

## RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

### 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Pirfenidon EG 267 mg comprimés pelliculés  
Pirfenidon EG 534 mg comprimés pelliculés  
Pirfenidon EG 801 mg comprimés pelliculés

### 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 267 mg de pirfénidone.  
Chaque comprimé pelliculé contient 534 mg de pirfénidone.  
Chaque comprimé pelliculé contient 801 mg de pirfénidone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé contient 35 mg de lactose (monohydraté).  
Chaque comprimé pelliculé contient 70 mg de lactose (monohydraté).  
Chaque comprimé pelliculé contient 105 mg de lactose (monohydraté).

### 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Les comprimés pelliculés de Pirfenidon EG à 267 mg sont jaunes, ovales et biconvexes ; ils portent la mention « L814 » en creux sur une face et sont lisses sur l'autre face. Ils mesurent environ 13,3 mm de long et 6,5 mm de large.

Les comprimés pelliculés de Pirfenidon EG à 534 mg sont oranges, ovales et biconvexes ; ils portent la mention « L813 » en creux sur une face et sont lisses sur l'autre face. Ils mesurent environ 16,0 mm de long et 8,0 mm de large.

Les comprimés pelliculés de Pirfenidon EG à 801 mg sont bruns, ovales et biconvexes ; ils portent la mention « L812 » en creux sur une face et sont lisses sur l'autre face. Ils mesurent environ 20,0 mm de long et 9,2 mm de large.

### 4. DONNEES CLINIQUES

#### 4.1 Indications thérapeutiques

Pirfenidon EG est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

#### 4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Pirfenidon EG doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant une expérience du diagnostic et du traitement de la FPI.

#### Posologie

##### Adultes

La mise en route du traitement comprend une phase d'initiation de 14 jours pendant laquelle la dose administrée sera augmentée progressivement jusqu'à atteindre la dose quotidienne recommandée de 2403 mg par jour, selon le schéma suivant :

- jours 1 à 7 : une dose de 267 mg administrée trois fois par jour (soit 801 mg/jour)
- jours 8 à 14 : une dose de 534 mg administrée trois fois par jour (soit 1 602 mg/jour)
- jour 15 et au-delà : une dose de 801 mg administrée trois fois par jour (soit 2403 mg/jour)

La dose quotidienne d'entretien recommandée de Pirfenidon EG est de 801 mg trois fois par jour, à prendre avec de la nourriture, soit au total 2403 mg/jour.

Des doses supérieures à 2403 mg/jour ne sont recommandées chez aucun patient (voir rubrique 4.9).

Si le patient interrompt le traitement par Pirfenidon EG pendant 14 jours consécutifs ou plus, le traitement sera repris en respectant une nouvelle phase d'augmentation posologique de 2 semaines selon le schéma initial de mise en route du traitement, jusqu'à atteindre la dose quotidienne recommandée.

En cas d'interruption de moins de 14 jours consécutifs, le traitement peut être repris directement à la dose d'entretien quotidienne précédente, sans passer par une phase d'augmentation progressive de la dose.

### Ajustements posologiques et autres considérations pour une utilisation sûre

#### *Troubles gastro-intestinaux*

En cas d'intolérance au traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux, il convient de rappeler aux patients de prendre le médicament au moment des repas. Si les symptômes persistent, la dose quotidienne de pirféridone pourra être réduite à 267 mg ou 534 mg, 2 à 3 fois par jour au cours des repas ; la dose sera ensuite à nouveau augmentée en fonction de la tolérance du patient. Si les symptômes subsistent, il peut être nécessaire d'interrompre le traitement pendant 1 à 2 semaines, pour permettre leur résorption.

#### *Réaction de photosensibilité ou éruption cutanée*

En cas de survenue d'une réaction de photosensibilité ou d'une éruption cutanée d'intensité légère à modérée, il convient de rappeler au patient qu'il doit utiliser quotidiennement une protection à écran solaire totale et éviter l'exposition au soleil (voir rubrique 4.4). La posologie de pirféridone peut être réduite à 801 mg par jour (soit 267 mg trois fois par jour). Si l'éruption cutanée persiste malgré tout après 7 jours, le traitement par Pirfenidon EG doit être interrompu pendant 15 jours en veillant à respecter une nouvelle phase de ré-augmentation de la posologie, selon le schéma d'augmentation posologique initial, pour atteindre la dose quotidienne recommandée.

Les patients doivent être informés qu'en cas de réaction de photosensibilité ou d'éruption cutanée sévère, ils doivent interrompre le traitement immédiatement et consulter un médecin (voir rubrique 4.4). Après disparition des lésions cutanées, le traitement par Pirfenidon EG peut être réinstauré par si le médecin l'estime approprié, en respectant une phase d'augmentation posologique pour atteindre la dose quotidienne recommandée, selon le jugement du médecin.

#### *Fonction hépatique*

En cas d'augmentation importante des alanine et/ou aspartate aminotransférases (ALAT/ASAT) avec ou sans augmentation de la bilirubinémie, le traitement devra être interrompu ou la posologie devra être ajustée selon les recommandations précisées à la rubrique 4.4.

### Populations particulières

#### Patients âgés

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus (voir rubrique 5.2).

### Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh). Cependant, les taux plasmatiques de pirfénidone pouvant augmenter en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la prudence est de mise chez ces patients lors du traitement par Pirfenidon EG. Le traitement par Pirfenidon EG ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une maladie rénale au stade terminal (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

### Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients atteints d'insuffisance rénale légère. Pirfenidon EG doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30 à 50 ml/min). Le traitement par Pirfenidon EG ne doit pas être administré chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou une maladie rénale au stade terminal nécessitant une dialyse (voir rubriques 4.3 et 5.2).

### Population pédiatrique

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de la pirfénidone dans la population pédiatrique dans l'indication de la FPI.

### **Mode d'administration**

Pirfenidon EG est destiné à un usage oral. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau et être pris avec de la nourriture, afin réduire le risque de nausées et d'étourdissements (voir rubriques 4.8 et 5.2).

## **4.3 Contre-indications**

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédent d'angio-œdème en association avec la pirfénidone (voir rubrique 4.4).
- Traitement concomitant par la fluvoxamine (voir rubrique 4.5).
- Insuffisance hépatique sévère ou maladie rénale au stade terminal (voir rubriques 4.2 et 4.4).
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou maladie rénale au stade terminal nécessitant une dialyse (voir rubriques 4.2 et 5.2).

## **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

### Fonction hépatique

Des élévations des transaminases ont été fréquemment rapportées chez les patients traités par la pirfénidone. Un bilan de la fonction hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine) doit être réalisé préalablement à l'instauration du traitement par pirfénidone, puis tous les mois pendant les 6 premiers mois et tous les 3 mois au-delà de cette période (voir rubrique 4.8).

Si un patient présente une augmentation des aminotransférases de > 3 à < 5 x LSN sans augmentation de la bilirubine et sans symptômes ou signes de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse après avoir débuté le traitement par pirfénidone, il convient d'exclure d'autres causes et de surveiller étroitement le patient. L'arrêt des autres médicaments pouvant entraîner une toxicité hépatique doit être envisagé. La dose de pirfénidone doit être réduite ou le traitement interrompu si la situation clinique le justifie. Après normalisation du bilan hépatique, la posologie de la pirfénidone pourra de nouveau être augmentée jusqu'à atteindre la dose quotidienne recommandée, si elle est tolérée par le patient.

### Atteinte hépatique d'origine médicamenteuse

Des élévations des ASAT et ALAT ont été associées de manière peu fréquente à une augmentation concomitante de la bilirubine. Des cas de lésions hépatiques graves d'origine

médicamenteuse, y compris des cas isolés à issue fatale, ont été rapportés depuis la commercialisation (voir rubrique 4.8).

En plus de la surveillance régulière du bilan hépatique recommandée, une évaluation clinique et un bilan de la fonction hépatique doivent être réalisés rapidement chez les patients présentant des symptômes pouvant évoquer une atteinte hépatique, notamment fatigue, anorexie, gêne abdominale supérieure droite, urines foncées ou ictère.

Si un patient présente une augmentation des aminotransférases de  $> 3$  à  $< 5 \times$  LSN, accompagnée d'une hyperbilirubinémie ou de signes cliniques ou de symptômes évoquant une atteinte hépatique, le traitement par pirfénidone doit être arrêté définitivement et le patient ne doit pas être ré-exposé au médicament.

Si un patient présente une augmentation des aminotransférases  $\geq 5 \times$  LSN, le traitement par pirfénidone doit être arrêté définitivement et le patient ne doit pas être ré-exposé au médicament.

#### Insuffisance hépatique

Chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child- Pugh), l'exposition systémique à la pirfénidone a été augmentée de 60 %. La pirfénidone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée préexistante (classes A et B de Child-Pugh), compte tenu du risque d'exposition accrue à la pirfénidone. Les patients doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité, particulièrement en cas de prise concomitante d'un inhibiteur connu du CYP1A2 (voir rubriques 4.5 et 5.2). La pirfénidone n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, elle ne doit pas être utilisée en cas d'insuffisance hépatique sévère (voir rubrique 4.3).

#### Réaction de photosensibilité et éruption cutanée

Une exposition directe à la lumière du soleil (y compris aux lampes solaires) doit être évitée ou réduite au minimum pendant le traitement par la pirfénidone. Il doit être recommandé aux patients d'utiliser quotidiennement une protection écran solaire totale, de porter des vêtements qui les protègent de l'exposition au soleil et d'éviter de prendre d'autres médicaments connus pour provoquer une photosensibilité. Il convient de bien informer les patients qu'ils doivent signaler les symptômes de réaction de photosensibilité ou d'éruption cutanée à leur médecin. La survenue de réactions de photosensibilité graves est peu fréquente. Des ajustements de la dose ou une interruption temporaire du traitement peuvent s'avérer nécessaires en cas de réaction de photosensibilité ou d'éruption cutanée légères à sévères (voir rubrique 4.2).

#### Réactions cutanées sévères

Un syndrome de Stevens-Johnson (SJS), une nécrolyse épidermique toxique (NET) et de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant menacer le pronostic vital ou être fatals, ont été signalés après la mise sur le marché lors du traitement par la pirfénidone. En cas de survenue de signes et de symptômes évoquant ces réactions, le traitement par pirfénidone doit être arrêté immédiatement. Si un patient a développé un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique ou une réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques lors de l'utilisation de la pirfénidone, le traitement par pirfénidone ne doit pas être réinstauré et doit être arrêté définitivement.

#### Angio-œdème/Anaphylaxie

Des cas d'angio-œdème (dont certains ont été graves), se manifestant par un gonflement du visage, des lèvres et/ou de la langue et pouvant être associés à des difficultés respiratoires ou à une respiration sifflante, ont été rapportés chez des patients traités par pirfénidone après sa mise sur le marché. Des cas de réaction anaphylactique ont également été rapportés. Par conséquent, les patients qui développent des signes ou symptômes d'angio-œdème ou de réaction allergique sévère à la suite de l'administration de la pirfénidone doivent arrêter

immédiatement le traitement. Les patients qui présentent un angio-oedème ou des réactions allergiques sévères doivent être pris en charge conformément à la norme de soins. Pirfenidone EG ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'angio-œdème ou d'hypersensibilité liée à la pirfenidone.

#### Étourdissements

Des étourdissements (sensations vertigineuses) ont été rapportés chez des patients prenant la pirfenidone. Les patients doivent par conséquent savoir comment ils réagissent à ce médicament avant d'entreprendre des activités exigeant une bonne vigilance mentale ou de la coordination (voir rubrique 4.7). Dans les études cliniques, la majorité des patients qui ont ressenti des étourdissements n'ont connu qu'un seul épisode et la plupart des événements se sont résorbés après une durée moyenne de 22 jours. Si les étourdissements ne s'atténuent pas ou s'ils s'aggravent, un ajustement de la dose, voire une interruption du traitement par pirfenidone, peut se justifier.

#### Fatigue

Des cas de fatigue ont été signalés chez des patients prenant la pirfenidone. Les patients doivent par conséquent savoir comment ils réagissent à ce médicament avant d'entreprendre des activités exigeant une bonne vigilance mentale ou de la coordination (voir rubrique 4.7).

#### Perte de poids

Une perte de poids a été signalée chez des patients traités par la pirfenidone (voir rubrique 4.8). Les médecins doivent surveiller le poids des patients et, si nécessaire, encourager une augmentation de l'apport calorique si la perte de poids est considérée comme étant cliniquement significative.

#### Hyponatrémie

Des cas d'hyponatrémie ont été rapportés chez des patients traités par la pirfenidone (voir rubrique 4.8). Les symptômes d'hyponatrémie pouvant être discrets et masqués par la présence de comorbidités, il est recommandé de surveiller régulièrement les paramètres biologiques appropriés, en particulier en présence de signes et de symptômes évocateurs tels que nausées, maux de tête ou étourdissements.

#### Excipients

Sodium : Ce médicament contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé pelliculé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Lactose : Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

### **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Environ 70 à 80 % de la pirfenidone sont métabolisés par l'enzyme CYP1A2 et la participation mineure d'autres isoenzymes CYP, notamment CYP2C9, 2C19, 2D6 et 2E1.

La consommation de jus de pamplemousse est associée à une inhibition de l'enzyme CYP1A2 et doit être évitée pendant le traitement par la pirfenidone.

#### Fluvoxamine et inhibiteurs du CYP1A2

Dans une étude de phase 1, la co-administration de pirfenidone et de fluvoxamine (un puissant inhibiteur du CYP1A2 ayant des effets inhibiteurs sur d'autres isoenzymes CYP [CYP2C9, 2C19 et 2D6]) a entraîné une augmentation d'un facteur 4 de l'exposition à la pirfenidone chez des non-fumeurs.

La pirfenidone est contre-indiquée chez les patients qui utilisent de façon concomitante la fluvoxamine (voir rubrique 4.3). La fluvoxamine doit être interrompue avant l'instauration du traitement par pirfenidone et elle doit être évitée pendant le traitement par pirfenidone, en

raison de la diminution de la clairance de la pirfénidone. D'autres traitements inhibiteurs à la fois du CYP1A2 et d'une ou de plusieurs autres isoenzymes CYP intervenant dans le métabolisme de la pirfénidone (p. ex. CYP2C9, 2C19 et 2D6) doivent être évités pendant le traitement par la pirfénidone.

Les extrapolations à partir des données *in vitro* et *in vivo* révèlent que les inhibiteurs sélectifs et puissants du CYP1A2 (p. ex. l'énoxacine) peuvent augmenter d'un facteur 2 à 4 environ l'exposition à la pirfénidone. Si l'administration concomitante de la pirfénidone et d'un inhibiteur sélectif puissant du CYP1A2 ne peut être évitée, la dose de pirfénidone devra être diminuée à 801 mg par jour (soit 267 mg trois fois par jour). Les patients doivent être surveillés étroitement pour détecter l'apparition d'effets indésirables associés au traitement par la pirfénidone. Le traitement sera arrêté si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Lors de l'administration concomitante de la pirfénidone et de 750 mg de ciprofloxacine (un inhibiteur modéré du CYP1A2), on a observé une augmentation de 81 % de l'exposition à la pirfénidone. Si l'administration de ciprofloxacine à la dose de 750 mg deux fois par jour ne peut être évitée, la dose de pirfénidone devra être diminuée à 1 602 mg par jour (soit 534 mg trois fois par jour). La pirfénidone doit être utilisée avec prudence lorsque la ciprofloxacine est utilisée à une dose de 250 mg ou 500 mg une ou deux fois par jour.

La pirfénidone doit être utilisée avec prudence chez les patients traités par d'autres inhibiteurs modérés du CYP1A2 (p. ex. amiodarone, la propafénone).

Il convient également d'être particulièrement prudent lorsque des inhibiteurs du CYP1A2 sont utilisés en concomitance avec de puissants inhibiteurs d'une ou de plusieurs autres isoenzymes CYP intervenant dans le métabolisme de la pirfénidone, telles que le CYP2C9 (p. ex. amiodarone, fluconazole), le 2C19 (p. ex. chloramphénicol) et le 2D6 (p. ex. fluoxétine, paroxétine).

#### Tabagisme et inducteurs du CYP1A2

Une étude de phase I portant sur les interactions a évalué l'effet de la consommation de cigarettes (effet inducteur du CYP1A2) sur les propriétés pharmacocinétiques de la pirfénidone. L'exposition à la pirfénidone chez les fumeurs équivalait à 50 % de celle observée chez les non-fumeurs. Le tabagisme peut induire la production d'enzymes hépatiques et donc accroître la clairance du médicament et diminuer ainsi l'exposition systémique. L'administration concomitante de puissants inducteurs du CYP1A2, incluant la consommation de tabac, doit être évitée pendant le traitement par la pirfénidone en raison de la relation observée entre la consommation de cigarettes et son effet potentiel d'induction du CYP1A2. Il faut encourager les patients à interrompre l'utilisation de puissants inducteurs du CYP1A2 et à arrêter de fumer avant et pendant le traitement par la pirfénidone.

Dans le cas d'inducteurs modérés du CYP1A2 (p. ex. oméprazole), l'utilisation concomitante peut théoriquement entraîner une diminution des concentrations plasmatiques de pirfénidone.

L'administration concomitante de médicaments qui agissent en tant qu'inducteurs puissants à la fois du CYP1A2 et d'autres isoenzymes CYP intervenant dans le métabolisme de la pirfénidone (p. ex. rifampicine) peut entraîner une baisse importante des concentrations plasmatiques de pirfénidone. Ces médicaments doivent être évités dans la mesure du possible.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la pirfénidone chez la femme enceinte.

Chez l'animal, la pirfénidone et/ou ses métabolites traversent la barrière placentaire, avec un risque d'accumulation de la pirfénidone et/ou de ses métabolites dans le liquide amniotique.

Des rats ayant reçu des doses élevées ( $\geq 1000$  mg/kg/jour) ont présenté un allongement de

la durée de gestation et une réduction de la viabilité des fœtus.

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Pirfenidon EG pendant la grossesse.

#### Allaitement

On ne sait pas si la pirfénidone ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles obtenues chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de pirfénidone et/ou de ses métabolites dans le lait, avec un risque d'accumulation de la pirfénidone et/ou de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Un risque pour l'enfant allaité ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement avec Pirfenidon EG, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la mère.

#### Fertilité

Lors des études précliniques, aucun effet délétère n'a été observé sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

### **4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

La pirfénidone peut provoquer des étourdissements et de la fatigue, susceptibles d'avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Par conséquent, les patients qui présentent de tels symptômes doivent faire preuve de prudence lorsqu'ils conduisent ou utilisent des machines.

### **4.8 Effets indésirables**

#### Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment observés pendant les études cliniques menées avec la pirfénidone à la dose de 2403 mg/jour, par rapport au placebo, ont été respectivement les suivants : nausées (32,4 % contre 12,2 %), rash (26,2 % contre 7,7 %), diarrhées (18,8 % contre 14,4 %), fatigue (18,5 % contre 10,4 %), dyspepsie (16,1 % contre 5,0 %), diminution de l'appétit (20,7 % contre 8,0%), céphalées (10,1 % contre 7,7 %) et réaction de photosensibilité (9,3 % contre 1,1 %).

#### Tableau récapitulatif des effets indésirables

La sécurité de la pirfénidone a été évaluée dans des études cliniques incluant 1 650 patients et volontaires sains. Plus de 170 patients ont été suivis dans le cadre d'études conduites en ouvert pendant plus de cinq ans, dont certains sur une période allant jusqu'à 10 ans.

Le tableau 1 présente les effets indésirables rapportés à une fréquence  $\geq 2\%$  chez 623 patients ayant reçu la pirfénidone à la dose recommandée de 2403 mg/jour dans trois études pivots de phase 3 regroupées. Les effets indésirables rapportés depuis la mise sur le marché sont également énumérés dans le tableau 1. Les effets indésirables sont énumérés par classes de systèmes d'organes (CSO) et pour chaque groupe de fréquences [ $(\geq 1/10)$ , fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\,000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\,000$ ,  $< 1/1\,000$ ), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)], les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

| <b>Tableau 1 Effets indésirables par CSO et fréquences selon la convention MedDRA</b> |                                                |
|---------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------|
| <b>Infections et infestations</b>                                                     |                                                |
| Très fréquent                                                                         | Infection des voies respiratoires supérieures. |
| Fréquent                                                                              | Infection des voies urinaires.                 |
| <b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>                            |                                                |

| Tableau 1 Effets indésirables par CSO et fréquences selon la convention MedDRA |                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Peu fréquent                                                                   | Agranulocytose <sup>1</sup>                                                                                                                     |
| <b>Affections du système immunitaire</b>                                       |                                                                                                                                                 |
| Peu fréquent                                                                   | Angio-œdème <sup>1</sup>                                                                                                                        |
| Fréquence indéterminée                                                         | Anaphylaxie <sup>1</sup> .                                                                                                                      |
| <b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>                              |                                                                                                                                                 |
| Très fréquent                                                                  | Perte de poids,<br>diminution de l'appétit.                                                                                                     |
| Peu fréquent                                                                   | Hyponatrémie <sup>1</sup>                                                                                                                       |
| <b>Affections psychiatriques</b>                                               |                                                                                                                                                 |
| Très fréquent                                                                  | Insomnie.                                                                                                                                       |
| <b>Affections du système nerveux</b>                                           |                                                                                                                                                 |
| Très fréquent                                                                  | Céphalées,<br>sensations vertigineuses.                                                                                                         |
| Fréquent                                                                       | Somnolence.<br>dysgueusie,<br>léthargie.                                                                                                        |
| <b>Affections vasculaires</b>                                                  |                                                                                                                                                 |
| Fréquent                                                                       | Bouffées de chaleur.                                                                                                                            |
| <b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>                  |                                                                                                                                                 |
| Très fréquent                                                                  | Dyspnée,<br>toux.                                                                                                                               |
| Fréquent                                                                       | Toux productive.                                                                                                                                |
| <b>Affections gastro-intestinales</b>                                          |                                                                                                                                                 |
| Très fréquent                                                                  | Dyspepsie,<br>nausées,<br>diarrhée,<br>reflux gastro-œsophagien,<br>vomissements,<br>constipation.                                              |
| Fréquent                                                                       | Distension abdominale,<br>gêne abdominale,<br>douleurs abdominales,<br>douleur abdominale haute,<br>gêne gastrique,<br>gastrite,<br>flatulence. |
| <b>Affections hépato-biliaires</b>                                             |                                                                                                                                                 |
| Fréquent                                                                       | ALAT augmentée,<br>ASAT augmentée,                                                                                                              |

| <b>Tableau 1 Effets indésirables par CSO et fréquences selon la convention MedDRA</b> |                                                                                                                                                                                         |
|---------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                       | gamma-glutamyltransférase augmentée.                                                                                                                                                    |
| Peu fréquent                                                                          | Elévation de la bilirubinémie totale, associée à des élévations des ALAT et des ASAT <sup>1</sup><br>Atteinte hépatique d'origine médicamenteuse <sup>2</sup> .                         |
| <b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>                                  |                                                                                                                                                                                         |
| Très fréquent                                                                         | Rash.                                                                                                                                                                                   |
| Fréquent                                                                              | Réaction de photosensibilité,<br>prurit,<br>érythème,<br>sécheresse cutanée,<br>éruption érythémateuse<br>éruption maculaire,<br>éruption prurigineuse.                                 |
| Fréquence indéterminée                                                                | Syndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> ,<br>nécrolyse épidermique toxique <sup>1</sup> ,<br>réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) <sup>1</sup> . |
| <b>Affections musculosquelettiques et systémiques</b>                                 |                                                                                                                                                                                         |
| Très fréquent                                                                         | Arthralgies.                                                                                                                                                                            |
| Fréquent                                                                              | Myalgies.                                                                                                                                                                               |
| <b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>                        |                                                                                                                                                                                         |
| Très fréquent                                                                         | Fatigue.                                                                                                                                                                                |
| Fréquent                                                                              | Asthénie,<br>douleur thoracique non cardiaque.                                                                                                                                          |
| <b>Lésions, intoxications et complications liées aux procédures</b>                   |                                                                                                                                                                                         |
| Fréquent                                                                              | Coup de soleil.                                                                                                                                                                         |

<sup>1</sup> Identifiés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation (voir rubrique 4.4).

<sup>2</sup> Des cas de lésions hépatiques graves d'origine médicamenteuse, y compris des cas à issue fatale, ont été rapportés dans le cadre de la surveillance post-commercialisation (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les analyses ajustées sur l'exposition réalisées à partir des données groupées des études cliniques conduites dans la FPI ont confirmé que le profil de sécurité et de tolérance de pirféridone chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique sévère (n = 366) est cohérent avec celui établi chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique à un stade moins avancé (n = 942).

#### Description d'effets indésirables sélectionnés

##### *Diminution de l'appétit*

Au cours des essais cliniques pivots, les cas de diminution de l'appétit ont pu être facilement pris en charge et n'ont généralement pas été associés à des séquelles significatives. Peu fréquemment, les cas de diminution de l'appétit se sont accompagnés d'une perte de poids significative et ont nécessité une intervention médicale.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

### **Belgique**

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - [www.afmps.be](http://www.afmps.be) - Division Vigilance : Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be) - E-mail : [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.be)

### **Luxembourg**

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la Pharmacie et des Médicaments de la Direction de la Santé – site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance).

## **4.9 Surdosage**

L'expérience clinique acquise en matière de surdosage est limitée. Des doses répétées de pirfénidone, allant jusqu'à une dose totale de 4806 mg/jour, ont été administrées à raison de 6 gélules de 267 mg trois fois par jour à des volontaires sains adultes avec une période d'augmentation posologique de la dose s'étalant sur 12 jours. Les effets indésirables ont été légers, passagers et correspondaient aux effets les plus couramment rapportés pour la pirfénidone.

En cas de suspicion d'un surdosage, il convient d'administrer au patient un traitement de soutien comprenant une surveillance des signes vitaux et une observation étroite de son état clinique.

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : Immunosuppresseurs, autres immunosuppresseurs, Code ATC : L04AX05

Le mécanisme d'action de la pirfénidone n'est pas complètement établi. Cependant, les données existantes suggèrent que la pirfénidone possède à la fois des propriétés anti-fibrotiques et anti-inflammatoires dans différents modèles *in vitro* et modèles animaux de fibrose pulmonaire (fibroses induites par la bléomycine et par une transplantation).

La FPI est une maladie pulmonaire fibrotique et inflammatoire chronique dans laquelle sont impliquées la synthèse et la libération de cytokines pro-inflammatoires, incluant le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine-1-bêta (IL-1 $\beta$ ). Il a été montré que la pirfénidone réduit l'accumulation de cellules inflammatoires en réponse à divers stimuli.

La pirfénidone atténue la prolifération des fibroblastes, la production de protéines et de cytokines associées à la fibrose, ainsi que l'augmentation de la biosynthèse et de l'accumulation de matrice extracellulaire en réponse aux cytokines/facteurs de croissance, comme le facteur de croissance transformant bêta (TGF- $\beta$ ) et le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF).

### Efficacité clinique

L'efficacité clinique de la pirfénidone a été étudiée dans quatre études de phase 3, multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo, chez des patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique. Trois de ces études de phase 3 (PIPF-004, PIPF-006 et PIPF-016) étaient des études multinationales et une étude (SP3) a été menée au Japon.

Les études PIPF-004 et PIPF-006 ont porté sur la comparaison entre traitement par la pirfénidone, administrée à raison de 2403 mg/jour, et le placebo. Les études étaient de conception quasi-identique, hormis quelques exceptions, notamment un groupe de doses intermédiaires (1197 mg/jour) prévu dans l'étude PIPF-004. Dans les deux études, le traitement était administré trois fois par jour pendant au moins 72 semaines. Le principal critère

d'évaluation de l'efficacité dans les deux études était la variation de la capacité vitale forcée (CVF) entre l'inclusion et la semaine 72, exprimée en pourcentage de la valeur prédite. Dans les populations groupées des études PIPF-004 et PIPF-006 traitées à la dose de 2 403 mg/jour, comprenant au total 692 patients, la valeur médiane de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique était de 73,9 % dans le groupe pirfénidone (valeurs extrêmes : 50 % - 123 %) et 72,0 % dans le groupe placebo (valeurs extrêmes : 48 % - 138 %). La valeur médiane de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLCO) exprimée en pourcentage de la valeur théorique était de 45,1 % dans le groupe pirfénidone (valeurs extrêmes : 25 % - 81 %) et de 45,6 % dans le groupe placebo (valeurs extrêmes : 21 % - 94 %). Dans l'étude PIPF-004, 2,4 % des patients groupe pirfénidone et 2,1 % des patients du groupe placebo avaient une CVF inférieure à 50 % et/ou une DLCO inférieure à 35 % à l'inclusion. Dans l'étude PIPF-006, 1,0 % des patients du groupe pirfénidone et 1,4 % des patients du groupe placebo avaient une CVF inférieure à 50 % et/ou une DLCO inférieure à 35 % à l'inclusion.

Dans l'étude PIPF-004, la baisse du pourcentage de la valeur prédite de la CVF entre les valeurs à l'inclusion et à la semaine 72 de traitement a été significativement réduite dans le groupe de patients ayant reçu la pirfénidone (N = 174), en comparaison avec les patients ayant reçu le placebo (N = 174 ; p = 0,001, ANCOVA des rangs). Le traitement par la pirfénidone a également réduite de façon significative la baisse de la CVF, exprimée en pourcentage de la valeur prédite, entre l'inclusion et les semaines 24 (p = 0,014), 36 (p < 0,001), 48 (p < 0,001) et 60 (p < 0,001). A la semaine 72, une baisse par rapport à l'inclusion de la CVF, exprimée en pourcentage de la valeur prédite, supérieure ou égale à 10 % (une valeur seuil prédictive du risque de mortalité dans la fibrose pulmonaire idiopathique) a été observée chez 20 % des patients ayant reçu la pirfénidone, contre 35 % des patients ayant reçu le placebo (Tableau 2).

**Tableau 2 Évaluation par catégorie de la baisse de la CVF, exprimée en pourcentage de la valeur prédite, entre les valeurs à l'inclusion dans l'étude et la semaine 72 -étude PIPF-004**

|                                              | <b>Pirfénidone<br/>2403 mg/jour<br/>(N=174)</b> | <b>Placebo<br/>(N=174)</b> |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------|
| Baisse ≥ 10 % ou décès ou greffe de poumons  | 35 (20 %)                                       | 60 (34 %)                  |
| Baisse inférieure à 10 %                     | 97 (56 %)                                       | 90 (52 %)                  |
| Pas de baisse (modification de la CVF > 0 %) | 42 (24 %)                                       | 24 (14 %)                  |

Bien que l'analyse ANCOVA des rangs susmentionnée n'ait pas révélé de différence entre les valeurs à l'inclusion dans l'étude et la semaine 72 entre les patients ayant reçu la pirfénidone et ceux ayant reçu le placebo en termes de variation de la distance parcourue lors du test de marche à 6 minutes (6MWT), une analyse *ad hoc* a montré que 37 % des patients ayant reçu la pirfénidone présentaient une baisse supérieure ou égale à 50 m de la distance du 6MWT, contre 47 % des patients ayant reçu le placebo dans l'étude PIPF-004.

Dans l'étude PIPF-006, le traitement par la pirfénidone (N = 171) n'a pas réduit la baisse de la CVF, exprimée en pourcentage de la valeur prédite, entre les valeurs à l'inclusion et la semaine 72, par comparaison avec le placebo (N = 173 ; p = 0,501). Cependant, le traitement par pirfénidone a diminué la baisse de la CVF, exprimée en pourcentage de la valeur prédite, entre les valeurs à l'inclusion et les semaines 24 (p < 0,001), 36 (p = 0,011) et 48 (p = 0,005). A la semaine 72, une baisse de la CVF ≥ 10 % a été observée chez 23 % des patients ayant reçu la pirfénidone et chez 27 % des patients ayant reçu le placebo (Tableau 3).

**Tableau 3 Évaluation par catégorie de la baisse de la CVF, exprimée en pourcentage de la valeur prédite, entre les valeurs à l'inclusion dans l'étude et la semaine 72 -étude PIPF-006**

**Tableau 3 Évaluation par catégorie de la baisse de la CVF, exprimée en pourcentage de la valeur prédite, entre les valeurs à l'inclusion dans l'étude et la semaine 72 -étude PIPF-006**

|                                              | <b>Pirfénidone<br/>2403 mg/jour<br/>(N=171)</b> | <b>Placebo<br/>(N=173)</b> |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------|
| Baisse ≥ 10 % ou décès ou greffe de poumons  | 39 (23 %)                                       | 46 (27 %)                  |
| Baisse inférieure à 10 %                     | 88 (52 %)                                       | 89 (51 %)                  |
| Pas de baisse (modification de la CVF > 0 %) | 44 (26 %)                                       | 38 (22 %)                  |

La réduction de distance parcourue dans le test 6MWT entre les valeurs à l'inclusion dans l'étude et la semaine 72 a été significativement plus faible, comparée à celle du groupe placebo, dans l'étude PIPF- 006 ( $p < 0,001$ , analyse ANCOVA des rangs). De plus, dans une analyse *ad hoc*, 33 % des patients ayant reçu la pirfénidone présentaient une baisse ≥ 50 m de la distance parcourue dans le test 6MWT, contre 47 % des patients ayant reçu le placebo dans l'étude PIPF-006.

Dans l'analyse groupée des études PIPF-004 et PIPF-006, le taux de mortalité dans le groupe ayant reçu la pirfénidone à la dose de 2 403 mg/jour s'est établi à 7,8 %, contre 9,8 % dans le groupe placebo (HR de 0,77 [IC à 95 %, 0,47-1,28]).

L'étude PIPF-016 a comparé le traitement par la pirfénidone, à la dose de 2 403 mg/jour, au placebo. Le traitement a été administré trois fois par jour pendant 52 semaines. Le critère d'évaluation principal était la variation entre l'inclusion et la semaine 52 de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur prédite. Chez 555 patients, la médiane de la CVF et de la DLCO (en %) était respectivement de 68 % (intervalle : 48-91 %) et de 42 % (intervalle : 27-170 %). A l'inclusion, 2 % des patients avaient une CVF inférieure à 50 % et 21 % des patients une DLCO inférieure à 35 %.

Dans l'étude PIPF-016, la baisse de la CVF, exprimée en pourcentage de la valeur prédite, entre l'inclusion et la semaine 52 de traitement, a été significativement réduite chez les patients recevant la pirfénidone (N = 278) par rapport aux patients recevant le placebo (N = 277,  $p < 0,000001$ , analyse ANCOVA des rangs). Une diminution significative de la CVF, exprimée en pourcentage de la valeur prédite, a également été observée dans le groupe pirfénidone aux semaines 13 ( $p < 0,000001$ ), 26 ( $p < 0,000001$ ) et 39 ( $p = 0,000002$ ). A la semaine 52, une baisse de ≥ 10 % par rapport à l'inclusion de la CVF, exprimée en pourcentage de la valeur prédite, ou une baisse des décès a été observée chez 17 % des patients recevant la pirfénidone EG, contre 32 % de ceux recevant le placebo (Tableau 4).

**Tableau 4 Évaluation par catégorie de la baisse de la CVF, exprimée en pourcentage de la valeur prédite, entre les valeurs à l'inclusion dans l'étude et la semaine 52 -étude PIPF-016**

|                                              | <b>Pirfénidone<br/>2403 mg/jour<br/>(N=278)</b> | <b>Placebo<br/>(N=277)</b> |
|----------------------------------------------|-------------------------------------------------|----------------------------|
| Baisse ≥ 10 % ou décès                       | 46 (17 %)                                       | 88 (32 %)                  |
| Baisse inférieure à 10 %                     | 169 (61 %)                                      | 162 (58 %)                 |
| Pas de baisse (modification de la CVF > 0 %) | 63 (23 %)                                       | 27 (10 %)                  |

La baisse de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes entre l'inclusion et la semaine 52 a été significativement réduite chez les patients recevant la pirfénidone par rapport à ceux recevant le placebo dans l'étude PIPF-016 ( $p = 0,036$ , analyse ANCOVA par rangs) ;

26 % des patients recevant la pirfénidone ont montré une baisse  $\geq 50$  m de la distance du test de marche de 6 minutes, contre 36 % des patients recevant le placebo.

Dans une analyse groupée prédéfinie des études PIPF-016, PIPF-004 et PIPF-006 réalisée au mois 12 des études, les décès toutes causes confondues ont été significativement moins nombreux dans le groupe pirfénidone 2403 mg/jour (3,5 %, 22 patients sur 623) que dans le groupe placebo (6,7 %, 42 patients sur 624) ; ceci équivaut à une réduction de 48 % du risque de décès toutes causes confondues au cours des 12 premiers mois (HR 0,52 [IC de 95 %, 0,31-0,87],  $p = 0,0107$ , test du log-rank).

L'étude (SP3) menée chez des patients japonais avait pour objectif de comparer la pirfénidone à la dose de 1800 mg/jour (comparable à la dose de 2403 mg/jour dans les populations américaines et européennes des études PIPF-004/006 sur une base normalisée en fonction du poids) avec un placebo (N = 110, N = 109, respectivement). Le traitement par la pirfénidone a significativement réduit la baisse moyenne de la capacité vitale (CV) à la semaine 52 (critère d'évaluation principal), par comparaison avec le placebo ( $-0,09 \pm 0,02$  l contre  $-0,16 \pm 0,02$  l respectivement,  $p = 0,042$ ).

#### Patients présentant une FPI avec une insuffisance respiratoire sévère

Les analyses réalisées a posteriori chez les patients avec une FPI sévère avec une CVF < 50 % et/ou une DLCO < 35 % à l'inclusion dans les populations regroupées des études PIPF-004, PIPF-006 et PIPF-016 (N = 170), la baisse annuelle de la CVF était de -150,9 mL chez les patients recevant pirfénidone (n = 90) et -277,6 mL chez ceux recevant le placebo (n = 80).

Dans une étude clinique (MA29957) de Phase IIb de 52 semaines, multicentrique, randomisée, en double aveugle, contrôlée contre placebo conduite chez 89 patients présentant une FPI avec une insuffisance respiratoire sévère (DLCO < 40 %) et un haut risque d'hypertension pulmonaire de grade 3, et traités par pirfénidone en monothérapie, la diminution de la CVF était similaire à celle observée chez des patients traités par pirfénidone dans les analyses réalisées a posteriori dans les populations groupées des études de phase 3 PIPF-004, PIPF-006 et PIPF-016.

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Pirfenidon EG dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la FPI (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

## **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

### Absorption

L'administration des gélules de pirfénidone au moment des repas entraîne une forte réduction de la  $C_{\max}$  (de 50 %) et une diminution de l'effet sur l'ASC, par rapport à la prise à jeun. Après administration orale d'une dose unique de 801 mg à des volontaires sains adultes (âgés de 50 à 66 ans) lors d'un repas, la vitesse d'absorption de la pirfénidone a été plus lente, alors que l'ASC chez les sujets qui s'étaient alimentés était d'environ 80 à 85 % de l'ASC observée dans le groupe à jeun. La bioéquivalence a été démontrée chez les sujets à jeun entre un comprimé à 801 mg et trois gélules à 267 mg. Chez les sujets ayant pris un repas, la bioéquivalence a été établie entre le comprimé à 801 mg et les gélules sur la base de l'ASC, mais les intervalles de confiance à 90 % pour la  $C_{\max}$  (108,26 %-125,60 %) ont légèrement dépassé la limite de bioéquivalence standard (IC à 90 % : 80,00 %-125,00 %). L'effet de la prise alimentaire sur l'ASC est le même que la pirfénidone soit administrée par voie orale sous forme de comprimé ou sous forme de gélule. Par rapport à l'état à jeun, l'administration de l'une ou l'autre des formulations avec de la nourriture a réduit la  $C_{\max}$  de la pirfénidone, la  $C_{\max}$  étant un peu moins réduite avec le comprimé de pirfénidone (réduction de 40 %) qu'avec les gélules de pirfénidone (réduction de 50 %). Une incidence réduite d'événements indésirables

(nausées et étourdissements) a été observée chez les sujets prenant un repas, par comparaison avec le groupe à jeun. Par conséquent, il est recommandé d'administrer la pirfénidone avec de la nourriture, afin de réduire l'incidence des nausées et des étourdissements.

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

#### Distribution

La pirfénidone se lie à des protéines plasmatiques humaines, principalement à l'albumine sérique. Globalement, le taux moyen de liaison se situait entre 50 et 58 % aux concentrations observées dans les études cliniques (entre 1 et 100 µg/ml). Le volume apparent moyen de distribution à l'état d'équilibre après administration orale est d'environ 70 l, ce qui témoigne d'une distribution modérée de la pirfénidone dans les tissus.

#### Biotransformation

Environ 70 à 80 % de la pirfénidone sont métabolisés par l'enzyme CYP1A2 et la participation mineure d'autres isoenzymes CYP, notamment CYP2C9, 2C19, 2D6 et 2E1. Les données *in vitro* indiquent une activité pharmacodynamique significative du métabolite principal (la 5-carboxy-pirfénidone) à des concentrations supérieures aux concentrations plasmatiques maximales observées chez les patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique. Un effet cliniquement significatif est donc possible chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée lorsque l'exposition plasmatique à la 5-carboxy-pirfénidone est augmentée.

#### Elimination

La clairance orale de la pirfénidone semble être modestement saturable. Dans une étude de recherche de dose, menée chez des adultes sains relativement âgés ayant reçu des doses multiples comprises entre 267 mg et 1 335 mg trois fois par jour, la clairance moyenne diminuait d'environ 25 % au-delà d'une dose de 801 mg trois fois par jour. Après administration d'une dose unique de pirfénidone chez des adultes sains relativement âgés, la valeur moyenne de la demi-vie d'élimination terminale apparente était d'environ 2,4 heures. Près de 80 % d'une dose de pirfénidone administrée par voie orale sont éliminés dans l'urine dans les 24 heures qui suivent la prise. La majeure partie de la pirfénidone est excrétée sous la forme du métabolite 5-carboxy-pirfénidone (> 95 % de la pirfénidone récupérée), moins de 1 % de la pirfénidone excrétée dans l'urine étant inchangée.

#### Populations spéciales

##### Insuffisance hépatique

Les propriétés pharmacocinétiques de la pirfénidone et du métabolite 5-carboxy-pirfénidone ont été comparées chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh) et chez des sujets ayant une fonction hépatique normale. Les résultats ont montré une augmentation moyenne de 60 % de l'exposition à la pirfénidone après une dose unique de 801 mg de pirfénidone (3 gélules de 267 mg) chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. La pirfénidone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée et doivent être étroitement surveillés afin de détecter tout signe de toxicité, particulièrement en cas de prise concomitante d'un inhibiteur connu du CYP1A2 (voir rubriques 4.2 et 4.4). La pirfénidone est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère et de maladie rénale au stade terminal (voir rubriques 4.2 et 4.3).

##### Insuffisance rénale

Aucune différence cliniquement significative n'a été observée dans les paramètres pharmacocinétiques de la pirfénidone chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à sévère, par rapport aux paramètres observés chez les sujets ayant une fonction rénale normale. La substance mère est principalement métabolisée en 5-carboxy-pirfénidone. La moyenne (écart type) de l'ASC<sub>0-∞</sub> des concentrations du 5-carboxy-pirfénidone a été significativement supérieure dans les groupes de patients présentant une insuffisance rénale

modérée (100 [26,3] mg•h/l ; p = 0,009) et sévère (168 [67,4] mg•h/l ; p < 0,0001), par rapport au groupe de patients dont la fonction rénale était normale (28,7 [4,99] mg•h/l).

| Groupe<br>Insuffisance<br>Rénale | Statistique                                 | ASC <sub>0-∞</sub> (mg•h/l) |                          |
|----------------------------------|---------------------------------------------|-----------------------------|--------------------------|
|                                  |                                             | Pirfénidone                 | 5-Carboxy-pirfénidone    |
| Normal<br>n=6                    | Moyenne (ET)                                | 42,6 (17,9)                 | 28,7 (4,99)              |
|                                  | Médiane (25 <sup>e</sup> –75 <sup>e</sup> ) | 42,0 (33,1-55,6)            | 30,8 (24,1-32,1)         |
| Légère<br>n=6                    | Moyenne (ET)                                | 59,1 (21,5)                 | 49,3 <sup>a</sup> (14,6) |
|                                  | Médiane (25 <sup>e</sup> –75 <sup>e</sup> ) | 51,6 (43,7-80,3)            | 43,0 (38,8-56,8)         |
| Modérée<br>n=6                   | Moyenne (ET)                                | 63,5 (19,5)                 | 100 <sup>b</sup> (26,3)  |
|                                  | Médiane (25 <sup>e</sup> –75 <sup>e</sup> ) | 66,7 (47,7-76,7)            | 96,3 (75,2-123)          |
| Sévère<br>n=6                    | Moyenne (ET)                                | 46,7 (10,9)                 | 168 <sup>c</sup> (67,4)  |
|                                  | Médiane (25 <sup>e</sup> –75 <sup>e</sup> ) | 49,4 (40,7-55,8)            | 150 (123-248)            |

ASC<sub>0-∞</sub> = Aire sous la courbe de la concentration du temps zéro à l'infini.

<sup>a</sup> Valeur de p comparativement à la normale = 1,00 (comparaison par paires avec la méthode de Bonferroni)

<sup>b</sup> Valeur de p comparativement à la normale = 0,009 (comparaison par paires avec la méthode de Bonferroni)

<sup>c</sup> Valeur de p comparativement à la normale < 0,0001 (comparaison par paires avec la méthode de Bonferroni)

L'exposition à la 5-carboxy-pirfénidone augmente d'un facteur ≥ 3,5 chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée, on ne peut exclure une activité pharmacodynamique cliniquement significative du métabolite. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère qui sont traités par la pirfénidone. La pirfénidone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. L'utilisation de la pirfénidone est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou une maladie rénale au stade terminal nécessitant une dialyse (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Les analyses pharmacocinétiques de population de 4 études menées chez des sujets sains ou des sujets insuffisants rénaux, ainsi que d'une étude réalisée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique n'ont montré aucun effet cliniquement significatif sur la pharmacocinétique de la pirfénidone qui soit dû à l'âge, au sexe ou à la taille corporelle.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité et cancérogenèse, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans des études de toxicologie en administration répétée, on a observé des augmentations du poids du foie chez la souris, le rat et le chien ; ces augmentations s'accompagnaient souvent d'une hypertrophie centrolobulaire hépatique. Une réversibilité a été observée après l'arrêt du traitement. Une augmentation de l'incidence des tumeurs du foie a été observée dans des études de carcinogénicité menées chez le rat et la souris. Ces observations hépatiques sont en concordance avec une induction d'enzymes hépatiques microsomales, un effet qui n'a pas été observé chez les patients prenant la pirfénidone. Ces résultats ne sont pas considérés comme ayant une signification clinique pour l'être humain.

Une augmentation statistiquement significative des tumeurs de l'utérus a été observée chez

les rats femelles ayant reçu 1500 mg/kg/jour, soit 37 fois la dose humaine de 2403 mg/jour. Les résultats des études mécanistiques indiquent que la survenue de tumeurs de l'utérus est probablement liée à un déséquilibre chronique d'une hormone sexuelle modulée par la dopamine, faisant intervenir chez le rat un mécanisme endocrine spécifique de l'espèce, qui n'existe pas chez l'homme.

Des études de toxicité sur la reproduction n'ont démontré aucun effet indésirable sur la fertilité des mâles ou des femelles, ni sur le développement postnatal des portées chez le rat, et aucun signe de tératogénicité n'a été observé chez le rat (à 1000 mg/kg/jour) ni chez le lapin (à 300 mg/kg/jour). Chez l'animal, la pirfénidone et/ou ses métabolites traversent la barrière placentaire, avec un risque d'accumulation de la pirfénidone et/ou de ses métabolites dans le liquide amniotique. A doses élevées ( $\geq 450$  mg/kg/jour), la pirfénidone entraîne chez le rat un allongement du cycle ovulatoire et une incidence élevée de cycles irréguliers. A des doses très élevées ( $\geq 1000$  mg/kg/jour), les rats femelles ont présenté une prolongation de la durée de gestation et une baisse de la viabilité fœtale. Des études menées chez des rats femelles allaitantes indiquent que la pirfénidone et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait, avec un risque d'accumulation de la pirfénidone et/ou de ses métabolites dans le lait.

La pirfénidone n'a présenté aucun signe d'activité mutagène ou génotoxique dans une batterie standard de tests et ne s'est pas révélée mutagène lorsqu'elle a été testée sous exposition aux UV. Testée dans des conditions d'exposition aux UV, la pirfénidone a été positive lors d'une recherche d'activité photoclastogène sur des cellules pulmonaires de hamster chinois.

Une phototoxicité et une irritation ont été observées chez le cobaye, après administration orale de pirfénidone et dans des conditions d'exposition aux UVA/UVB. La sévérité des lésions phototoxiques a été réduite au minimum par l'application d'un écran solaire.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1 Liste des excipients**

#### Noyau du comprimé :

Lactose monohydraté  
Croscarmellose sodique  
Hypromellose

Silice colloïdale anhydre  
Stéarate de magnésium

#### Pelliculage :

Alcool polyvinylique, partiellement hydrolysé  
Dioxyde de titane (E171)  
Macrogol 3350  
Talc  
Oxyde de fer jaune (E172) (Pirfenidon EG 267 mg et 534 mg).  
Oxyde de rouge (E172) (Pirfenidon EG 534 mg et 801 mg)  
Oxyde de fer noir (E172) (Pirfenidon EG 801 mg)

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

2 ans.

## 6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de conditions particulières de conservation.

## 6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Pour les plaquettes :

Plaquette ou plaquette unidose en feuillet de protection en aluminium et film blanc opaque en PVC/PVdC.

Plaquette ou plaquette unidose en feuillet de protection en aluminium et film blanc opaque en PVC/PCTFE.

Pour les emballages de flacon en PEHD :

Comprimés conditionnés dans un flacon opaque blanc et rond en PEHD, doté d'un opercule pelable thermoscellage et d'une fermeture de sécurité enfant en polypropylène.

Conditionnements :

### *Plaquette*

Pirfenidon EG 267 mg est disponible en emballages contenant 21, 63, 84, 90, 168, 180, 252 ou 270 comprimés pelliculés.

Pirfenidon EG 534 mg est disponible en emballages contenant 21 ou 84 comprimés pelliculés.

Pirfenidon EG 801 mg est disponible en emballages contenant 21, 63, 84, 90, 168, 180, 252 ou 270 comprimés pelliculés.

### *Plaquette unidose*

Pirfenidon EG 267 mg est disponible en emballages contenant 21x1, 63x1, 84x1, 90x1, 168x1, 180x1, 252x1 or 270x1 comprimés pelliculés.

Pirfenidon EG 534 mg est disponible en emballages contenant 21x1 ou 84x1 comprimés pelliculés.

Pirfenidon EG 801 mg est disponible en emballages contenant 21x1, 63x1, 84x1, 90x1, 168x1, 180x1, 252x1 or 270x1 comprimés pelliculés.

### *Flacon en PEHD*

Pirfenidon EG 267 mg est disponible en emballages contenant 21, 90 ou 180 comprimés pelliculés.

Pirfenidon EG 534 mg est disponible en emballages contenant 21 ou 90 comprimés pelliculés.

Pirfenidon EG 801 mg est disponible en emballages contenant 90 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## 6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

## 7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

EG (Eurogenerics) SA  
Heizel Esplanade b22  
1020 Bruxelles

## 8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pirfenidon EG 267 mg comprimés pelliculés (PVC/PVdC) : BE599520

Pirfenidon EG 267 mg comprimés pelliculés (PVC/PCTFE) : BE599546

Pirfenidon EG 267 mg comprimés pelliculés (Flacon en PEHD) : BE599511

Pirfenidon EG 534 mg comprimés pelliculés (PVC/PVdC) : BE599564  
Pirfenidon EG 534 mg comprimés pelliculés (PVC/PCTFE) : BE599573  
Pirfenidon EG 534 mg comprimés pelliculés (Flacon en PEHD) : BE599555

Pirfenidon EG 801 mg comprimés pelliculés (PVC/PVdC) : BE599600  
Pirfenidon EG 801 mg comprimés pelliculés (PVC/PCTFE) : BE599680  
Pirfenidon EG 801 mg comprimés pelliculés (Flacon en PEHD) : BE599582

#### **9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION /DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

Date de première autorisation : 20/05/2022

#### **10. DATE D'APPROBATION/DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation du texte: 04/2024.