc opaque à blanc cassé opaque, et portent l'inscription « PFD 267 mg » imprimée à l'encre brune. Les gélules contiennent une poudre de couleur blanche à jaune pâle.

Votre médicament se présente soit dans une boîte pour les 2 premières semaines de traitement, soit dans un flacon.

La boîte pour les 2 premières semaines de traitement contient 63 gélules au total : 7 plaquettes alvéolées contenant chacune 3 gélules (1 gélule par alvéole pour la 1^{re} semaine) et 7 plaquettes alvéolées contenant chacune 6 gélules (2 gélules par alvéole pour la 2^e semaine).

Les plaquettes alvéolées portent chacune les symboles suivants :



Le flacon contient 270 gélules.

Comprimés

Les comprimés pelliculés ESBRIET sont de forme ovale et biconvexe, avec l'inscription « PFD ».

- Les comprimés à 267 mg sont de couleur **jaune**. Le flacon contient 21, 42 ou 270 comprimés.
- Les comprimés à 801 mg sont de couleur **brune**. Le flacon contient 90 comprimés.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT de prendre ESBRIET dans les cas suivants :

- si vous prenez de la fluvoxamine. Ne prenez pas ESBRIET avec de la fluvoxamine.
- si vous prenez de la ciprofloxacine. Peut-être devra-t-on ajuster la dose si vous prenez de la ciprofloxacine avec ESBRIET.
- si vous prenez d'autres médicaments, d'ordonnance ou non, des médicaments prescrits par d'autres médecins, des vitamines, des minéraux, des suppléments naturels ou des remèdes de médecine douce.
- si vous êtes généralement exposé à la lumière directe ou indirecte du soleil.
- si vous avez des problèmes ou une maladie qui touchent le foie ou les reins.
- si vous êtes enceinte ou prévoyez une grossesse; on ne sait pas si le traitement par ESBRIET peut nuire au bébé à naître.
- si vous allaitez ou pensez le faire; on ne sait pas si

ESBRIET passe dans le lait maternel.

Conduire ou faire fonctionner des machines

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

Sensibilité accrue à la lumière du soleil

Vous pouvez devenir plus sensible à la lumière du soleil lorsque vous prenez ESBRIET.

Vous devez :

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

ESBRIET peut causer une perte de poids. Votre médecin surveillera votre poids pendant le traitement.

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

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

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Des **interactions médicamenteuses graves** peuvent se produire si vous prenez ESBRIET avec d'autres médicaments. En particulier, ne prenez pas ESBRIET avec de la **fluvoxamine**.

Si vous prenez de la fluvoxamine en ce moment, un autre médicament doit vous être prescrit avant que vous commenciez à prendre ESBRIET.

Assurez-vous d'informer votre médecin ou votre pharmacien de **tous** les médicaments que vous prenez (y compris les médicaments en vente libre, les médicaments prescrits par d'autres médecins, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les remèdes naturels), en particulier les suivants :

- amiodarone, mexilétine ou quinidine, pour traiter un rythme cardiaque irrégulier;
- bupropion, duloxétine, fluoxétine, moclobémide ou paroxétine, pour traiter la dépression ou l'anxiété;
- carbamazépine ou phénytoïne, pour traiter les convulsions;
- cinacalcet, pour traiter les affections parathyroïdiennes;

- ciprofloxacine, pour traiter une infection bactérienne;
- esoméprazole ou oméprazole, pour traiter les brûlures d'estomac;
- fluconazole, miconazole, terbinafine ou voriconazole, pour traiter une infection fongique;
- méthoxsalène, pour traiter les maladies de peau comme le psoriasis;
- contraceptif oral (la pilule anticonceptionnelle);
- rifampicine, sorte d'antibiotique pour traiter une infection bactérienne.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre un médicament pendant votre traitement par ESBRIET.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Seul un médecin ayant la formation et l'expérience nécessaires pour diagnostiquer et traiter la FPI peut prescrire ESBRIET et surveiller le traitement.

Prenez toujours ESBRIET exactement comme votre médecin vous l'a indiqué. En cas de doute, vérifiez auprès de votre médecin ou de votre pharmacien.

Avalez les gélules/comprimés :

- entières/entiers;
- avec de l'eau;
- durant ou après le repas, ou avec de la nourriture, pour réduire le risque d'effets indésirables comme des maux d'estomac persistants et des étourdissements (voir **Effets secondaires graves : fréquence et mesures à prendre**).

Posologie habituelle chez l'adulte

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

Si vous prenez les gélules :

- **du premier jour au à 7^e jour** : prendre 1 gélule trois fois par jour avec de la nourriture (au total, 3 gélules par jour ou 801 mg/jour);
- **du 8^e au 14^e jour** : prendre 2 gélules trois fois par jour avec de la nourriture (au total, 6 gélules par jour ou 1602 mg/jour);
- **à partir du 15^e jour** : prendre 3 gélules trois fois par jour avec de la nourriture (au total, 9 gélules par jour ou 2403 mg/jour).

Si vous prenez des comprimés :

- les comprimés à 267 mg sont de couleur **jaune**.
- les comprimés à 801 mg sont de couleur **brune**.
- **du premier jour au 7^e jour** : prendre un comprimé **jaune** trois fois par jour avec de la nourriture (un total de 3 comprimés par jour ou 801 mg/jour)
- **du 8^e au 14^e jour** : prendre 2 comprimés **jaunes**, trois fois par jour avec de la nourriture (un total de 6 comprimés par jour ou 1602 mg/jour)
- **à partir du 15^e jour** : prendre 3 comprimés

jaunes trois fois par jour avec de la nourriture
OU prendre 1 comprimé **brun** trois fois par jour avec de la nourriture (un total de 2403 mg/jour)

organes fonctionnent bien. Une prise de sang aura lieu avant le début du traitement par ESBRIET; après le début du traitement, ce sera 1 fois par mois pendant 6 mois, puis tous les 3 mois. Votre médecin décidera quand demander une prise de sang et c'est lui qui en interprétera les résultats.

Votre médecin peut réduire votre dose si vous présentez :

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

Si vos troubles de l'estomac ne s'atténuent pas, votre médecin peut arrêter le traitement par ESBRIET.

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

- votre médecin redémarrera votre traitement à la dose la plus faible.
- la dose sera augmentée graduellement sur une période de 2 semaines jusqu'à atteindre la dose habituelle.

Surdosage

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la dose suivante comme d'habitude. Ne doublez pas la dose ou le nombre de doses oubliées pour compenser votre oubli.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Voici quelques-uns des effets secondaires possibles :

- **sensibilité accrue à la lumière solaire** : réaction cutanée après une exposition à la lumière du soleil ou d'une lampe solaire, coup de soleil.
- problèmes de peau tels qu'**éruption**, démangeaisons, rougeurs, sécheresse.
- fatigue, faiblesse ou manque d'énergie.
- indigestion, brûlure d'estomac, reflux acide, perte d'appétit, anorexie, changement du goût, ballonnements, douleurs 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/sensibilité des articulations.
- perte de poids.

Si l'un ou l'autre de ces effets secondaires vous affecte beaucoup, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

ESBRIET peut donner lieu à des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique ou à d'autres tests sanguins. On devra vous faire des prises de sang pour s'assurer que votre foie et d'autres

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
Très fréquent	Sensibilité accrue à la lumière solaire : éruption/ réaction à la lumière solaire, cloques ou desquamation (peau qui pèle) prononcée	✓		
	Diarrhée	✓		
	Fatigue	✓		
	Maux d'estomac persistants : tels que nausées, vomissements	✓		
Fréquent	Étourdissements		✓	
Peu fréquent	Problèmes de foie (résultats anormaux aux tests sanguins pour le foie) : coloration jaune de la peau ou des yeux, urines foncées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, perte d'appétit			✓
	Œdème de Quincke : enflure du visage, des lèvres 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			✓

**EFFETS SECONDAIRES GRAVES :
FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE**

Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
		Cas graves seulement	Dans tous les cas	
	gorge, difficulté à avaler ou à respirer			
Inconnu	Douleurs à la poitrine (angine), battements cardiaques lents, rapides ou irréguliers			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu pendant votre traitement par ESBRIET, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

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

**DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES
SOUÇONNÉS**

Vous pouvez déclarer les réactions indésirables soupçonnées associées à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- en ligne au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>
- par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- en remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789, ou
 - par la poste au : Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance et les lignes directrices concernant la déclaration d'effets secondaires sont disponibles sur le site MedEffet™ Canada au <https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Ce document ainsi que la monographie complète, préparée à l'intention des professionnels de la santé, peuvent être obtenus à l'adresse suivante : <http://www.rochecanada.com> ou en communiquant avec le promoteur, Hoffmann-La Roche Limitée, au 1-888-762-4388.

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

Dernière révision : le 9 août 2018

© Copyright 2014-2018, Hoffmann-La Roche Limitée

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

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



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