

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pirfenidone Accord 267 mg comprimés pelliculés
Pirfenidone Accord 801 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

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

Excipients à effet notoire

Chaque comprimé pelliculé de 267 mg contient 27 mg de lactose.

Chaque comprimé pelliculé de 801 mg contient 80 mg de lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Les comprimés pelliculés à 267 mg de Pirfenidone Accord sont jaunes, ovales, biconvexes, à bords biseautés, avec l'inscription en creux « D1 » sur une face et sans inscription sur l'autre face avec une dimension de 13 x 7 mm.

Les comprimés pelliculés à 801 mg de Pirfenidone Accord sont bruns, ovales, biconvexes, à bords biseautés, avec l'inscription en creux « D2 » sur une face et sans inscription sur l'autre face avec une dimension de 21 x 10 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Pirfenidone Accord doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant l'expérience du diagnostic et du traitement de la FPI.

Posologie

Adultes

La mise en route du traitement comprend une phase d'instauration de 14 jours, pendant laquelle la dose administrée sera progressivement augmentée par paliers successifs jusqu'à la dose d'entretien quotidienne recommandée de 2 403 mg, selon le schéma suivant :

- Jours 1 à 7 : une dose de 267 mg administrée trois fois par jour (801 mg/jour)
- Jours 8 à 14 : une dose de 534 mg administrée trois fois par jour (1602 mg/jour)
- À partir du Jour 15 : une dose de 801 mg administrée trois fois par jour (2 403 mg/jour)

La dose quotidienne d'entretien recommandée de Pirfenidone Accord est de 801 mg trois fois par jour, à prendre au moment des repas, soit une dose totale de 2 403 mg par jour.

Les doses supérieures à 2 403 mg/jour sont déconseillées, quel que soit l'état clinique du patient (voir rubrique 4.9).

Les patients qui arrêtent de prendre leur traitement par Pirfenidone Accord pendant 14 jours consécutifs ou plus devront reprendre ce traitement en suivant le schéma initial d'augmentation progressive de la dose de 2 semaines jusqu'à la dose d'entretien quotidienne recommandée.

En cas d'interruption du traitement de moins de 14 jours consécutifs, l'administration peut être reprise à la dose quotidienne recommandée sans phase d'augmentation progressive de la dose.

Ajustements posologiques et autres considérations pour une utilisation sûre

Troubles gastro-intestinaux : Il faudra rappeler aux patients qui présentent une intolérance au traitement en raison d'effets indésirables gastro-intestinaux de prendre le médicament au moment des repas. Si les symptômes persistent, la dose de pirfénidone peut être réduite à 267 mg – 534 mg, deux à trois fois par jour au cours des repas, en réessayant d'augmenter progressivement la dose jusqu'à la dose quotidienne recommandée, en fonction de la tolérance du patient. Si les symptômes subsistent, il peut être nécessaire de demander aux patients d'interrompre le traitement pendant une à deux semaines afin de permettre aux symptômes de se résorber.

Réaction de photosensibilité ou éruption cutanée : Il convient de rappeler aux patients qui présentent une réaction de photosensibilité ou une éruption cutanée d'intensité légère à modérée d'utiliser une protection écran solaire de façon quotidienne et d'éviter de s'exposer au soleil (voir rubrique 4.4). La dose de pirfénidone peut être réduite à 801 mg par jour (267 mg trois fois par jour). Si l'éruption cutanée persiste après 7 jours, le traitement par Pirfenidone Accord doit être interrompu pendant 15 jours, puis ré-instauré avec augmentation progressive de la dose jusqu'à la dose quotidienne recommandée, de la même manière que pendant la période d'ascension progressive de la dose.

Il convient d'indiquer aux patients qui présentent une réaction photosensibilité ou une éruption cutanée d'intensité sévère d'arrêter le traitement et de consulter un médecin (voir rubrique 4.4). Une fois que l'éruption cutanée a disparu, le traitement Pirfenidone Accord peut être ré-instauré et la posologie progressivement augmentée jusqu'à la dose quotidienne recommandée, à la discrétion du médecin.

Fonction hépatique : En cas d'élévation importante des alanine et/ou aspartate aminotransférases (ALAT/ASAT), avec ou sans hyperbilirubinémie, il faudra ajuster la dose de pirfénidone ou interrompre le traitement conformément aux recommandations précisées à la rubrique 4.4.

Populations particulières

Sujets âgés

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans et plus (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (c.-à-d. Classes A et B de Child-Pugh). Toutefois, compte tenu de la possibilité d'augmentation des taux plasmatiques de pirfénidone chez certaines personnes présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, la prudence est de mise avec le traitement par Pirfenidone Accord dans cette population. Le traitement par Pirfenidone Accord ne doit pas être utilisé chez les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère ou d'une atteinte hépatique en phase terminale (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucune adaptation posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Pirfenidone Accord doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr 30-50 ml/min). Le traitement par Pirfenidone Accord ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou une atteinte rénale en phase terminale nécessitant une dialyse (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Population pédiatrique

L'utilisation de Pirfenidone Accord n'est pas justifiée dans la population pédiatrique pour l'indication de la FPI.

Mode d'administration

Pirfenidone Accord doit être administré par voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau et au cours des repas, afin de réduire le risque de nausées et de sensations vertigineuses (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.
- Antécédents d'angioedème avec la pirfénidone (voir rubrique 4.4).
- Utilisation concomitante de fluvoxamine (voir rubrique 4.5).
- Insuffisance hépatique sévère ou atteinte hépatique en phase terminale (voir rubriques 4.2 et 4.4).
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou atteinte rénale en phase terminale nécessitant une dialyse (voir rubriques 4.2 et 5.2).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Fonction hépatique

Des taux élevés de transaminases ont été fréquemment rapportés chez les patients traités par Pirfenidone Accord. Un bilan fonctionnel hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine) doit être effectué avant l'instauration du traitement par Pirfenidone Accord, puis tous les mois 6 premiers mois, et tous les 3 mois par la suite (voir rubrique 4.8).

Si un patient présente une élévation des aminotransférases > 3 à < 5 x LSN sans élévation de la bilirubine et sans symptômes ou signes de lésions hépatiques induites par le médicament après l'instauration du traitement par Pirfenidone Accord, il convient d'éliminer d'autres causes et de surveiller étroitement le patient. L'arrêt des autres médicaments pouvant entraîner une toxicité hépatique devra être envisagé. Si la situation clinique le justifie, la dose de Pirfenidone Accord devra être réduite ou le traitement interrompu. Une fois que les résultats du bilan fonctionnel hépatique se sont normalisés, il est possible de reprendre l'administration de Pirfenidone Accord en augmentant progressivement la dose jusqu'à la dose quotidienne recommandée si celle-ci est tolérée par le patient.

Lésions hépatiques d'origine médicamenteuse

Dans des cas peu fréquents, des élévations des ASAT et des ALAT étaient associées à une hyperbilirubinémie concomitante. Des cas de lésions hépatiques sévères d'origine médicamenteuse, dont des cas isolés d'issue fatale, ont été rapportés après la commercialisation (voir rubrique 4.8).

En plus de la surveillance régulière du bilan hépatique recommandée, une évaluation clinique et un bilan hépatique doivent être pratiqués rapidement chez les patients qui font état de symptômes évocateurs d'une lésion hépatique, notamment : fatigue, anorexie, gêne dans la partie haute droite de l'abdomen, urines foncées, ou ictère.

Si un patient présente une élévation des aminotransférases > 3 à < 5 x LSN, accompagnée de signes ou symptômes cliniques évocateurs d'une lésion hépatique, le traitement par Pirfenidone Accord doit être définitivement interrompu et le patient ne devra pas reprendre le traitement.

Si un patient présente une élévation des aminotransférases ≥ 5 x LSN, le traitement par Pirfenidone Accord doit être définitivement interrompu et le patient ne devra pas être exposé de nouveau au médicament.

Insuffisance hépatique

L'exposition à la pirfénidone a été augmentée de 60 % chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (c.-à-d. Classe B de Child-Pugh). Pirfenidone Accord doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée pré-existante (c.-à-d. Classes A et B de Child-Pugh) compte tenu du potentiel d'exposition accrue à la pirfénidone. Il faudra surveiller étroitement les patients afin de déceler d'éventuels signes de toxicité, notamment s'ils prennent de façon concomitante un inhibiteur connu du CYP1A2 (voir rubriques 4.5 et 5.2). Pirfenidone Accord n'ayant pas été étudié chez les personnes présentant une insuffisance hépatique sévère, il ne doit pas être utilisé dans cette population de patients (voir rubrique 4.3).

Réaction de photosensibilité et éruption cutanée

L'exposition directe aux rayons solaires (y compris les lampes solaires) doit être évitée pendant le traitement par Pirfenidone Accord. Il convient d'indiquer aux patients d'utiliser une protection écran solaire de façon quotidienne, 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 faudra demander aux patients de signaler les symptômes d'une réaction de photosensibilité ou d'une éruption cutanée à leur médecin. Les réactions de photosensibilité sévères sont peu fréquentes. Des adaptations posologiques ou l'arrêt temporaire du traitement peuvent s'avérer nécessaires en cas de réactions de photosensibilité ou d'éruptions cutanées modérées à sévères (voir rubrique 4.2).

Réactions cutanées sévères

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson (SSJ), la nécrolyse épidermique toxique (NET) et réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant engager le pronostic vital ou être fatals, ont été rapportés après la commercialisation du produit en association avec le traitement par Pirfenidone Accord.

En cas d'apparition de signes et symptômes évocateurs de ces réactions, le traitement par Pirfenidone Accord doit être immédiatement arrêté. Si le patient a développé un SSJ, une NET ou DRESS pendant son traitement par Pirfenidone Accord, celui-ci ne doit pas être ré-instauré et doit être arrêté de façon définitive.

Angioedème / Anaphylaxie

Des cas d'angioedème (dont certains étaient graves), se manifestant par un gonflement du visage, des lèvres et/ou de la langue, pouvant être associés à des difficultés pour respirer ou une respiration sifflante, ont été reçus en association avec l'utilisation de Pirfenidone Accord au cours de la période suivant la commercialisation du produit. Des cas de réactions anaphylactique ont également été rapportés. Par conséquent, les patients qui développent des signes ou symptômes d'angioedème ou de réactions allergiques sévères après l'administration de Pirfenidone Accord doivent immédiatement arrêter le traitement. Les patients présentant un angioedème ou des réactions allergiques sévères devront recevoir un traitement adapté conformément aux recommandations en vigueur. Pirfenidone Accord ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'angioedème ou d'hypersensibilité liés à la prise de Pirfenidone Accord (voir rubrique 4.3).

Sensations vertigineuses

Des sensations vertigineuses ont été rapportées chez des patients qui prenaient Pirfenidone Accord. Par conséquent, les patients doivent connaître leurs réactions à ce médicament avant de s'engager dans des activités exigeant de la vigilance et de la coordination (voir rubrique 4.7). Lors des études cliniques, la plupart des patients qui ont eu des sensations vertigineuses ont présenté un seul événement, la majorité de ces effets s'étant dispersés, après une durée médiane de 22 jours. Si les

sensations vertigineuses ne s'atténuent pas ou si elles s'aggravent, une adaptation posologique, voire une interruption du traitement par Pirfenidone Accord peut être justifiée.

Fatigue

Une fatigue a été rapportée chez des patients qui prenaient Pirfenidone Accord. Par conséquent, les patients doivent connaître leurs réactions à ce médicament avant de s'engager dans des activités exigeant de la vigilance et de la coordination (voir rubrique 4.7).

Perte de poids

Une perte de poids a été rapportée chez des patients traités par Pirfenidone Accord (voir rubrique 4.8). Les médecins doivent surveiller le poids des patients et, le cas échéant, les encourager à accroître leur apport calorique si la perte de poids est jugée importante sur le plan clinique.

Hyponatrémie

Une hyponatrémie a été rapportée chez des patients traités par Pirfenidone Accord (voir rubrique 4.8). Les symptômes d'une hyponatrémie pouvant être discrets et masqués par la présence de morbidités concomitantes, une surveillance régulière des paramètres de laboratoire appropriés est recommandée, notamment en présence de signes et symptômes évocateurs, tels que des nausées, des céphalées ou des sensations vertigineuses.

Lactose

Les comprimés de Pirfenidone Accord contiennent du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares tels qu'une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

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

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

Environ 70 à 80 % de la pirfénidone sont métabolisés via le CYP1A2, avec des contributions mineures d'autres isoenzymes du CYP, dont CYP2C9, 2C19, 2D6 et 2E1.

La consommation de jus de pamplemousse est associée à une inhibition du CYP1A2 et doit être évitée pendant le traitement par pirfénidone.

Fluvoxamine et inhibiteurs du CYP1A2

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

Pirfenidone Accord est contre-indiqué chez les patients qui prennent de façon concomitante de la fluvoxamine (voir rubrique 4.3). Le traitement par fluvoxamine doit être interrompu avant l'instauration du traitement par Pirfenidone Accord et il doit être évité pendant le traitement par Pirfenidone Accord en raison de la diminution de la clairance de la pirfénidone. D'autres traitements qui sont des inhibiteurs à la fois du CYP1A2 et d'un ou plusieurs autres isoenzymes du CYP impliqués dans le métabolisme de la pirfénidone (par ex., CYP2C9, 2C19 et 2D6) doivent être évités pendant le traitement par pirfénidone.

Les extrapolations à partir des données *in vitro* et *in vivo* indiquent que les inhibiteurs puissants et sélectifs du CYP1A2 (par ex., l'énoxacine) sont susceptibles d'augmenter l'exposition à la pirfénidone d'un facteur d'environ 2 à 4. Si l'utilisation concomitante de Pirfenidone Accord et d'un inhibiteur

puissant et sélectif du CYP1A2 ne peut pas être évitée, la dose de pirfénidone doit être réduite à 801 mg par jour (267 mg, trois fois par jour). Les patients doivent être attentivement surveillés afin de déceler l'apparition d'effets indésirables associés au traitement par Pirfenidone Accord. Arrêter Pirfenidone Accord si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

L'administration concomitante de Pirfenidone Accord et de 750 mg de ciprofloxacine (un inhibiteur modéré du CYP1A2) augmente de 81 % l'exposition à la pirfénidone. Si l'administration de ciprofloxacine à la dose de 750 mg deux fois par jour ne peut pas être évitée, la dose de pirfénidone doit être réduite à 1602 mg par jour (534 mg, trois fois par jour).

Pirfenidone Accord doit être utilisé avec prudence lorsque la ciprofloxacine est utilisée à une dose de 250 mg ou de 500 mg une fois ou deux fois par jour.

Pirfenidone Accord doit être utilisé avec prudence chez les patients traités par d'autres inhibiteurs modérés du CYP1A2 (par ex., l'amiodarone, la propafénone).

Une prudence toute particulière doit également être exercée si des inhibiteurs du CYP1A2 sont utilisés de façon concomitante avec des inhibiteurs puissants d'un ou plusieurs autres isoenzymes du CYP impliqués dans le métabolisme de la pirfénidone, tels que le CYP2C9 (par ex., l'amiodarone, le fluconazole), 2C19 (par ex. le chloramphénicol) et 2D6 (par ex., la fluoxétine, la paroxétine).

Consommation de cigarettes et inducteurs du CYP1A2

Une étude d'interactions de Phase 1 a évalué l'effet de la consommation de cigarettes (effet inducteur du CYP1A2) sur les paramètres pharmacocinétiques de la pirfénidone. L'exposition à la pirfénidone chez les fumeurs était égale à 50 % de celle observée chez les non-fumeurs. Le tabagisme est susceptible d'induire une production d'enzymes hépatiques, et donc, d'augmenter la clairance du médicament et de diminuer l'exposition à celui-ci. L'utilisation concomitante d'inducteurs puissants du CYP1A2, notamment la consommation de tabac, doit être évitée pendant le traitement par Pirfenidone Accord, compte tenu 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 d'inducteurs puissants du CYP1A2 et à arrêter de fumer avant et pendant le traitement par pirfénidone. Dans le cas des inducteurs modérés du CYP1A2 (par ex., l'oméprazole), l'utilisation concomitante peut en théorie entraîner une diminution des taux plasmatiques de pirfénidone.

L'administration concomitante de médicaments qui agissent comme des inducteurs puissants du CYP1A2 et des autres isoenzymes du CYP impliqués dans le métabolisme de la pirfénidone (par ex., la rifampicine) peut entraîner une diminution importante des taux plasmatiques de pirfénidone. Ces médicaments doivent être évités autant que possible.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'y a pas d'informations suffisantes concernant l'utilisation de Pirfenidone Accord chez la femme enceinte.

Chez l'animal, il se produit un transfert placentaire de la pirfénidone et/ou de ses métabolites, avec une accumulation potentielle de la pirfénidone et/ou de ses métabolites dans le liquide amniotique.

À des doses élevées ($\geq 1\ 000$ mg/kg/jour), les rats ont présenté une prolongation de la gestation et une réduction de la viabilité des fœtus.

Par mesure de précaution, il est préférables d'éviter d'utiliser Pirfenidone Accord pendant la grossesse.

Allaitement

-

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

Une décision doit être prise d'interrompre l'allaitement ou bien d'interrompre le traitement par Pirfenidone Accord, en prenant en compte les bienfaits de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement par Pirfenidone Accord pour la mère.

Fertilité

Aucun effet indésirable sur la fertilité n'a été observé lors des études précliniques (voir rubrique 5.3).

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

Pirfenidone Accord peut provoquer des sensations vertigineuses et de la fatigue, qui pourraient avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Les patients devront donc faire preuve de prudence pendant la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines s'ils présentent ces symptômes.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pendant les études cliniques menées avec la pirfénidone à une dose de 2 403 mg/jour comparativement au placebo, étaient respectivement des nausées (32,4 % versus 12,2 %), des éruptions cutanées (26,2 % versus 7,7 %), des diarrhées (18,8 % versus 14,4 %), de la fatigue (18,5 % versus 10,4 %), des dyspepsies (16,1 % versus 5,0 %), une diminution de l'appétit (20,7 % versus 8,0 %), des céphalées (10,1 % versus 7,7 %) et des réactions de photosensibilité (9,3 % versus 1,1 %).

Tableau des effets indésirables

La sécurité d'emploi de la pirfénidone a été évaluée dans des études cliniques incluant 1650 volontaires et patients. Plus de 170 patients ont été évalués lors d'études menées en ouvert pendant plus de cinq ans, et pour certains d'entre eux, sur une période allant jusqu'à 10 ans.

Le Tableau 1 montre les effets indésirables rapportés à une fréquence $\geq 2\%$ chez 623 patients recevant de la pirfénidone à la dose recommandée de 2 403 mg/jour lors de trois études pivot de Phase 3. Les effets indésirables relevés après la commercialisation sont également répertoriés dans le Tableau 1. Les effets indésirables sont présentés par classe de système d'organes (CSO) et au sein de chaque groupe de fréquence [Très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)]. Les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Effets indésirables par CSO et fréquence selon la convention MedDRA	
Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures
Fréquent	Infection des voies urinaires
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Agranulocytose ¹
Affections du système immunitaire	
Peu fréquent	Angioœdème ¹
Fréquence indéterminée	Anaphylaxie ¹

Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Perte de poids ; diminution de l'appétit
Peu fréquent	Hyponatrémie ¹
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées ; sensations vertigineuses
Fréquent	Somnolence ; dysgueusie ; léthargie
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées vasomotrices
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée ; toux
Fréquent	Toux productive
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Dyspepsie , nausées ; diarrhée ; reflux gastro-œsophagien ; vomissements ; constipation
Fréquent	Distension abdominale ; gêne abdominale ; douleur abdominale haute ; inconfort à l'estomac ; gastrite ; flatulence
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation des ALAT ; augmentation des ASAT ; augmentation de la gamma glutamyl transférase
Peu fréquent	Augmentation de la bilirubine sérique totale associée à des augmentations des ALAT et ASAT ¹ ; lésion hépatique d'origine médicamenteuse ²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Éruption cutanée
Fréquent	Réaction de photosensibilité ; prurit ; érythème ; sécheresse cutanée , éruption cutanée érythémateuse ; éruption cutanée maculaire ; éruption cutanée pruritique
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson ¹ ; nécrolyse épidermique toxique ¹ ; réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ¹
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Très fréquent	Arthralgie
Fréquent	Myalgie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Asthénie ; douleur thoracique non-cardiaque
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Coup de soleil

(1) Identifiés par la pharmacovigilance depuis la commercialisation (voir rubrique 4.4).

(2) Des cas de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse sévères, notamment des cas d'issue fatale ont été identifiés par la pharmacovigilance depuis la commercialisation (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Les analyses ajustées en fonction de l'exposition des essais cliniques regroupés dans la FPI ont confirmé que le profil d'innocuité et de tolérabilité de la pifréndone chez les patients atteints de FPI présentant une maladie avancée (n = 366) est cohérent avec celui établi chez les patients atteints de FPI présentant une maladie non avancée (n = 942).

Description de certains effets indésirables

Diminution de l'appétit

Lors des études cliniques pivot, les cas de diminution de l'appétit ont été facilement pris en charge et n'ont généralement pas été associés à des séquelles importantes. Des cas peu fréquents de diminution de l'appétit ont été associés à une diminution pondérale importante 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 :

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance :

Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail : adr@fagg-afmps.be

4.9 Surdosage

L'expérience clinique sur le surdosage est limitée. Plusieurs doses de pirfénidone totalisant une dose maximum de 4 806 mg/jour ont été administrées à raison de six gélules de 267 mg trois fois par jour à des volontaires sains adultes sur une période d'augmentation progressive de la dose s'étalant sur 12 jours. Les effets indésirables étaient d'intensité légère, transitoires et correspondaient aux effets indésirables les plus fréquemment rapportés pour la pirfénidone.

En cas de suspicion de surdosage, mettre en œuvre des mesures de soutien, dont la surveillance des signes vitaux et une observation étroite de l'état clinique du patient.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

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

Le mécanisme d'action de la pirfénidone n'a pas été pleinement établi. Toutefois, les données existantes suggèrent que la pirfénidone exerce des effets antifibrotiques et anti-inflammatoires dans une variété de systèmes *in vitro* et de modèles animaux de fibrose pulmonaire (fibroses induites par la bléomycine et par une transplantation).

La FPI est une maladie pulmonaire fibrotique et inflammatoire dans laquelle sont impliquées la synthèse et la libération de cytokines pro-inflammatoires, dont le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) et l'interleukine-1-bêta (IL-1 β), et la pirfénidone s'est révélée réduire l'accumulation des 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, et l'augmentation de la biosynthèse et de l'accumulation de matrice extracellulaire en réponse aux cytokines et facteurs de croissance tels que le facteur de croissance transformant bêta (TGF- β) et le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF).

Efficacité clinique

L'efficacité clinique de la pirfénidone a été étudiée lors de quatre études de Phase 3, multicentriques, randomisées, en double-aveugle, contrôlées versus placebo, menées chez des patients atteints de FPI.

Trois des études de Phase 3 (PIPF-004, PIPF-006 et PIPF-016) étaient des études multinationales et une (SP3), a été menée au Japon.

Les études PIPF-004 et PIPF-006 ont comparé le traitement par pirfénidone 2 403 mg/jour à un placebo. Les études étaient de conception quasiment identique, à quelques exceptions près, notamment un groupe de doses intermédiaires (1 197 mg/jour) dans l'étude PIPF-004. Dans les deux études, le traitement a été administré trois fois par jour pendant un minimum de 72 semaines. Le critère d'évaluation principal 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 la population combinée PIPF-004 et PIPF-006 traitée avec la dose de 2 403 mg/j comprenant au total 692 patients, le pourcentage médian de valeurs de CVF prédites à l'inclusion était de 73,9 % dans le groupe pirfénidone et de 72,0 % dans le groupe placebo (plage : 50 à 123 % et 48 à 138 %, respectivement), et le pourcentage de référence médian prévu pour la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DLco) 45,1 % dans le groupe pirfénidone et 45,6 % dans le groupe placebo (plage : 25-81 % et 21-94 %, respectivement). Dans l'étude PIPF-004, 2,4 % du groupe pirfénidone et 2,1 % du groupe placebo avaient un pourcentage de CVF prévu inférieur à 50 % et/ou un pourcentage de DLco prédit inférieur à 35 % au départ. Dans l'étude PIPF-006, 1,0 % du groupe pirfénidone et 1,4 % du groupe placebo avaient un pourcentage de CVF prévu inférieur à 50 % et/ou un pourcentage de DLco prédit inférieur à 35 % au départ.

Lors de l'étude PIPF-004, la baisse de la CVF entre l'inclusion et la Semaine 72 de traitement, exprimée en pourcentage de la valeur prédite, était significativement réduite chez les patients recevant la pirfénidone (N = 174) comparativement aux patients recevant le placebo (N = 174 ; p = 0,001, analyse ANCOVA). Le traitement par pirfénidone a également significativement réduit 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). À la Semaine 72, une baisse de la CVF, exprimée en pourcentage de la valeur prédite, de ≥ 10 % (un seuil indicatif du risque de mortalité dans la FPI) a été constatée par rapport à l'inclusion chez 20 % des patients recevant la pirfénidone contre 35 % de ceux recevant le placebo (Tableau 2).

Tableau 2 Évaluation par catégorie de la modification de la CVF, exprimée en pourcentage de la valeur prédite, entre l'inclusion et la Semaine 72 dans l'étude PIPF-004

	Pirfénidone 2 403 mg/jour (N = 174)	Placebo (N = 174)
Baisse ≥ 10 % ou décès ou greffe de poumons	35 (20 %)	60 (34 %)
Baisse de moins de 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Pas de baisse (Modification de la CVF > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Bien que l'analyse ANCOVA susmentionnée n'ait pas révélé de différence entre les patients ayant reçu la pirfénidone et ceux ayant reçu le placebo, en ce qui concerne la variation de la distance parcourue lors du test de marche à 6 minutes (6MWT) entre les valeurs à l'inclusion et à la Semaine 72, il est apparu dans une analyse *ad hoc* que 37 % des patients ayant reçu la pirfénidone présentaient une baisse ≥ 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 pirfénidone (N = 171) n'a pas réduit la baisse de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur prédite entre l'inclusion et la Semaine 72 par rapport au 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 l'inclusion et les Semaines 24 (p < 0,001), 36 (p = 0,011) et 48 (p = 0,005).

À 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 modification de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur prédite entre l'inclusion et la Semaine 72 dans l'étude PIPF-006		
	Pirféridone 2 403 mg/jour (N = 171)	Placebo (N = 173)
Baisse \geq 10 % ou décès ou greffe de poumons	39 (23 %)	46 (27 %)
Baisse de moins de 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 et à la Semaine 72 était significativement plus faible, comparée à celle du groupe placebo dans l'étude PIPF-006 ($p < 0,001$, analyse ANCOVA). De plus, dans une analyse *ad hoc*, 33 % des patients ayant reçu la pirféridone présentaient une baisse \geq 50 m de la distance parcourue dans le test 6MWT, contre 47 % des patients ayant reçu le placebo dans l'étude PIPF-006.

L'analyse regroupée de la survie dans les études PIPF-004 et PIPF-006 a révélé un taux de mortalité de 7,8 % dans le groupe recevant la pirféridone à 2 403 mg/jour contre 9,8 % dans le groupe recevant le placebo (RR 0,77 [IC à 95 %, 0,47–1,28]).

L'étude PIPF-016 comparait le traitement par pirféridone 2 403 mg/jour à un placebo. Le traitement a été administré trois fois par jour pendant 52 semaines. Le critère d'évaluation principal était la modification de la valeur prédite de la CVF exprimée en pourcentage entre l'inclusion et la Semaine 52. Chez 555 patients au total, la médiane de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur prédite à l'inclusion et de la DL_{CO} était respectivement de 68 % (intervalle : 48–91 %) et de 42 % (intervalle : 27–170%).

À l'inclusion, 2 % des patients avaient une CVF exprimée en pourcentage de la valeur prédite inférieure à 50 % et 21 % des patients avaient une DL_{CO} inférieure à 35 %.

Lors de 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 était significativement réduite chez les patients recevant la pirféridone (N = 278) comparativement aux patients recevant le placebo (N = 277 ; $p < 0,000001$, analyse ANCOVA). Le traitement par pirféridone a également significativement réduit la baisse de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur prédite entre l'inclusion et les Semaines 13 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) et 39 ($p = 0,000002$). À la Semaine 52, une baisse \geq 10 % par rapport à l'inclusion de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur prédite, entre l'inclusion et la Semaine 52 ou le décès a été constaté(e) chez 17 % des patients recevant la pirféridone contre 32 % de ceux recevant le placebo (Tableau 4).

Tableau 4 Évaluation par catégorie de la modification de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur prédite entre l'inclusion et la Semaine 52 dans l'étude PIPF-016		
	Pirféridone 2 403 mg/jour (N = 278)	Placebo (N = 277)
Baisse \geq 10 % ou décès	46 (17 %)	88 (32 %)
Baisse de moins de 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Pas de baisse (Modification de la CVF > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

La réduction de distance parcourue lors d'un test de marche 6MWT entre l'inclusion et la Semaine 52 a été significativement réduite chez les patients qui recevaient de la pirfénidone par rapport aux patients recevant un placebo dans l'étude PIPF-016 ($p = 0,036$, analyse ANCOVA) ; 26 % des patients sous pirfénidone ont présenté une réduction ≥ 50 m de la distance parcourue au 6MWT contre 36 % des patients sous placebo.

Dans une analyse combinée pré-spécifiée des études PIPF-016, PIPF-004 et PIPF-006 réalisée au Mois 12 des études, les décès toutes causes confondues étaient significativement moins nombreux dans le groupe pirfénidone 2 403 mg/jour (3,5 %, 22 patients sur 623) que dans le groupe placebo (6,7 %, 42 patients sur 624), soit une réduction de 48 % du risque de décès toutes causes confondues au cours des 12 premiers mois (RR 0,52 [IC à 95 %, 0,31–0,87], $p = 0,0107$, test du log-rank).

L'étude (SP3) menée chez des patients japonais a comparé la pirfénidone à la dose de 1 800 mg/jour (comparable à la dose de 2 403 mg/jour dans les populations américaines et européennes des études PIPF-004/006 sur une base de poids normalisé) avec un placebo ($N = 110$, $N = 109$, respectivement). Le traitement par pirfénidone a significativement réduit la baisse moyenne de la capacité vitale (CV) à la Semaine 52 (critère d'évaluation principal) par rapport au placebo ($-0,09 \pm 0,02$ l contre $-0,16 \pm 0,02$ l respectivement, $p = 0,042$).

Patients atteints de FPI présentant une altération avancée de la fonction pulmonaire

Dans les analyses post-hoc groupées des études PIPF-004, PIPF-006 et PIPF-016, dans la population de FPI avancée ($n = 170$) avec une CVF < 50 % au départ et/ou une DLco < 35 % au départ, le taux annuel la diminution de la CVF chez les patients recevant de la pirfénidone ($n = 90$) par rapport aux patients recevant un placebo ($n = 80$) était de $-150,9$ mL et $-277,6$ mL, respectivement.

Dans l'étude MA29957, un essai clinique de phase IIb de 52 semaines, multicentrique, randomisé, en double aveugle, contrôlé par placebo chez des patients atteints de FPI présentant une altération avancée de la fonction pulmonaire (DLco < 40 % de la valeur prévue) et présentant un risque élevé d'hypertension pulmonaire de grade 3, 89 patients traités par pirfénidone en monothérapie ont présenté une baisse de la CVF similaire à celle des patients traités par pirfénidone dans l'analyse post-hoc des essais regroupés 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 la pirfénidone 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'ASC, par rapport à la prise à jeun. Après administration orale d'une dose unique de 801 mg à des volontaires sains adultes plus âgés (50-66 ans) au moment des repas, la vitesse d'absorption de la pirfénidone était plus lente, alors que l'ASC chez les sujets qui s'alimentaient était d'environ 80 à 85 % de l'ASC observée dans le groupe à jeun.

Comparé à l'état à jeun, l'administration orale au cours d'un repas de pirfénidone sous forme de comprimé a réduit la C_{\max} de la pirfénidone de 40 %. Une incidence réduite d'effets indésirables (nausées et sensations vertigineuses) a été observée chez les sujets alimentés par rapport au groupe à jeun. Par conséquent, il est recommandé d'administrer la pirfénidone au moment des repas afin de réduire l'incidence des nausées et des sensations vertigineuses.

La biodisponibilité absolue de la pirfénidone n'a pas été déterminée chez les humains.

Distribution

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

Biotransformation

Environ 70 à 80 % de la pirfénidone sont métabolisés via le CYP1A2, avec des contributions mineures d'autres isoenzymes du CYP, dont CYP2C9, 2C19, 2D6 et 2E1. Les données *in vitro* indiquent une activité pharmacologique significative du métabolite principal (5-carboxy-pirfénidone) à des concentrations supérieures aux concentrations plasmatiques maximales chez les patients présentant une FPI. Un retentissement cliniquement significatif est donc possible chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée chez lesquels l'exposition plasmatique à la 5-carboxy-pirfénidone est augmentée.

Élimination

La clairance orale de la pirfénidone semble modestement saturable. Dans une étude de recherche de dose, menée chez des adultes sains âgés ayant reçu des doses multiples s'échelonnant 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 à des adultes sains âgés, la valeur moyenne de la demi-vie d'élimination terminale apparente était d'environ 2,4 heures. Environ 80 % d'une dose de pirfénidone administrée par voie orale est éliminée dans l'urine dans les 24 heures qui suivent la prise. La majeure partie de la pirfénidone est excrétée sous forme du métabolite 5-carboxy-pirfénidone (> 95 % de la pirfénidone récupérée), moins de 1 % de la pirfénidone excrétée dans l'urine étant inchangée.

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Les paramètres pharmacocinétiques de la pirfénidone et du métabolite 5-carboxy-pirfénidone ont été comparés chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (Classe B de Child-Pugh) et chez des sujets dont la fonction hépatique était normale. Les résultats ont montré qu'il y avait 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 des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée. La pirfénidone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de déceler des signes éventuels de toxicité, notamment s'ils prennent de façon concomitante un inhibiteur de CYP1A2 (voir rubriques 4.2 et 4.4). Pirfenidone Accord est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique sévère ou d'atteinte hépatique en phase terminale (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Insuffisance rénale

Aucune différence cliniquement significative dans les paramètres pharmacocinétiques de la pirfénidone n'a été observée chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à sévère par rapport à celles de sujets dont la fonction rénale était normale. La molécule mère est essentiellement métabolisée en 5-carboxy-pirfénidone. L'ASC_{0-∞} moyenne (ET) de la 5-carboxy-pirfénidone était significativement supérieure dans les groupes d'insuffisance rénale modérée (p = 0,009) et sévère (p < 0,0001) que dans le groupe dont la fonction rénale était normale ; 100 (26,3) mg•h/L et 168 (67,4) mg•h/L comparé à 28,7 (4,99) mg•h/L respectivement.

Groupe d'insuffisance rénale	Statistiques	ASC _{0-∞} (mg•h/L)	
		Pirfénidone	5-carboxy-pirfénidone

Normale n = 6	Moyenne (ET)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Médiane (25 ^e –75 ^e)	42,0 (33,1–55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Légère n = 6	Moyenne (ET)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Médiane (25 ^e –75 ^e)	51,6 (43,7–80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Modérée n = 6	Moyenne (ET)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Médiane (25 ^e –75 ^e)	66,7 (47,7–76,7)	96,3 (75,2–123)
Sévère n = 6	Moyenne (ET)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Médiane (25 ^e –75 ^e)	49,4 (40,7–55,8)	150 (123–248)

ASC_{0-∞} = aire sous la courbe de concentration en fonction du temps, du temps zéro à l'infini.

^a valeur de p comparativement à la normale = 1,00 (comparaison par paires avec la méthode de Bonferroni)

^b valeur de p comparativement à la normale = 0,009 (comparaison par paires avec la méthode de Bonferroni)

^c valeur de p comparativement à la normale < 0,0001 (comparaison par paires avec la méthode de Bonferroni)

L'exposition à la 5-carboxy-pirféridone augmente d'un facteur 3,5 ou plus chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Une activité pharmacodynamique cliniquement significative de ce métabolite chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée ne peut pas être exclue. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients atteints d'une insuffisance rénale légère qui reçoivent de la pirféridone. La pirféridone doit être utilisée avec prudence chez les patients atteints d'une insuffisance rénale modérée. L'utilisation de la pirféridone est contre-indiquée chez les patients atteints d'une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/min) ou d'une atteinte rénale en phase terminale nécessitant une dialyse (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Les analyses pharmacocinétiques de population tirées de 4 études menées chez des sujets sains ou chez des sujets présentant une insuffisance rénale et d'une étude menée chez des patients atteints de FPI ont montré qu'il n'y avait pas d'effet cliniquement significatif de l'âge, du sexe ou de la taille corporelle sur la pharmacocinétique de la pirféridone.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

Lors des études de toxicologie en administration répétée, des augmentations du poids du foie ont été observées chez la souris, le rat et le chien ; elles s'accompagnaient souvent d'une hypertrophie centrolobulaire hépatique. Ces effets étaient réversibles après l'arrêt du traitement. Une incidence accrue des tumeurs hépatiques a été observée lors des études de cancérogénèse menées chez le rat et la souris. Ces résultats hépatiques sont en concordance avec une induction des enzymes microsomales hépatiques, un effet qui n'a pas été observé chez les patients recevant Pirfenidone Accord. Ces résultats ne sont pas jugés pertinents pour l'être humain.

Une augmentation statistiquement significative des tumeurs de l'utérus a été observée chez les rats femelles ayant reçu 1 500 mg/kg/jour de pirféridone, soit 37 fois la dose humaine de 2 403 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 médiée par la dopamine, faisant intervenir chez le rat un mécanisme endocrine spécifique de l'espèce qui n'est pas présent chez l'être humain.

Les études de toxicologie sur la reproduction n'ont pas mis en évidence d'effets indésirables sur la fertilité des mâles et des femelles, ni sur le développement post-natal de la progéniture chez le rat, et aucun signe de tératogénicité n'a été observé chez le rat (1 000 mg/kg/jour) ni chez le lapin (300 mg/kg/jour).

Chez l'animal, il se produit un transfert placentaire de la pirféridone et/ou de ses métabolites, avec une accumulation potentielle de la pirféridone et/ou de ses métabolites dans le liquide amniotique. À doses élevées (≥ 450 mg/kg/jour), la pirféridone entraîne chez le rat un allongement du cycle ovulatoire et une incidence élevée de cycles irréguliers. À doses élevées ($\geq 1\ 000$ mg/kg/jour) les rats femelles présentaient une prolongation de la gestation et une baisse de la viabilité des fœtus. Des études menées chez des rats femelles allaitantes indiquent que la pirféridone et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait, avec possibilité d'accumulation de la pirféridone et/ou de ses métabolites dans le lait.

La pirféridone ne présentait pas de signe d'activité mutagène ou génotoxique dans une batterie standard de tests et n'était pas mutagène quand elle était testée sous exposition aux UV. Lorsqu'elle était testée dans des conditions d'exposition aux UV, la pirféridone était positive lors d'une recherche d'activité photoclastogène sur des cellules pulmonaires de hamster chinois.

Une phototoxicité et une irritation ont été notées chez le cobaye après administration orale de pirféridone et dans des conditions d'exposition aux UVA/UVB. La sévérité des lésions phototoxiques était minimisée par application d'une protection écran solaire.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Copovidone
Croscarmellose sodique (E468)
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 4000 (E1521)
Talc (E553b)
Comprimé de 267 mg
Oxyde de fer jaune (E172)
Comprimé de 801 mg
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquette en PVC/PE/ PCTFE/feuille d'aluminium et plaquette prédécoupée pour délivrance à l'unité en PVC/PE/PCTFE/feuille aluminium

Comprimé de 267 mg

Présentation : 21, 42, 84, 168 comprimés pelliculés ou 21x1, 42x1, 84x1, 168x1 comprimés pelliculés unitaires perforés.

Plaquette thermoformée contenant 21 comprimés ou plaquette perforée unitaire contenant 7 comprimés comme suit :

21 comprimés (1 plaquette ou 3 plaquettes unidoses)

42 comprimés (2 plaquettes thermoformées ou 6 plaquettes thermoformées unitaires)

84 comprimés (4 plaquettes thermoformées ou 12 plaquettes thermoformées unitaires)

168 comprimés (8 plaquettes thermoformées ou 24 plaquettes thermoformées unitaires)

Boîte d'initiation du traitement de 2 semaines :

Chaque emballage multiple contient 63 comprimés pelliculés au total. (1 boîte contenant 1 plaquette thermoformée de 21 et 1 boîte contenant 2 plaquettes thermoformées de 21 comprimés pelliculés ou 1 boîte contenant 21x1 et 42x1 plaquettes unitaires perforées de comprimés pelliculés)

Boîte pour le traitement d'entretien :

Chaque emballage multiple contient 252 comprimés pelliculés au total. (3 boîtes contenant chacune 4 plaquettes thermoformées de 21) comprimés pelliculés ou 3 boîtes contenant chacune 84 x 1 plaquette perforée unitaire de comprimés pelliculés)

Comprimé de 801 mg

Présentations : 84 comprimés pelliculés ou 84x1 comprimés pelliculés unitaires perforés.

Plaquette thermoformée contenant 21 comprimés ou plaquette perforée unitaire contenant 7 comprimés comme suit :

84 comprimés (4 plaquettes thermoformées ou 12 plaquettes thermoformées unitaires)

Boîte pour le traitement d'entretien :

Chaque emballage multiple contient 252 comprimés pelliculés au total. (3 boîtes contenant chacune 4 plaquettes thermoformées de 21 comprimés pelliculés ou 3 boîtes contenant chacune 84 x 1 plaquette perforée unitaire de comprimés pelliculés.)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Accord
Winthontlaan 200
3526KV
Pays-Bas

Healthcare

B.V.
Utrecht

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

267 mg: BE661854

801 mg: BE661855

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 03/10/2023

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Date d'approbation du texte : 10/2024