

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pirfenidone axunio 267 mg comprimés pelliculés
Pirfenidone axunio 534 mg comprimés pelliculés
Pirfenidone axunio 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.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé

Les comprimés pelliculés de Pirfenidone axunio 267 mg sont des comprimés pelliculés jaunes, de forme ovale, biconvexes, gravés « LP2 » sur une face et lisses sur l'autre face, avec des dimensions d'environ 13,2 x 6,4 mm.

Les comprimés pelliculés de Pirfenidone axunio 534 mg sont des comprimés pelliculés oranges, de forme ovale, biconvexes, gravés « LP5 » sur une face et lisses sur l'autre face, avec des dimensions d'environ 16,1 x 8,1 mm.

Les comprimés pelliculés de Pirfenidone axunio 801 mg sont des comprimés pelliculés marrons, de forme ovale, biconvexes, gravés « LP8 » sur une face et lisses sur l'autre face, avec des dimensions d'environ 20,1 x 9,4 mm.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

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

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Pirfenidone axunio doit être instauré et surveillé par des médecins spécialistes ayant une expérience du diagnostic et du traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Posologie

Adultes

La mise en route du traitement comprend une phase d'initiation de 14 jours pendant laquelle la dose administrée sera augmentée progressivement par paliers successifs jusqu'à la dose quotidienne d'entretien 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 1602 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 d'Pirfenidone axunio est de 801 mg 3 fois par jour avec un aliment, soit au total 2403 mg/jour.

Des doses supérieures à 2403 mg/jour ne sont pas recommandées, quel que soit l'état clinique du patient (voir rubrique 4.9).

En cas d'interruption du traitement par pirlénidone pendant 14 jours consécutifs ou plus, celui-ci sera repris en respectant une nouvelle phase d'ascension progressive de la dose selon le schéma préconisé lors de la mise en route initiale du traitement, en augmentant la dose progressivement par paliers successifs sur une période de 14 jours jusqu'à la dose quotidienne d'entretien recommandée.

En cas d'interruption de moins de 14 jours consécutifs, le traitement peut être repris directement à la dose précédente quotidienne d'entretien, 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 néanmoins, la dose quotidienne de pirlénidone pourra être réduite à 267 mg ou 534 mg, 2 à 3 fois par jour au cours des repas, en essayant, une fois que les symptômes ont régressé, de ré-augmenter la dose 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 photosensibilisation ou éruption cutanée

En cas de survenue de réaction de photosensibilisation ou éruption cutanée d'intensité légère à modérée, il convient de rappeler au patient qu'il doit utiliser quotidiennement une protection écran solaire et éviter l'exposition au soleil (voir rubrique 4.4). Il peut être envisagé de réduire la dose quotidienne de pirlénidone à 801 mg par jour (267 mg trois fois par jour). Si l'éruption cutanée persiste malgré tout après 7 jours, le traitement devra être interrompu pendant 15 jours, en veillant à respecter une nouvelle phase de ré-augmentation de la posologie selon le schéma recommandé pour l'initiation de la dose lorsque le traitement sera réinstauré.

En cas de réaction de photosensibilisation ou éruption cutanée d'intensité sévère, le patient devra interrompre le traitement immédiatement et consulter un médecin (voir rubrique 4.4). Après disparition des lésions cutanées, il peut être envisagé de réinstaurer le traitement si le médecin le considère approprié, et en respectant de toute façon une phase d'ascension progressive de dose par paliers successifs selon le schéma préconisé pour l'initiation du traitement.

Fonction hépatique

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

Populations spéciales

Personnes âgées

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

Insuffisance hépatique

Il n'y a pas lieu d'envisager un ajustement de la posologie chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (stades A et B selon le score de Child-Pugh). Cependant, compte tenu de la possibilité d'augmentation des taux plasmatiques de pirlénidone en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la prudence est requise chez ces patients lors du traitement par pirlénidone.

Pirlénidone ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une atteinte hépatique en phase terminale (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Pirfénidone doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30-50 mL/min). Le traitement par pirfénidone 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

Il n'y a pas d'utilisation justifiée de pirfénidone dans la population pédiatrique pour l'indication de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Mode d'administration

Voie orale. Les comprimés doivent être avalés entiers avec de l'eau sans être croqués, avec un aliment, pour réduire le risque de nausées et de vertiges (voir rubriques 4.8 et 5.2).

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité au principe actif ou à l'un des excipients : voir rubrique 6.1.
- Antécédent d'angio-œdème avec la pirfénidone (voir rubrique 4.4).
- Traitement concomitant par 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 élévations des transaminases ont été fréquemment rapportées chez les patients traités par 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 $> 3 \text{ à } < 5 \times \text{LSN}$ 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'éliminer 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 interrompue si la situation clinique le justifie. Après normalisation du bilan hépatique, le traitement par pirfénidone pourra de nouveau être augmenté jusqu'à la dose quotidienne recommandée, si elle est tolérée par le patient.

Lésions hépatiques 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 dont l'issue était 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 ictere.

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

Si un patient présente une augmentation des aminotransférases $\geq 5 \times \text{LSN}$, pirfénidone doit être

interrompu définitivement et le patient ne doit pas être exposé de nouveau au médicament.

Insuffisance hépatique

Chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B selon le score de Child-Pugh), l'exposition systémique à la pirdénidone était augmentée de 60 %. Pirdénidone doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (classes A et B du score de Child-Pugh), compte tenu de la possibilité d'une augmentation de l'exposition systémique à la pirdénidone. La tolérance du traitement devra être étroitement surveillée chez ces patients, notamment en cas de prise concomitante d'un inhibiteur connu du CYP1A2 (voir rubriques 4.5 et 5.2). Pirdénidone n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, pirdénidone ne doit pas être utilisé dans cette population (voir rubrique 4.3).

Réaction de photosensibilisation et éruption cutanée

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

Réactions cutanées sévères

Des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS), pouvant mettre en jeu le pronostic vital ou être fatals, en relation avec le traitement par pirdénidone ont été rapportés depuis sa mise sur le marché. En cas d'apparition de signes et de symptômes évocateurs de ces réactions, le traitement par Pirfenidone axunio doit être immédiatement arrêté. Si le patient a développé un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique ou un réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques lors de l'utilisation de pirdénidone, le traitement par Pirfenidone axunio ne doit pas être repris et doit être définitivement arrêté.

Angio-oedème/Anaphylaxie

Des cas d'angio-oedème (graves pour certains), se manifestant par un gonflement du visage, des lèvres et/ou de la langue pouvant être associés à des difficultés respiratoires ou une respiration sifflante, ont été rapportés chez des patients traités par pirdénidone depuis sa commercialisation. Des cas de réaction anaphylactique ont également été rapportés. Par conséquent, en cas de survenue de signes ou symptômes d'angio-oedème ou de réaction allergique sévère suivant l'administration de pirdénidone, le traitement devra être immédiatement arrêté et un traitement adapté devra être instauré conformément aux recommandations en vigueur. Pirdénidone ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'angio-oedème ou d'hypersensibilité liés à la prise de pirdénidone (voir rubrique 4.3).

Vertiges

Des vertiges ont été rapportés chez des patients prenant pirdénidone. 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 vertiges n'ont connu qu'un seul épisode et la plupart des événements se sont résorbés après une durée moyenne de 22 jours. Si les vertiges ne s'atténuent pas ou s'ils s'aggravent, un ajustement de la dose voire une interruption de pirdénidone peut se justifier.

Fatigue

De la fatigue a été signalée chez des patients prenant pirfénidone. 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 mentionnée chez des patients traités par pirfénidone (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 présentant une importance clinique.

Hyponatrémie

Des hyponatrémies ont été rapportées chez des patients traités par pirfénidone (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 vertiges.

Excipients à effet notoire

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

Pirfenidone axunio 534 mg comprimés pelliculés

Ce médicament contient des colorants azoïques qui peuvent provoquer des réactions allergiques.

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

Environ 70-80 % de la pirfénidone 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 pirfénidone.

Fluvoxamine et inhibiteurs du CYP1A2

Dans une étude de phase 1, la coadministration de pirfénidone 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 pirfénidone chez des non-fumeurs.

Pirfénidone est contre-indiqué chez les patients qui utilisent de façon concomitante la fluvoxamine (voir rubrique 4.3). Cette dernière doit être interrompue avant l'instauration du traitement par pirfénidone et évitée pendant le traitement par pirfénidone, 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 (exemple : 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 (exemple : l'énoxacine) peuvent augmenter de 2 à 4 fois l'exposition systémique à la pirfénidone. Si l'administration concomitante de pirfénidone et d'un inhibiteur sélectif et puissant du CYP1A2 ne peut être évitée, la dose de pirfénidone devra être diminuée à 801 mg par jour (267 mg trois fois par jour). La tolérance du traitement devra être étroitement surveillée chez ces patients. Le traitement sera arrêté si nécessaire (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Lors de l'administration concomitante de pirfénidone et de 750 mg de ciprofloxacine (un inhibiteur

modéré du CYP1A2), il a été observé une augmentation de 81 % de l'exposition à la pирfénidone. Si l'administration de ciprofloxacine à la dose de 750 mg deux fois par jour ne peut être évitée, la dose de pирfénidone devra être diminuée à 1602 mg par jour (534 mg trois fois par jour). Pирfénidone doit être utilisé avec précaution lorsque la ciprofloxacine est utilisée à une dose de 250 mg ou 500 mg une ou deux fois par jour.

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

Il convient également de faire particulièrement attention si des inhibiteurs du CYP1A2 sont utilisés simultanément avec de puissants inhibiteurs d'une ou de plusieurs autres isoenzymes CYP intervenant dans le métabolisme de la pирfénidone, telles que le CYP2C9 (exemple : l'amiodarone, le fluconazole), 2C19 (exemple : le chloramphénicol) et 2D6 (exemple : la fluoxétine, la paroxétine).

Consommation de cigarettes et inducteurs du CYP1A2

Une étude de phase I portant sur les interactions visait à évaluer l'effet de la consommation de cigarettes (effet inducteur du CYP1A2) sur les propriétés pharmacocinétiques de la pирfénidone. L'exposition à la pирfénidone chez les fumeurs était égale 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 l'exposition systémique. L'administration concomitante de puissants inducteurs du CYP1A2, incluant la consommation de tabac, doit être évitée pendant le traitement par pирfénidone, du fait 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 pирfénidone.

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

L'administration concomitante de médicaments qui agissent en tant que puissants inducteurs à la fois du CYP1A2 et d'autres isoenzymes CYP intervenant dans le métabolisme de la pирfénidone (exemple : la rifampicine) peut entraîner une baisse importante des concentrations plasmatiques de pирfénidone. 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 pирfénidone chez la femme enceinte.

Chez les animaux, il se produit un transfert placentaire de la pирfénidone et/ou de ses métabolites, avec une possibilité d'accumulation de la pирfénidone et/ou de ses métabolites dans le liquide amniotique.

Des rats ayant reçu de hautes doses (≥ 1000 mg/kg/jour) de pирfénidone ont présenté une prolongation de la gestation et une réduction de la viabilité des fœtus.

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

Allaitement

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

Il doit être décidé soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre le traitement par pирfénidone, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement par pирfénidone pour la mère.

Fertilité

Aucun effet indésirable sur la fécondité n'a été observé dans les études précliniques (voir rubrique 5.3).

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

Pirfénidone peut provoquer des vertiges et de la fatigue, susceptibles d'avoir une influence modérée sur l'aptitude à conduire ou à utiliser des machines. Par conséquent, la prudence est requise si les patients présentant ces symptômes conduisent ou utilisent des machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les réactions indésirables les plus fréquemment observées pendant les études cliniques avec pirfénidone à la dose de 2403 mg/jour, versus placebo, étaient respectivement les suivantes : nausées (32,4 % contre 12,2 %), éruption cutanée (26,2 % contre 7,7 %), diarrhées (18,8 % contre 14,4 %), fatigue (18,5 % contre 10,4 %), dyspepsie (16,1 % contre 5,0 %), perte d'appétit (20,7 % contre 8,0 %), céphalées (10,1 % contre 7,7 %) et réaction de photosensibilisation (9,3 % contre 1,1 %).

Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité de pirfénidone a été évaluée dans des études cliniques incluant 1650 patients et volontaires sains. Plus de 170 patients ont été suivis dans des études conduites en ouvert pendant plus de cinq ans, dont certains sur une période allant jusqu'à 10 ans.

Le tableau 1 présente les réactions indésirables rapportées à une fréquence $\geq 2\%$ chez 623 patients ayant reçu pirfénidone à la dose recommandée de 2403 mg/jour dans trois études pivots de phase 3 regroupées. Les réactions indésirables rapportées depuis la commercialisation figurent également dans le tableau 1. Les réactions indésirables sont énumérées par classes de systèmes d'organes (CSO) et pour chaque groupe de fréquences [très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $< 1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1000$ à $< 1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $< 1/1000$), fréquence indéterminée (ne peut pas être estimée à partir des données disponibles)], les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

Tableau 1 Réactions indésirables par CSO et fréquences selon la convention MedDRA

Infections et infestations	
Très fréquent	Infection des voies aériennes supérieures
Fréquent	Infection des voies urinaires
Troubles hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	Agranulocytose ¹
Troubles du système immunitaire	
Peu fréquent	Angio-oedème ¹
Fréquence indéterminée	Anaphylaxie ¹
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Perte de poids ; perte d'appétit
Peu fréquent	Hyponatrémie ¹
Affections psychiatriques	
Très fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées ; vertiges
Fréquent	Somnolence ; dysgueusie ; état léthargique
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Très fréquent	Dyspnée ; toux

Fréquent	Toux productive
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Dyspepsie ; nausées ; diarrhées ; reflux gastro-œsophagien ; vomissements ; constipation
Fréquent	Distension abdominale ; gêne abdominale ; douleurs abdominales ; douleurs abdominales supérieures ; gêne gastrique ; gastrite ; flatulence
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation de l'ALAT ; augmentation de l'ASAT ; augmentation de la gamma-glutamyl-transférase
Peu fréquent	Augmentation de la bilirubine sérique totale associée à des augmentations des ALAT et ASAT ¹ ; lésions hépatiques d'origine médicamenteuse ²
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Eruption cutanée
Fréquent	Réaction de photosensibilisation ; prurit ; érythème ; sécheresse de la peau ; éruption érythémateuse ; éruption maculeuse ; éruption 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 non cardiaque dans la poitrine
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Fréquent	Coup de soleil

1. Identifiés par la surveillance après la mise sur le marché (voir rubrique 4.4)
2. Des cas de lésions hépatiques graves d'origine médicamenteuse, y compris des signalements dont l'issue était fatale, ont été rapportés en pharmacovigilance depuis la 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 pifénidone 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 de certains effets indésirables

Perte d'appétit

Au cours des essais cliniques pivots, les cas de perte d'appétit étaient facilement pris en charge et n'ont généralement pas entraîné de séquelles importantes. Des cas peu fréquents de perte d'appétit ont été associés à 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 le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

4.9 Surdosage

L'expérience clinique acquise en matière de surdosage est limitée. Des doses répétées de pifénidone 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'ascension progressive de la dose s'étalant sur 12 jours. Les réactions indésirables étaient légères, passagères et correspondaient à celles les plus couramment rapportées pour la pifénidone.

En cas de suspicion d'un surdosage, le patient doit être maintenu sous surveillance médicale, avec surveillance des fonctions vitales et de l'état clinique.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: Immunosuppresseurs, autres immuno-supresseurs, Code ATC : L04AX05.

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

La fibrose pulmonaire idiopathique 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- α) et l'interleukine-1-bêta (IL-1 β) et il a été montré que la pirdénidone réduit l'accumulation de cellules inflammatoires en réponse à divers stimuli.

La pirdénidone 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- β) et le facteur de croissance dérivé des plaquettes (PDGF).

Efficacité clinique

L'efficacité clinique de pirdénidone 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 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 porté sur la comparaison du traitement par pirdénidone, à raison de 2403 mg/jour, avec le placebo. Les études étaient de conception quasiment identique, avec quelques exceptions, notamment un groupe de doses intermédiaires (1197 mg/jour) 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, en pourcentage de la valeur prédictive. 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 pirdénidone (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 (DL_{CO}) exprimée en pourcentage de la valeur théorique était de 45,1 % dans le groupe pirdénidone (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 pirdénidone et 2,1 % des patients du groupe placebo avaient une CVF inférieure à 50 % et/ou une DL_{CO} inférieure à 35 % à l'inclusion. Dans l'étude PIPF-006, 1,0 % des patients du groupe pirdénidone et 1,4 % des patients du groupe placebo avaient une CVF inférieure à 50 % et/ou une DL_{CO} inférieure à 35 % à l'inclusion.

Dans l'étude PIPF-004, la baisse du pourcentage de la valeur prédictive de la CVF entre les valeurs à l'inclusion et à la semaine 72 de traitement était significativement réduite dans le groupe de patients ayant reçu pirdénidone ($N = 174$), par comparaison avec les patients ayant reçu le placebo ($N = 174$; $p = 0,001$, ANCOVA de rang). Le traitement par pirdénidone réduisait également de façon importante la baisse de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique 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 par rapport à l'inclusion de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique 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 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 théorique entre les valeurs à l'inclusion dans l'étude et la semaine 72 -étude PIPF-004

	Pirfénidone 2403 mg/jour (N = 174)	Placebo (N = 174)
Baisse \geq 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 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 dans l'étude et la semaine 72, il est apparu dans une analyse *ad hoc* que 37 % des patients ayant reçu 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 pirfénidone (N = 171) n'a pas réduit la baisse de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique 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 théorique entre les valeurs à 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 \geq 10 % a été observée chez 23 % des patients ayant reçu 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 théorique entre les valeurs à l'inclusion dans l'étude et la semaine 72 - étude PIPF-006

	Pirfénidone 2403 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 dans l'étude et 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 pirfénidone 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 groupée des études PIPF-004 et PIPF-006, a retrouvé un taux de mortalité dans le groupe ayant reçu pirfénidone à la dose de 2403 mg/jour de 7,8 %, contre 9,8 % dans le groupe placebo (RR de 0,77 [IC à 95 % de 0,47 à 1,28]).

L'étude PIPF-016 comparait le traitement par pirfénidone, à la dose de 2403 mg/jour, au placebo. Le traitement était 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 théorique. Chez 555 patients, la médiane de la CVF et de la DLCO était respectivement de 68 % (valeurs extrêmes : 48–91 %) et 42 % (valeurs extrêmes : 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 théorique entre l'inclusion et la semaine 52 de traitement était significativement réduite chez les patients recevant

pirfénidone (N = 278) par rapport aux patients recevant le placebo (N = 277, p < 0,000001, analyse ANCOVA). Une moindre diminution de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique était également observée dans le groupe pirfénidone aux semaines 13 (p < 0,000001), 26 (p < 0,000001) et 39 (p = 0,000002) après inclusion. A la semaine 52, une baisse ≥ 10 % par rapport à l'inclusion de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique ou le décès a été observée chez 17 % des patients recevant pirfénidone, 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 théorique entre les valeurs à l'inclusion dans l'étude et la semaine 52 - étude PIPF-016

	Pirfénidone 2403 mg/jour (N = 278)	Placebo (N = 277)
Baisse ≥ 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 baisse de la distance parcourue lors du test de marche de 6 minutes entre l'inclusion et la semaine 52 était significativement réduite chez les patients recevant pirfénidone par rapport à ceux recevant le placebo dans l'étude PIPF-016 (p = 0,036, analyse ANCOVA) ; 26 % des patients recevant pirfénidone ont montré une baisse ≥ 50 m de la distance du test de marche de 6 minutes, contre 36 % des patients recevant le placebo.

Dans une analyse groupée préspécifiée des études PIPF-016, PIPF-004 et PIPF-006 réalisée aux mois 12 des études, les décès toutes causes confondues étaient 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), soit une réduction de 48 % du risque de décès toutes causes confondues au cours des 12 premiers mois (RR 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 la comparaison de 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 de poids normalisé) 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 ± 0,02 l contre -0,16 ± 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 DL_{CO} < 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 (DL_{CO} < 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 annulé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec pirfénidone dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique dans la FPI (voir les informations sur l'utilisation pédiatrique dans la rubrique 4.2).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'administration des gélules de pирfénidone au moment des repas entraîne une forte réduction de la C_{max} (de 50 %) et une diminution de l'aire sous la courbe des concentrations plasmatiques (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 pирfénidone 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. 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 était établie entre le comprimé à 801 mg et les gélules en termes d'ASC, mais les intervalles de confiance à 90 % pour la C_{max} (108,26 % - 125,60 %) étaient légèrement en dehors des limites de bioéquivalence standard (IC à 90 % : 80,00 – 125,00 %). L'effet de la prise alimentaire sur l'ASC est le même que la pирfénidone soit administrée par voie orale sous forme de comprimé ou sous forme de gélule. Comparé à l'état à jeun, l'administration de l'une ou l'autre des formulations avec une prise alimentaire a réduit la C_{max} de la pирfénidone, la C_{max} étant un peu moins réduite avec le comprimé de pирfénidone (de 40 %) qu'avec les gélules de pирfénidone (de 50 %). Une incidence réduite d'événements indésirables (nausées et vertiges) a été observée chez les sujets prenant un repas, par comparaison avec ceux du groupe à jeun. Par conséquent, il est recommandé d'administrer pирfénidone avec un aliment, afin de réduire l'incidence des nausées et des vertiges.

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

Distribution

La pирfénidone 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 (1 à 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 pирfénidone dans les tissus.

Biotransformation

Environ 70-80 % de la pирfénidone sont métabolisés par l'enzyme CYP1A2 avec 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-pирfénidone) à des concentrations supérieures aux concentrations plasmatiques maximales observées chez les patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique. Un retentissement cliniquement significatif est donc possible chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée chez lesquels l'exposition plasmatique à la 5-carboxy-pирfénidone est augmentée.

Élimination

La clairance orale de la pирfénidone semble modestement saturable. Dans une étude de recherche de dose, menée chez des adultes sains moyennement âgés ayant reçu des doses multiples s'échelonnant entre 267 mg et 1335 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 pирfénidone à des adultes sains moyennement 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 pирfénidone administrée par voie orale est éliminée dans l'urine dans les 24 heures qui suivent la prise. La majeure partie de la pирfénidone est excrétée sous la forme du métabolite 5-carboxy-pирfénidone (> 95 % de la pирfénidone récupérée), moins de 1 % de la pирfénidone excrétée dans l'urine étant inchangée.

Populations spéciales

Insuffisance hépatique

Les propriétés pharmacocinétiques de la pирfénidone et du métabolite 5-carboxy-pирfénidone ont été

comparées chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B du score de Child-Pugh) et chez des sujets dont la fonction hépatique était normale. Les résultats ont montré une augmentation moyenne de 60 % de l'exposition à la pirlénidone après une dose unique de 801 mg de pirlénidone (3 gélules de 267 mg) chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. La pirlénidone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée et la tolérance du traitement doit être étroitement surveillée chez ces patients, notamment en cas de prise concomitante d'un inhibiteur connu du CYP1A2 (voir rubriques 4.2 et 4.4). La pirlénidone est contre-indiquée en cas d'insuffisance hépatique sévère et d'atteinte hépatique en phase terminale (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Insuffisance rénale

Il n'a pas été observé de différences cliniquement significatives dans les propriétés pharmacocinétiques de la pirlénidone chez les sujets présentant une insuffisance rénale légère à sévère, par comparaison avec celles de sujets dont la fonction rénale était normale. La molécule mère est principalement métabolisée en 5-carboxy-pirlénidone. La moyenne [écart type] de l'ASC0- ∞ des concentrations du 5-carboxy-pirlénidone était 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).

Sévérité de l'insuffisance rénale	Paramètres statistiques	ASC0- ∞ (mg•h/L)	
		pirlénidone	5-carboxy-pirlénidone
Fonction rénale normale n = 6	Moyenne (écart type)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Médiane (25 ^{ème} – 75 ^{ème})	42,0 (33,1– 55,6)	30,8 (24,1–32,1)
Légère n = 6	Moyenne (écart type)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Médiane (25 ^{ème} – 75 ^{ème})	51,6 (43,7– 80,3)	43,0 (38,8–56,8)
Modérée n = 6	Moyenne (écart type)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Médiane (25 ^{ème} – 75 ^{ème})	66,7 (47,7– 76,7)	96,3 (75,2–123)
Sévère n = 6	Moyenne (écart type)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	Médiane (25 ^{ème} – 75 ^{ème})	49,4 (40,7– 55,8)	150 (123–248)

ASC0- ∞ = Aire sous la courbe de la concentration de 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-pirlénidone augmente d'un facteur $\geq 3,5$ chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. Une activité pharmacodynamique cliniquement significative du métabolite chez les patients atteints d'insuffisance rénale modérée ne peut être exclue. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère traités par la pirlénidone. La prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. L'utilisation de la pirlénidone est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ou en phase terminale 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 et d'une étude réalisée chez des patients atteints de fibrose pulmonaire

idiopathique n'ont montré aucun effet cliniquement important sur les propriétés pharmacocinétiques de la pирfénидоне, дû à l'âge, au sexe ou à la taille corporelle.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues d'études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicité en administration répétée, de génotoxicité et de potentiel cancérogène n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans des études de toxicité en administration répétée, il a été observé des augmentations du poids du foie chez la souris, le rat et le chien ; elles s'accompagnaient souvent d'hypertrophie centrolobulaire hépatique. La réversibilité était observée après 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 résultats sur les organes hépatiques sont en concordance avec une induction d'enzymes hépatiques microsomaux, un effet qui n'a pas été observé chez les patients prenant pирfénидоне. Ces résultats ne sont pas considérés comme prédictifs d'un risque pour l'homme.

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 la toxicité pour la reproduction n'ont démontré aucun effet indésirable sur la fécondité des mâles ou des femelles, ni sur le développement postnatal des portées chez le rat, et il n'y avait pas de signe de tératogénicité chez le rat (1000 mg/kg/jour) ni chez le lapin (300 mg/kg/jour). Chez l'animal, la pирfénидоне et/ou ses métabolites passent la barrière placentaire, avec une possibilité d'accumulation de la pирfénидоне et/ou de ses métabolites dans le liquide amniotique. À hautes doses (≥ 450 mg/kg/jour), la pирfénидоне entraîne chez le rat un allongement du cycle ovulatoire et une incidence élevée de cycles irréguliers. À des doses très élevées (≥ 1000 mg/kg/jour), les rats femelles présentaient une prolongation de la gestation et une baisse de la viabilité fœtale. Des études menées chez des rats femelles allaitantes indiquent que la pирfénидоне et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait, avec possibilité d'accumulation de la pирfénидоне et/ou de ses métabolites dans le lait.

La pирfénидоне 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. Testée dans des conditions d'exposition aux UV, la pирfénидоне 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 pирfénидоне et dans des conditions d'exposition aux UVA/UVB. La gravité des lésions phototoxiques était minimisée par application d'un écran solaire.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Mannitol (E421)
Croscarmellose sodique
Povidone
Cellulose microcristalline (E460)
Silice colloïdale anhydre
Fumarate de stéaryl sodique

Pellage

Alcool polyvinylique partiellement hydrolysé (E1203)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol (E1521)
Talc (E553b)

Comprimé à 267 mg

Oxyde de fer jaune (E172)

Comprimé à 534 mg

Laque aluminique jaune orangé FCF (E110)

Comprimé à 801 mg

Oxyde de fer rouge (E172)

Oxyde de fer noir (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) blanc opaque avec un bouchon à vis en polypropylène à l'épreuve des enfants et inviolable ou plaquettes en PVC/PE/PCTFE blanc opaque.

Tailles d'emballage

Comprimés pelliculés à 267 mg

Flacon

1 flacon contenant 90 comprimés pelliculés

Plaquette

63 comprimés pelliculés (3 plaquettes contenant chacune 21 comprimés pelliculés)

252 comprimés pelliculés (12 plaquettes contenant chacune 21 comprimés pelliculés)

63 x 1 comprimé pelliculé (3 plaquettes prédécoupées unitaire contenant chacune 21 comprimés pelliculés)

252 x 1 comprimé pelliculé (12 plaquettes prédécoupées unitaire contenant chacune 21 comprimés pelliculés)

Comprimés pelliculés à 534 mg

252 comprimés pelliculés (12 plaquettes contenant chacune 21 comprimés pelliculés)

252 x 1 comprimé pelliculé (12 plaquettes prédécoupées unitaire contenant chacune 21 comprimés pelliculés)

Comprimés pelliculés à 801 mg

Flacon

1 flacon contenant 90 comprimés pelliculés

Plaquette

63 comprimés pelliculés (3 plaquettes contenant chacune 21 comprimés pelliculés)
84 comprimés pelliculés (4 plaquettes contenant chacune 21 comprimés pelliculés)
252 comprimés pelliculés (12 plaquettes contenant chacune 21 comprimés pelliculés)
63 x 1 comprimé pelliculé (3 plaquettes pré découpées unitaire contenant chacune 21 comprimés pelliculés)
84 x 1 comprimé pelliculé (4 plaquettes pré découpées unitaire contenant chacune 21 comprimés pelliculés)
252 x 1 comprimé pelliculé (12 plaquettes pré découpées unitaire contenant chacune 21 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

axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen-Straße 1
22767 Hamburg
Allemagne

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

EU/1/22/1655/001
EU/1/22/1655/002
EU/1/22/1655/003
EU/1/22/1655/004
EU/1/22/1655/005
EU/1/22/1655/006
EU/1/22/1655/007
EU/1/22/1655/008
EU/1/22/1655/009
EU/1/22/1655/010
EU/1/22/1655/011
EU/1/22/1655/012
EU/1/22/1655/013
EU/1/22/1655/014

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

Date de première autorisation : 20 juin 2022
Date du dernier renouvellement :

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce produit sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments : <http://www.ema.europa.eu>

ANNEXE II

- A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

A. FABRICANT(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du (des) fabricant(s) responsable(s) de la libération des lots

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17 Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Ergates
Lefkosa
Chypre

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures du PGR.

Un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

- Mesures additionnelles de minimisation du risque**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer que lors du lancement tous les médecins susceptibles de prescrire pirfénidone ont reçu un kit d'information pour les médecins contenant les éléments suivants :

- Résumé des caractéristiques du produit (RCP),
- Informations destinées aux médecins (listant les données de sécurité),
- Informations destinées aux patients (notice).

La liste des données de sécurité doit notamment contenir les informations essentielles relatives au retentissement sur les fonctions hépatiques, aux lésions hépatiques d'origine médicamenteuse et au risque de photosensibilisation :

Fonction hépatique, lésions hépatiques d'origine médicamenteuse

- pirlénidone est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une atteinte hépatique en phase terminale.
- Des augmentations des transaminases sériques peuvent survenir pendant le traitement par pirlénidone.
- Il est nécessaire de surveiller la fonction hépatique avant d'instaurer le traitement par pirlénidone et ensuite à intervalles réguliers.
- Une surveillance étroite est requise chez tous les patients qui présentent une augmentation des enzymes hépatiques, avec ajustement de la dose ou interruption du traitement si nécessaire.
- Une évaluation clinique et un bilan de la fonction hépatique doivent être réalisés rapidement chez les patients qui présentent des signes ou des symptômes d'atteintes hépatiques.

Photosensibilisation

- Les patients seront informés du fait que pirlénidone est connu pour être associé à des réactions de photosensibilisation et que des mesures préventives doivent être prises.
- Il est conseillé aux patients d'éviter ou de réduire l'exposition à la lumière solaire directe (y compris la lumière des lampes solaires).
- Il convient de conseiller aux patients d'utiliser quotidiennement une protection écran solaire, de porter des vêtements qui protègent contre l'exposition au soleil et d'éviter de prendre d'autres médicaments connus pour induire une photosensibilisation.

Les informations destinées aux médecins doivent encourager les prescripteurs à signaler les réactions indésirables graves et les effets indésirables cliniquement importants, notamment :

- les réactions de photosensibilisation et les éruptions cutanées,
- les altérations du bilan hépatique,
- les lésions hépatiques d'origine médicamenteuse,
- tous autres effets indésirables importants cliniquement significatifs pour le prescripteur.

ANNEXE III
ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EN CARTON EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pirfenidone axunio 267 mg comprimés pelliculés
pirfénidone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 267 mg de pirfénidone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

Plaquette

63 comprimés pelliculés
252 comprimés pelliculés
63 x 1 comprimé pelliculé
252 x 1 comprimé pelliculé

Flacon

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU****11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen-Straße 1
22767 Hamburg
Allemagne

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

EU/1/22/1655/002 63 comprimés pelliculés
EU/1/22/1655/003 63 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/22/1655/004 252 comprimés pelliculés
EU/1/22/1655/011 252 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/22/1655/001 90 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**15. INDICATIONS D'UTILISATION****16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pirfenidone axunio 267 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pirfenidone axunio 267 mg comprimés pelliculés
pirfénidone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

axunio Pharma GmbH

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pirfenidone axunio 267 mg comprimés pelliculés
pirfénidone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 267 mg de pirfénidone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen-Straße 1
22767 Hamburg
Allemagne

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

EU/1/22/1655/001 90 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EN CARTON EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pirfenidone axunio 534 mg comprimés pelliculés
pirfénidone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 534 mg de pirfénidone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Contient un colorant azoïque
Voir la notice pour plus d'informations

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Comprimé pelliculé

252 comprimés pelliculés
252 x 1 comprimé pelliculé

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen-Straße 1
22767 Hamburg
Allemagne

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

EU/1/22/1655/005 252 comprimés pelliculés
EU/1/22/1655/006 252 x 1 comprimé pelliculé

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pirfenidone axunio 534 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pirfenidone axunio 534 mg comprimés pelliculés
pirfénidone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

axunio Pharma GmbH

3. DATE DE PÉREPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**BOÎTE EN CARTON EXTÉRIEUR****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pirfenidone axunio 801 mg comprimés pelliculés
pirfénidone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 801 mg de pirfénidone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

Plaquette

63 comprimés pelliculés
84 comprimés pelliculés
252 comprimés pelliculés
63 x 1 comprimé pelliculé
84 x 1 comprimé pelliculé
252 x 1 comprimé pelliculé

Flacon

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen-Straße 1
22767 Hamburg
Allemagne

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

EU/1/22/1655/008 63 comprimés pelliculés
EU/1/22/1655/009 84 comprimés pelliculés
EU/1/22/1655/010 252 comprimés pelliculés
EU/1/22/1655/012 63 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/22/1655/013 84 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/22/1655/014 252 x 1 comprimé pelliculé
EU/1/22/1655/007 90 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Pirfenidone axunio 801 mg

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC
SN
NN

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES

PLAQUETTES

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Pirfenidone axunio 801 mg comprimés pelliculés
pirfénidone

2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

axunio Pharma GmbH

3. DATE DE PÉREMOPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. AUTRE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**ÉTIQUETTE DU FLACON****1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pirfenidone axunio 801 mg comprimés pelliculés
pirfénidone

2. COMPOSITION EN PRINCIPE(S) ACTIF(S)

Chaque comprimé contient 801 mg de pirfénidone.

3. LISTE DES EXCIPIENTS**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

90 comprimés pelliculés

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation

Voie orale

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen-Straße 1
22767 Hamburg
Allemagne

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

EU/1/22/1655/007 90 comprimés pelliculés

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

**Pirfenidone axunio 267 mg, comprimés pelliculés
Pirfenidone axunio 534 mg, comprimés pelliculés
Pirfenidone axunio 801 mg, comprimés pelliculés
pirfénidone**

Veuillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, qu'il soit mentionné ou non dans cette notice, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien. Voir rubrique 4.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Pirfenidone axunio et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pirfenidone axunio
3. Comment prendre Pirfenidone axunio
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Pirfenidone axunio
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que Pirfenidone axunio et dans quel cas est-il utilisé ?

Pirfenidone axunio contient la substance active pirfénidone et est utilisé pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) chez l'adulte.

La fibrose pulmonaire idiopathique est une maladie dans laquelle les tissus des poumons gonflent et forment progressivement des cicatrices, d'où une difficulté à respirer profondément. Cela empêche les poumons de fonctionner correctement. Pirfenidone axunio contribue à réduire la cicatrisation et le gonflement des poumons et aide à mieux respirer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Pirfenidone axunio ?

Ne prenez jamais Pirfenidone axunio

- si vous êtes allergique à la pirfénidone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (pour la liste complète des composants voir la rubrique 6)
- si vous avez déjà eu un angio-oedème avec la pirfénidone, notamment des symptômes tels que gonflement du visage, des lèvres et/ou de la langue pouvant être associé à des difficultés respiratoires ou une respiration sifflante
- si vous prenez un médicament appelé fluvoxamine (utilisé pour le traitement de la dépression et le trouble obsessionnel compulsif [TOC])
- si vous souffrez d'une maladie du foie grave ou en phase terminale
- si vous souffrez d'une maladie des reins grave ou en phase terminale nécessitant une dialyse.

Si vous êtes dans l'un des cas ci-dessus, ne prenez pas Pirfenidone axunio. Si vous avez un doute, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Pirfenidone axunio

- Vous pouvez devenir plus sensible au rayonnement solaire (réaction de photosensibilisation) quand vous prenez Pirfenidone axunio. Évitez le soleil (y compris la lumière des lampes solaires)

pendant que vous prenez Pirfenidone axunio. Mettez quotidiennement un écran solaire et couvrez vos bras, jambes et tête pour réduire l'exposition au rayonnement solaire (voir la rubrique 4 : Effets indésirables éventuels).

- Vous ne devez pas prendre d'autres médicaments, comme des antibiotiques de la famille des tétracyclines (par exemple : la doxycycline), qui peuvent vous rendre plus sensible au rayonnement solaire.
- Vous devez indiquer à votre médecin si vous présentez des problèmes rénaux.
- Vous devez indiquer à votre médecin si vous présentez une insuffisance hépatique d'intensité légère à modérée.
- Vous devez arrêter de fumer avant et pendant le traitement par Pirfenidone axunio. Le fait de fumer du tabac peut diminuer l'effet d'Pirfenidone axunio.
- Pirfenidone axunio peut provoquer des vertiges et de la fatigue. Soyez prudent si vous participez à des activités qui nécessitent de la vigilance et de la coordination.
- Pirfenidone axunio peut entraîner une perte de poids. Votre médecin surveillera votre poids pendant que vous prendrez ce médicament.
- Des cas de syndrome de Stevens-Johnson, de nécrolyse épidermique toxique et de réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) ont été rapportés en association avec le traitement par pirfénidone. Arrêtez d'utiliser Pirfenidone axunio et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées graves décrits dans la rubrique 4.

Pirfenidone axunio peut causer des troubles hépatiques graves dont certains cas ont été fatals. Il faudra faire des analyses de sang avant de commencer à prendre Pirfenidone axunio, puis mensuellement pendant 6 mois et ensuite tous les trois mois pendant que vous prenez ce médicament, pour vérifier si votre foie fonctionne correctement. Il est important de faire ces analyses de sang régulièrement pendant toute la durée de votre traitement par Pirfenidone axunio.

Enfants et adolescents

Ne pas donner Pirfenidone axunio aux enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

Autres médicaments et Pirfenidone axunio

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez pris récemment ou pourriez prendre un autre médicament.

Ceci est particulièrement important si vous prenez les médicaments ci-dessous, car ils peuvent modifier l'effet d'Pirfenidone axunio.

Médicaments pouvant amplifier les effets indésirables d'Pirfenidone axunio :

- énoxacine (un type d'antibiotique)
- ciprofloxacine (un type d'antibiotique)
- amiodarone (utilisée pour le traitement de certains types de maladies cardiaques)
- propafénone (utilisée pour le traitement de certains types de maladies cardiaques)
- fluvoxamine (utilisée pour le traitement de la dépression et des troubles obsessionnels compulsifs (TOC)).

Médicaments pouvant diminuer l'efficacité d'Pirfenidone axunio :

- oméprazole (utilisé pour le traitement de troubles comme l'indigestion, le reflux gastro-œsophagien).
- rifampicine (un type d'antibiotique).

Pirfenidone axunio avec des aliments et boissons

Ne buvez pas de jus de pamplemousse pendant que vous prenez ce médicament. Le pamplemousse peut empêcher Pirfenidone axunio d'agir correctement.

Grossesse et allaitement

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter de prendre Pirfenidone axunio si vous êtes enceinte, si vous prévoyez d'être enceinte ou pensez que vous pourriez être enceinte car les risques

potentiels sur l'enfant à naître ne sont pas connus.

Si vous allaitez, ou prévoyez d'allaiter, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre Pirfenidone axunio. Le passage de la pирfénидон dans le lait maternel n'est pas connu, aussi votre médecin discutera des bénéfices que vous apporte ce médicament par rapport au risque qu'il présente si vous décidez d'allaiter.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Ne conduisez pas et n'utilisez pas de machines si vous ressentez des vertiges ou de la fatigue après avoir pris Pirfenidone axunio.

Pirfenidone axunio contient du sodium

Pirfenidone axunio contient moins de 1 mmol de sodium (23 mg) par comprimé, c'est-à-dire que ce médicament est essentiellement « sans sodium ».

Pirfenidone axunio 534 mg comprimés pelliculés contient des colorants azoïques

Pirfenidone axunio peut provoquer des réactions allergiques.

3. Comment prendre Pirfenidone axunio ?

Le traitement par Pirfenidone axunio doit être instauré et surveillé par un médecin spécialiste ayant une expérience du diagnostic et du traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Votre médicament vous sera en général prescrit à doses croissantes comme suit :

- pendant les 7 premiers jours, prenez une dose de 267 mg (soit 1 comprimé jaune), 3 fois par jour au moment des repas (au total 801 mg/jour)
- du jour 8 au jour 14, prenez une dose de 534 mg (soit 2 comprimés jaunes ou 1 comprimé orange), 3 fois par jour au moment des repas (au total 1602 mg/jour)
- à partir du jour 15 (entretien), prenez une dose de 801 mg (soit 3 comprimés jaunes ou 1 comprimé marron), 3 fois par jour au moment des repas (au total 2403 mg/jour).

La dose quotidienne d'entretien recommandée d'Pirfenidone axunio est de 801 mg (3 comprimés jaunes ou 1 comprimé marron) 3 fois par jour avec un aliment, soit au total 2403 mg par jour.

Avalez les comprimés entiers avec de l'eau, pendant ou après un repas, afin de réduire le risque d'effets indésirables tels que des nausées (sensation de malaise) et des vertiges. Si les symptômes persistent, consultez votre médecin.

Réduction de la dose en raison d'effets indésirables

Votre médecin peut réduire la dose si surviennent certains effets indésirables tels que des problèmes d'estomac, toute réaction cutanée à la lumière du soleil ou des lampes solaires, ou de modifications importantes de vos enzymes hépatiques (bilan sanguin hépatique).

Si vous avez pris plus d'Pirfenidone axunio que vous n'auriez dû

Contactez immédiatement votre médecin ou pharmacien ou le service des urgences de l'hôpital le plus proche si vous avez pris plus de comprimés que vous n'auriez dû et emportez votre médicament.

Si vous oubliez de prendre Pirfenidone axunio

Si vous oubliez une dose, prenez-la dès que vous vous en souvenez. Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre. Les doses doivent être espacées d'au moins 3 heures. Ne prenez pas plus de comprimés par jour que la dose quotidienne qui vous a été prescrite.

Si vous arrêtez de prendre Pirfenidone axunio

Dans certaines circonstances, votre médecin peut vous conseiller d'arrêter de prendre Pirfenidone

axunio. Si pour une raison quelconque vous devez arrêter de prendre Pirfenidone axunio pendant plus de 14 jours consécutifs, votre médecin réinstaura votre traitement à une dose de 267 mg 3 fois par jour, en augmentant progressivement cette dose jusqu'à 801 mg 3 fois par jour.

Si vous avez d'autres questions sur la prise de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?

Arrêtez de prendre Pirfenidone axuhnio et consultez immédiatement un médecin si vous présentez l'un des symptômes ou signes suivants:

- gonflement du visage, des lèvres et/ou de la langue, des démangeaisons, une urticaire, des difficultés à respirer ou si vous avez une respiration sifflante, ou si vous ressentez un malaise ; ce sont les signes d'un angio-oedème ou d'une anaphylaxie qui sont des réactions allergiques sévères.
- coloration jaune du blanc des yeux ou de la peau, ou des urines foncées, éventuellement accompagnées de démangeaisons cutanées, une douleur dans la partie supérieure droite de votre abdomen, une diminution de l'appétit, des saignements ou des ecchymoses apparaissant plus facilement que la normale ou une sensation de fatigue ; ce sont des signes évocateurs de perturbations de la fonction hépatique et ils peuvent indiquer une atteinte hépatique qui est un effet indésirable qui peut apparaître peu fréquemment avec Pirfenidone axunio.
- taches rougeâtres ou plaques circulaires sur le tronc avec souvent des cloques au centre, une desquamation de la peau, et ulcères de la bouche, de la gorge, du nez, des organes génitaux et des yeux. Ces éruptions cutanées graves peuvent être précédées de fièvre et de symptômes pseudo-grippaux (syndrome de Stevens- Johnson ou nécrolyse épidermique toxique).
- Eruption cutanée étendue, température corporelle élevée et gonflement des ganglions lymphatiques (syndrome DRESS ou syndrome d'hypersensibilité à un médicament).

Autres effets indésirables possibles

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin.

Très fréquents (peuvent toucher plus d'1 personne sur 10)

- infections de la gorge ou des voies respiratoires jusqu'aux poumons et/ou sinusite
- sensation de malaise (nausée)
- problèmes gastriques, tels que reflux acide, vomissements et constipation
- diarrhée
- indigestion ou dérangement gastrique
- perte de poids
- diminution de l'appétit
- difficulté à dormir
- fatigue
- vertiges
- maux de tête
- respiration courte
- toux
- articulations douloureuses/douleurs articulaires.

Fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 10)

- infections de la vessie
- somnolence
- modifications du goût
- bouffées de chaleur
- problèmes gastriques, tels que ballonnements, douleurs abdominales et gêne, brûlures d'estomac et gaz
- les analyses de sang peuvent montrer une augmentation des taux d'enzymes hépatiques
- réactions cutanées après une exposition au soleil ou une utilisation de lampes solaires
- problèmes de peau, tels que démangeaisons, rougeur de la peau, peau sèche, éruption cutanée

- douleurs musculaires
- faiblesse ou manque d'énergie
- douleur dans la poitrine
- coup de soleil.

Peu fréquents (peuvent toucher jusqu'à 1 personne sur 100)

- Faible taux de sodium dans le sang. Cela peut provoquer maux de tête, étourdissement, confusion, faiblesse, crampes musculaires ou nausées et vomissements.
- baisse du nombre de globules blancs révélée par une analyse de sang.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration** décrit en [Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver Pirfenidone axunio ?

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon, de la plaquette et de la boîte après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ne jetez aucun médicament au tout à l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient Pirfenidone axunio

Comprimé à 267 mg

La substance active est la pirfénidone. Chaque comprimé pelliculé contient 267 mg de pirfénidone. Les autres composants sont les suivants: mannitol, croscarmellose sodique, povidone, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, fumarate de stéaryl sodique.

Le pelliculage contient: alcool polyvinyle partiellement hydrolysé (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b) et oxyde de fer jaune (E172).

Comprimé à 534 mg

La substance active est la pirfénidone. Chaque comprimé pelliculé contient 534 mg de pirfénidone. Les autres composants sont les suivants: mannitol, croscarmellose sodique, povidone, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, fumarate de stéaryl sodique.

Le pelliculage contient: alcool polyvinyle partiellement hydrolysé (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b) et laque aluminique jaune orangé FCF (E110).

Comprimé à 801 mg

La substance active est la pirfénidone. Chaque comprimé pelliculé contient 801 mg de pirfénidone. Les autres composants sont les suivants: mannitol, croscarmellose sodique, povidone, cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, fumarate de stéaryl sodique.

Le pelliculage contient: alcool polyvinyle partiellement hydrolysé (E1203), dioxyde de titane (E171), macrogol 3350 (E1521), talc (E553b), oxyde de fer rouge (E172) et oxyde de fer noir (E172).

Comment se présente Pirfenidone axunio et contenu de l'emballage extérieur

Comprimé à 267 mg

Les comprimés pelliculés de Pirfenidone axunio 267 mg sont des comprimés pelliculés jaunes, de forme ovale, biconvexes, gravés « LP2 » sur une face et lisses sur l'autre face.

Pirfenidone axunio 267 mg comprimés pelliculés sont disponibles en flacons contenant un flacon de 90 comprimés pelliculés, en plaquettes contenant 63 ou 252 comprimés pelliculés et en plaquettes prédécoupées unitaires contenant 63 x 1 ou 252 x 1 comprimé pelliculé.

Comprimé à 534 mg

Les comprimés pelliculés de Pirfenidone axunio 534 mg sont des comprimés pelliculés oranges, de forme ovale, biconvexes, gravés « LP5 » sur une face et lisses sur l'autre face.

Pirfenidone axunio 534 mg comprimés pelliculés sont disponibles en plaquettes contenant 252 comprimés pelliculés et en plaquettes prédécoupées unitaires contenant 252 x 1 comprimé pelliculé.

Comprimé à 801 mg

Les comprimés pelliculés de Pirfenidone axunio 801 mg sont des comprimés pelliculés marrons, de forme ovale, biconvexes, gravés « LP8 » sur une face et lisses sur l'autre face.

Pirfenidone axunio 801 mg comprimés pelliculés sont disponibles en flacons contenant un flacon de 90 comprimés pelliculés, en plaquettes contenant 63, 84 ou 252 comprimés pelliculés et en plaquettes prédécoupées unitaires contenant 63 x 1, 84 x 1 ou 252 x 1 comprimé pelliculé.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché

axunio Pharma GmbH
Van-der-Smissen-Straße 1
22767 Hamburg
Allemagne

Fabricant

Delorbis Pharmaceuticals Ltd.
17 Athinon Street
Ergates Industrial Area
2643 Ergates, Lefkosia
Chypre

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché:

**AT/BE/BG/CZ/CY/DE/EE/ES/FR/HR/
HU/IS/LU/LT/LV/MT/PL/PT/RO/
SI/SK/UK (NI)**
axunio Pharma GmbH
Tel: + 49 (0)40 38 02 32 14

DK/FI/NO/SE
ORESEUND PHARMA ApS
Tel: +45 5363 3916

EL
ELPEN PHARMACEUTICAL CO., INC
Tel: +30 210 6039326

IT
Bruno Farmaceutici S.p.A.
Tel: +39 06 6050601

IE

ROWA Pharmaceuticals Ltd.
Tel: +353 27 50077

NL

Prolepha Research B.V.
Tel: +31 (0)76 596 4009

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu>.