

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## **1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pirfénidone Viatriis 267 mg comprimés pelliculés  
Pirfénidone Viatriis 534 mg comprimés pelliculés  
Pirfénidone Viatriis 801 mg comprimés pelliculés

## **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Pirfénidone Viatriis 267 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 267 mg de pirfénidone.

Pirfénidone Viatriis 534 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 534 mg de pirfénidone.

Pirfénidone Viatriis 801 mg comprimés pelliculés

Chaque comprimé contient 801 mg de pirfénidone.

## **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Comprimé pelliculé

Pirfénidone Viatriis 267 mg comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés de Pirfénidone Viatriis 267 mg sont jaunes, ovales, biconvexes, mesurent environ 13 x 6 mm et sont lisses des deux côtés.

Pirfénidone Viatriis 534 mg comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés de Pirfénidone Viatriis 534 mg sont orange, ovales, biconvexes, mesurent environ 16 x 8 mm et sont lisses des deux côtés.

Pirfénidone Viatriis 801 mg comprimés pelliculés

Les comprimés pelliculés de Pirfénidone Viatriis 801 mg sont marrons, ovales, biconvexes, mesurent environ 20 x 9 mm et sont lisses des deux côtés.

## **4. INFORMATIONS CLINIQUES**

### **4.1 Indications thérapeutiques**

Pirfénidone Viatriis est indiqué chez les adultes en traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI).

### **4.2 Posologie et mode d'administration**

Le traitement par Pirfénidone Viatriis 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 recommandée de 2 403 mg par jour, selon le schéma suivant :

- jours 1 à 7 : une dose de 267 mg administrée trois fois par jour (soit 801 mg/jour)
- jours 8 à 14 : une dose de 534 mg administrée trois fois par jour (soit 1 602 mg/jour)
- jour 15 et au-delà : une dose de 801 mg administrée trois fois par jour (soit 2 403 mg/jour)

La dose quotidienne d'entretien recommandée de Pirfénidone Viatris est de 801 mg 3 fois par jour avec un aliment, soit au total 2 403 mg/jour.

Des doses supérieures à 2 403 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 Pirfénidone Viatris 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 2 semaines jusqu'à la dose quotidienne recommandée.

En cas d'interruption de moins de 14 jours consécutifs, le traitement peut être repris directement à la précédente dose quotidienne recommandée, 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 de pirfénidone pourra être réduite à 267 mg ou 534 mg, 2 à 3 fois par jour au cours des repas, puis ré-augmentée progressivement jusqu'à la dose quotidienne recommandée 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 disparition.

#### *Réaction de photosensibilité ou rash cutané*

En cas de survenue de réaction de photosensibilité ou de rash cutané 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 pirfénidone à 801 mg par jour (267 mg trois fois par jour). Si le rash cutané persiste malgré tout après 7 jours, le traitement par Pirfénidone Viatris 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 photosensibilité ou de rash cutané d'intensité sévère, le patient devra interrompre le traitement immédiatement et consulter un médecin (voir rubrique 4.4). Après disparition du rash cutané, 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 taux d'alanine et/ou d'aspartate aminotransférases (ALAT/ASAT), avec ou sans augmentation de la bilirubine, le traitement devra être interrompu ou la posologie devra être ajustée 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 pifrénidone en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la prudence est requise chez ces patients lors du traitement par Pifrénidone Viatris. Pifrénidone Viatris 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. Pifrénidone Viatris doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30-50 mL/min). Pifrénidone Viatris ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ou une insuffisance rénale en phase terminale nécessitant une dialyse (voir rubriques 4.3 et 5.2).

### Population pédiatrique

Il n'existe pas d'utilisation justifiée de Pifrénidone Viatris dans la population pédiatrique dans l'indication de la fibrose pulmonaire idiopathique.

### Mode d'administration

Pifrénidone Viatris est administré par 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 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.
- Antécédent d'angio-œdème avec la pifrénidone (voir rubrique 4.4).
- Traitement concomitant par fluvoxamine (voir rubrique 4.5).
- Insuffisance hépatique sévère ou insuffisance hépatique en phase terminale (voir rubriques 4.2 et 4.4).
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ou insuffisance 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 pifrénidone. Un bilan de la fonction hépatique (ALAT, ASAT et bilirubine) doit être réalisé préalablement à l'instauration du traitement par Pifrénidone Viatris, 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 à < 5 x LSN sans augmentation de la bilirubine et sans symptômes ou signes d'atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse après avoir commencé le traitement par Pifrénidone Viatris, 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 Pifénédone Viatris doit être réduite ou interrompue si la situation clinique le justifie. Après normalisation du bilan hépatique, le traitement par Pifénédone Viatris pourra de nouveau être augmenté jusqu'à la dose quotidienne recommandée, si elle est tolérée par le patient.

#### Atteintes 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 d'atteintes 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 de la fonction 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, urine foncée ou ictère.

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

Si un patient présente une augmentation des aminotransférases  $\geq 5$  x LSN, Pifénédone Viatris 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 pifénédone était augmentée de 60 %. Pifénédone Viatris 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 pifénédone. 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). La pifénédone n'a pas été étudiée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, Pifénédone Viatris ne doit pas être utilisé dans cette population (voir rubrique 4.3).

#### Réaction de photosensibilité et rash cutané

Une exposition directe aux rayons solaires (y compris les lampes solaires) doit être évitée ou minimisée pendant le traitement par Pifénédone Viatris. 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 photosensibilité. Il convient de bien informer les patients qu'ils doivent signaler les symptômes de réaction de photosensibilité ou de rash cutané à leur médecin. Des réactions de photosensibilité graves sont peu fréquentes. Des ajustements de la dose ou une interruption temporaire du traitement peuvent s'avérer nécessaires en cas de réaction de photosensibilité ou de rash cutané d'intensité légère à sévère (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 Pifénédone Viatris ont été rapportés depuis sa mise sur le marché. Si des signes ou symptômes évoquant l'une de ces réactions apparaissent, Pifénédone Viatris doit être arrêté immédiatement. Si le patient a développé un syndrome de Stevens-Johnson, une nécrolyse épidermique toxique ou une réaction médicamenteuse

avec éosinophilie et symptômes systémiques lors de l'utilisation de Pirfénidone Viatriis, le traitement par Pirfénidone Viatriis ne doit pas être repris et doit être définitivement arrêté.

#### Angio-œdème/anaphylaxie

Des cas d'angio-œdème (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 pirfénidone depuis sa commercialisation. Des cas de réaction anaphylactique ont également été rapportés. Par conséquent, en cas de survenue de signes ou symptômes d'angio-œdème ou de réaction allergique sévère suivant l'administration de Pirfénidone Viatriis, le traitement devra être immédiatement arrêté et un traitement adapté devra être instauré conformément aux recommandations en vigueur. Pirfénidone Viatriis ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'angio-œdème ou d'hypersensibilité liés à la prise de Pirfénidone Viatriis (voir rubrique 4.3).

#### Sensations vertigineuses

Des sensations vertigineuses ont été rapportées chez des patients prenant de la 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). Dans les études cliniques, la majorité des patients qui ont eu des sensations vertigineuses n'ont connu qu'un seul épisode et la plupart des événements ont disparu après une durée moyenne de 22 jours. Si les sensations vertigineuses ne s'atténuent pas ou si elles s'aggravent, un ajustement de la dose voire une interruption de Pirfénidone Viatriis peut se justifier.

#### Fatigue

De la fatigue a été signalée chez des patients prenant de la 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 rapportée chez des patients traités par pirfénidone (voir rubrique 4.8). Les médecins doivent surveiller le poids des patients et si nécessaire les encourager à augmenter les apports caloriques, 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 sensations vertigineuses.

#### Excipient(s)

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

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

Environ 70-80 % de la pirfénidone sont métabolisés par l'enzyme CYP1A2 avec 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 Viatris 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 Viatris et évitée pendant le traitement par Pirfénidone Viatris, 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 Viatris 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 pirfénidone. Si l'administration de ciprofloxacine à la dose de 750 mg deux fois par jour ne peut être évitée, la dose de pirfénidone devra être diminuée à 1 602 mg par jour (534 mg trois fois par jour). Pirfénidone Viatris 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.

Pirfénidone Viatris 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 pirfénidone, telles que 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 pirfénidone. L'exposition à la pirfénidone 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 Pirfénidone Viatris, 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 pirfénidone.

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

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 pirfénidone (exemple : la rifampicine) peut entraîner une baisse importante des concentrations plasmatiques de pirfénidone. Ces médicaments doivent être évités dans la mesure du possible.

## 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

### Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de la pirféridone chez la femme enceinte. Chez l'animal, la pirféridone et/ou ses métabolites passent la barrière placentaire, avec une possibilité d'accumulation de la pirféridone et/ou de ses métabolites dans le liquide amniotique.

Des rats ayant reçu de hautes doses ( $\geq 1\ 000$  mg/kg/jour) 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 Pirféridone Viatris pendant la grossesse.

### Allaitement

On ne sait pas si la pirféridone ou ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel. Les données pharmacocinétiques disponibles obtenues chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de pirféridone et/ou de ses métabolites dans le lait, avec une possibilité d'accumulation de la pirféridone 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 Pirféridone Viatris, en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant et le bénéfice du traitement par Pirféridone Viatris 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

Pirféridone Viatris peut provoquer des sensations vertigineuses 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 de la pirféridone à la dose de 2 403 mg/jour, versus placebo, étaient respectivement les suivantes : nausées (32,4 % contre 12,2 %), rash cutané (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 photosensibilité (9,3 % contre 1,1 %).

### Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité de la pirféridone a été évaluée dans des études cliniques incluant 1 650 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 de la pirféridone à la dose recommandée de 2 403 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 (SOC, System Organ Class) et pour chaque groupe de fréquences [très fréquent ( $\geq 1/10$ ),



fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)], les réactions indésirables sont présentées par ordre décroissant de gravité.

**Tableau 1 Réactions indésirables par SOC (System Organ Class) et fréquences selon la convention MedDRA**

<b>Infections et infestations</b>	
Très fréquent	Infection des voies aériennes supérieures
Fréquent	Infection des voies urinaires
<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Peu fréquent	Agranulocytose <sup>1</sup>
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent	Angio-œdème <sup>1</sup>
Fréquence indéterminée	Anaphylaxie <sup>1</sup>
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Très fréquent	Perte de poids ; perte d'appétit
Peu fréquent	Hyponatrémie <sup>1</sup>
<b>Affections psychiatriques</b>	
Très fréquent	Insomnie
<b>Affections du système nerveux</b>	
Très fréquent	Céphalées ; sensations vertigineuses
Fréquent	Somnolence ; dysgueusie ; état léthargique
<b>Affections vasculaires</b>	
Fréquent	Bouffées de chaleur
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Très fréquent	Dyspnée ; toux
Fréquent	Toux productive
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	Dyspepsie ; nausées ; diarrhées ; reflux gastro-œsophagien ; vomissements ; constipation
Fréquent	Distension abdominale ; gêne abdominale ; douleurs abdominales ; douleurs abdominales hautes ; gêne gastrique ; gastrite ; flatulence
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
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 <sup>1</sup> ; atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse <sup>2</sup>
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Très fréquent	Rash cutané
Fréquent	Réaction de photosensibilité ; prurit ; érythème ; sécheresse cutanée ; éruption érythémateuse ; éruption maculeuse ; éruption prurigineuse
Fréquence indéterminée	Syndrome de Stevens-Johnson <sup>1</sup> ; nécrolyse épidermique toxique <sup>1</sup> ; réaction médicamenteuse avec éosinophilie et symptômes systémiques (DRESS) <sup>1</sup>
<b>Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif</b>	
Très fréquent	Arthralgies
Fréquent	Myalgies

<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Très fréquent	Fatigue
Fréquent	Asthénie ; douleur thoracique non cardiaque
<b>Lésions, intoxications et complications d'interventions</b>	
Fréquent	Coup de soleil

<sup>1</sup> Identifiés par la surveillance après la mise sur le marché (voir rubrique 4.4)

<sup>2</sup> Des cas d'atteintes 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 dans la FPI ont confirmé que le profil de sécurité et de tolérance de la pirfénidone chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique sévère (n = 366) est cohérent avec celui établi chez les patients atteints de fibrose pulmonaire idiopathique moins avancée (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 pirfénidone jusqu'à une dose totale de 4 806 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 pirfénidone.

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. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

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

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

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

### Efficacité clinique

L'efficacité clinique de la pirfénidone a été étudiée dans quatre études de phase 3, multicentriques, randomisées, en double aveugle et contrôlées contre placebo, chez des patients présentant une fibrose pulmonaire idiopathique. Trois 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 pirfénidone, à raison de 2 403 mg/jour, avec le placebo. Les études étaient de conception quasiment identique, avec quelques exceptions, notamment un groupe de doses intermédiaires (1 197 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 théorique. Dans les populations groupées des études PIPF-004 et PIPF-006 traitées à la dose de 2 403 mg/jour, comprenant au total 692 patients, la valeur médiane de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique était de 73,9 % dans le groupe pirfénidone (valeurs extrêmes : 50 % - 123 %) et 72,0 % dans le groupe placebo (valeurs extrêmes : 48 % - 138 %). La valeur médiane de la capacité de diffusion du monoxyde de carbone (DL<sub>CO</sub>) exprimée en pourcentage de la valeur théorique était de 45,1 % dans le groupe pirfénidone (valeurs extrêmes : 25 % - 81 %) et de 45,6 % dans le groupe placebo (valeurs extrêmes : 21 % - 94 %). Dans l'étude PIPF-004, 2,4 % des patients du groupe pirfénidone et 2,1 % des patients du groupe placebo avaient une CVF inférieure à 50 % et/ou une DL<sub>CO</sub> inférieure à 35 % à l'inclusion. Dans l'étude PIPF-006, 1,0 % des patients du groupe pirfénidone et 1,4 % des patients du groupe placebo avaient une CVF inférieure à 50 % et/ou une DL<sub>CO</sub> inférieure à 35 % à l'inclusion.

Dans l'étude PIPF-004, la baisse du pourcentage de la valeur théorique 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 de la pirfénidone (N = 174), par comparaison avec les patients ayant reçu le placebo (N = 174 ; p = 0,001, analyse ANCOVA). Le traitement par pirfénidone a également significativement réduit le déclin 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 ≥ 10 % (valeur seuil prédictive du risque de mortalité dans la fibrose pulmonaire idiopathique) a été observée chez 20 % des patients ayant reçu de la pirfénidone, contre 35 % des patients ayant reçu le placebo (Tableau 2).

**Tableau 2 Évaluation par catégorie du déclin 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**

	<b>Pirfénidone 2 403 mg/jour (N = 174)</b>	<b>Placebo (N = 174)</b>
Baisse ≥ 10 % ou décès ou transplantation pulmonaire	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 de 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 dans l'étude et la semaine 72, il est apparu dans une analyse *ad hoc* que 37 % des patients ayant reçu de la pirfénidone

présentaient une baisse supérieure ou égale à 50 m de la distance du 6MWT, contre 47 % des patients ayant reçu le placebo dans l'étude PIPF-004.

Dans l'étude PIPF-006, le traitement par pirfénidone (N = 171) n'a pas réduit le déclin 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 le déclin 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 ≥ 10 % a été observée chez 23 % des patients ayant reçu de la pirfénidone et chez 27 % des patients ayant reçu le placebo (Tableau 3).

**Tableau 3 Évaluation par catégorie du déclin 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**

	<b>Pirfénidone 2 403 mg/jour (N = 171)</b>	<b>Placebo (N = 173)</b>
Baisse ≥ 10 % ou décès ou transplantation pulmonaire	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 de la pirfénidone présentaient une baisse ≥ 50 m de la distance parcourue dans le test 6MWT, contre 47 % des patients ayant reçu le placebo dans l'étude PIPF-006.

L'analyse groupée de la survie dans les études PIPF-004 et PIPF-006, a retrouvé un taux de mortalité dans le groupe ayant reçu de la pirfénidone à la dose de 2 403 mg/jour de 7,8 %, contre 9,8 % dans le groupe placebo (RR de 0,77 [IC à 95 % : 0,47-1,28]).

L'étude PIPF-016 comparait le traitement par pirfénidone, à la dose de 2 403 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 DL<sub>CO</sub> était respectivement de 68 % (valeurs extrêmes : 48-91 %) et 42 % (valeurs extrêmes : 27-170 %). À l'inclusion, 2 % des patients avaient une CVF inférieure à 50 % et 21 % des patients une DL<sub>CO</sub> inférieure à 35 %.

Dans l'étude PIPF-016, le déclin 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 de la pirfénidone (N = 278) par rapport aux patients recevant le placebo (N = 277, p < 0,000001, analyse ANCOVA). Le traitement par pirfénidone a également significativement réduit le déclin de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique 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 ≥ 10 % par rapport à l'inclusion de la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique ou le décès a été observé(e) chez 17 % des patients recevant de la pirfénidone, contre 32 % de ceux recevant le placebo (Tableau 4).

**Tableau 4 Évaluation par catégorie du déclin 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**

	<b>Pirfénidone 2 403 mg/jour (N = 278)</b>	<b>Placebo (N = 277)</b>
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 de la pirfénidone par rapport à ceux recevant le placebo dans l'étude PIPF-016 ( $p = 0,036$ , analyse ANCOVA) ; 26 % des patients recevant de la pirfénidone ont montré une baisse  $\geq 50$  m de la distance du test de marche de 6 minutes, contre 36 % des patients recevant le placebo.

Dans une analyse groupée préspecifiée 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 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 avait pour objectif la comparaison de 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 la pirfénidone a significativement réduit le déclin moyen de la capacité vitale (CV) à la semaine 52 (critère d'évaluation principal), par comparaison avec le placebo ( $-0,09 \pm 0,02$  L contre  $-0,16 \pm 0,02$  L respectivement,  $p = 0,042$ ).

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

Les analyses réalisées *a posteriori* chez les patients avec une FPI sévère avec une CVF < 50 % et/ou une DL<sub>CO</sub> < 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 la pirfénidone (n = 90) et -277,6 mL chez ceux recevant le placebo (n = 80).

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

#### Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec le médicament de référence contenant de 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<sub>max</sub> (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 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. 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<sub>max</sub> (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 pirfénidone 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<sub>max</sub> de la pirfénidone, la C<sub>max</sub> étant un peu moins réduite avec le comprimé de

pirfénidone (de 40 %) qu'avec les gélules de pirfénidone (de 50 %). Une incidence réduite d'événements indésirables (nausées et sensations vertigineuses) a été observée chez les sujets prenant un repas, par comparaison avec ceux du groupe à jeun. Par conséquent, il est recommandé d'administrer la pirfénidone avec un aliment, afin de réduire l'incidence des nausées et des sensations vertigineuses.

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

### Distribution

La pirfénidone se lie à des protéines plasmatiques humaines, principalement à l'albumine sérique. Globalement, le taux moyen de liaison se situait entre 50 % et 58 % aux concentrations observées dans les études cliniques (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 pirfénidone dans les tissus.

### Biotransformation

Environ 70-80 % de la pirfénidone 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-pirfénidone) 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-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 moyennement 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 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 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 la forme du métabolite 5-carboxy-pirfénidone (> 95 % de la pirfénidone récupérée), moins de 1 % de la pirfénidone excrétée dans l'urine étant inchangée.

### Populations spéciales

#### *Insuffisance hépatique*

Les propriétés pharmacocinétiques de la pirfénidone et du métabolite 5-carboxy-pirfénidone ont été comparées chez des sujets présentant une insuffisance hépatique modérée (classe B 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 pirfénidone après une dose unique de 801 mg de pirfénidone (3 gélules de 267 mg) chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. La pirfénidone doit être utilisée avec prudence chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée et 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 pirfénidone est contre-indiquée en cas de insuffisance hépatique sévère et de maladie hépatique 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 pirfénidone 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-pirféridone. La moyenne [écart type] de l'ASC<sub>0-∞</sub> des concentrations du 5-carboxy-pirféridone 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	ASC <sub>0-∞</sub> (mg•h/L)	
		Pirféridone	5-carboxy-pirféridone
Fonction rénale normale n = 6	Moyenne (écart type) Médiane (25 <sup>e</sup> -75 <sup>e</sup> )	42,6 (17,9) 42,0 (33,1-55,6)	28,7 (4,99) 30,8 (24,1-32,1)
Légère n = 6	Moyenne (écart type) Médiane (25 <sup>e</sup> -75 <sup>e</sup> )	59,1 (21,5) 51,6 (43,7-80,3)	<sup>a</sup> 49,3 (14,6) 43,0 (38,8-56,8)
Modérée n = 6	Moyenne (écart type) Médiane (25 <sup>e</sup> -75 <sup>e</sup> )	63,5 (19,5) 66,7 (47,7-76,7)	<sup>b</sup> 100 (26,3) 96,3 (75,2-123)
Sévère n = 6	Moyenne (écart type) Médiane (25 <sup>e</sup> -75 <sup>e</sup> )	46,7 (10,9) 49,4 (40,7-55,8)	<sup>c</sup> 168 (67,4) 150 (123-248)

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

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

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

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

L'exposition à la 5-carboxy-pirféridone augmente d'un facteur > 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 pirféridone. La prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. L'utilisation de la pirféridone est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 mL/min) ou une insuffisance rénale 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 présentant une insuffisance rénale 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 pirféridone, dû à l'âge, au sexe ou à la taille corporelle.

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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

Dans des études de toxicologie 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 microsomales, un effet qui n'a pas été observé chez les patients prenant de la pirféridone. 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 1 500 mg/kg/jour, 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 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 (1 000 mg/kg/jour) ni chez le lapin (300 mg/kg/jour). Chez l'animal, la pirfénidone et/ou ses métabolites passent la barrière placentaire, avec une possibilité d'accumulation de la pirfénidone et/ou de ses métabolites dans le liquide amniotique. À hautes doses ( $\geq 450$  mg/kg/jour), la pirfénidone entraîne chez le rat un allongement du cycle ovulatoire et une incidence élevée de cycles irréguliers. À hautes doses ( $\geq 1 000$  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 pirfénidone et/ou ses métabolites sont excrétés dans le lait, avec possibilité d'accumulation de la pirfénidone et/ou de ses métabolites dans le lait.

La pirfénidone 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 pirfénidone était positive lors d'une recherche d'activité photoclastogène sur des cellules pulmonaires de hamster chinois.

Une réaction de photosensibilité et une irritation ont été notées chez le cobaye, après administration orale de pirfénidone 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

Cellulose microcristalline (E 460)  
Croscarmellose sodique (E 468)  
Povidone (E 1201)  
Silice colloïdale anhydre (E 551)  
Stéarate de magnésium (E 572)

#### Pelliculage

Alcool polyvinylique (E 1203)  
Dioxyde de titane (E 171)  
Macrogol (E 1521)  
Talc (E 553b)

#### Comprimé pelliculé à 267 mg

Oxyde de fer jaune (E 172)

#### Comprimé pelliculé à 534 mg

Oxyde de fer jaune (E 172)  
Oxyde de fer rouge (E 172)

#### Comprimé pelliculé à 801 mg

Oxyde de fer noir (E 172)  
Oxyde de fer rouge (E 172)



## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

2 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 extérieur**

Présentation en plaquettes en aluminium - PVC/PCTFE transparent

### Comprimés pelliculés à 267 mg

Plaquettes contenant 63, 90 ou 252 comprimés pelliculés.

Plaquettes calendaires contenant 63 ou 252 comprimés pelliculés.

Plaquettes unitaires perforées contenant 63 x 1 ou 252 x 1 comprimés pelliculés.

### Comprimés pelliculés à 534 mg

Plaquettes contenant 21 ou 84 comprimés pelliculés.

Plaquettes unitaires perforées contenant 21 x 1 comprimés pelliculés.

### Comprimés pelliculés à 801 mg

Plaquettes contenant 84, 90 ou 252 comprimés pelliculés.

Plaquettes calendaires contenant 84 comprimés pelliculés.

Plaquettes unitaires perforées contenant 84 x 1 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**

Viatrix Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlande

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

EU/1/22/1707/001  
EU/1/22/1707/002  
EU/1/22/1707/003  
EU/1/22/1707/004  
EU/1/22/1707/005

EU/1/22/1707/006  
EU/1/22/1707/007  
EU/1/22/1707/008  
EU/1/22/1707/009  
EU/1/22/1707/010  
EU/1/22/1707/011  
EU/1/22/1707/012  
EU/1/22/1707/013  
EU/1/22/1707/014  
EU/1/22/1707/015

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

Date de première autorisation : 10 janvier 2023

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament 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 DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- 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

Laboratorios Liconsa, S.A.  
Avda. Miralcampo, N° 7,  
Polígono Industrial Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares  
Guadalajara  
Espagne

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE 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 MARCHÉ**

- **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 réalise 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.

De plus, 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 réduction du risque) est franchie.

- **Mesures additionnelles de réduction 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 Pirféridone Viatrix 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 atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse et au risque de photosensibilité :

*Fonction hépatique, atteintes hépatiques d'origine médicamenteuse*

- Pifrénidone Viatris est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou une insuffisance hépatique en phase terminale.
- Des augmentations des transaminases sériques peuvent survenir pendant le traitement par Pifrénidone Viatris.
- Il est nécessaire de réaliser un bilan de la fonction hépatique avant d'instaurer le traitement par Pifrénidone Viatris 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.

*Photosensibilité*

- Les patients seront informés du fait que Pifrénidone Viatris est connu pour être associé à des réactions de photosensibilité 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 photosensibilité.

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

- Réactions de photosensibilité et rash cutané
- Bilan de la fonction hépatique anormal
- Atteintes 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**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pirfénidone Viartis 267 mg comprimés pelliculés  
pirfénidone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 267 mg de pirfénidone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

Plaquettes : 63 comprimés pelliculés

Plaquettes : 90 comprimés pelliculés

Plaquettes : 252 comprimés pelliculés

Plaquettes calendaires : 63 comprimés pelliculés

Plaquettes calendaires : 252 comprimés pelliculés

Plaquettes unitaires perforées : 63 × 1 comprimés pelliculés

Plaquettes unitaires perforées : 252 × 1 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 VUE ET DE PORTÉE 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**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlande

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

EU/1/22/1707/001 63 comprimés  
EU/1/22/1707/002 90 comprimés  
EU/1/22/1707/003 252 comprimés  
EU/1/22/1707/004 63 comprimés  
EU/1/22/1707/005 252 comprimés  
EU/1/22/1707/006 63 x 1 comprimés  
EU/1/22/1707/007 252 x 1 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pirfénidone Viartis 267 mg comprimés pelliculés

**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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES**

**PLAQUETTE, PLAQUETTE CALENDRAIRE, PLAQUETTE UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pirfénidone Viartis 267 mg comprimés pelliculés  
pirfénidone

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

Viartis Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Voie orale

*[Pour les plaquettes calendaires uniquement]*



LUN. MAR. MER. JEU. VEN. SAM. DIM.

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EN CARTON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pirfénidone Viartis 534 mg comprimés pelliculés  
pirfénidone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 534 mg de pirfénidone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

Plaquettes : 21 comprimés pelliculés

Plaquettes : 84 comprimés pelliculés

Plaquettes unitaires perforées : 21 × 1 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 VUE ET DE PORTÉE 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**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlande

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

EU/1/22/1707/008 21 comprimés  
EU/1/22/1707/009 84 comprimés  
EU/1/22/1707/010 21 x 1 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pirfénidone Viartis 534 mg comprimés pelliculés

**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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES**

**PLAQUETTE, PLAQUETTE UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pirfénidone Viartis 534 mg comprimés pelliculés  
pirfénidone

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

Viartis Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Voie orale

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE EN CARTON**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pirfénidone Viatris 801 mg comprimés pelliculés  
pirfénidone

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque comprimé pelliculé contient 801 mg de pirfénidone.

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

Comprimé pelliculé

Plaquettes : 84 comprimés pelliculés

Plaquettes : 90 comprimés pelliculés

Plaquettes : 252 comprimés pelliculés

Plaquettes calendaires : 84 comprimés pelliculés

Plaquettes unitaires perforées : 84 × 1 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 VUE ET DE PORTÉE 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**

Viartis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
DUBLIN  
Irlande

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

EU/1/22/1707/011 84 comprimés  
EU/1/22/1707/012 90 comprimés  
EU/1/22/1707/013 252 comprimés  
EU/1/22/1707/014 84 comprimés  
EU/1/22/1707/015 84 x 1 comprimés

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Pirfénidone Viartis 801 mg comprimés pelliculés

**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 MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES**

**PLAQUETTE, PLAQUETTE CALENDRAIRE, PLAQUETTE UNITAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Pirfénidone Viartis 801 mg comprimés pelliculés  
pirfénidone

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

Viartis Limited

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRE**

Voie orale

*[Pour les plaquettes calendaires uniquement]*



LUN. MAR. MER. JEU. VEN. SAM. DIM.

**B. NOTICE**

## Notice : Information de l'utilisateur

**Pirfénidone Viatris 267 mg comprimés pelliculés**  
**Pirfénidone Viatris 534 mg comprimés pelliculés**  
**Pirfénidone Viatris 801 mg comprimés pelliculés**  
pirfénidone

**Veillez 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, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

### Que contient cette notice ?

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

#### 1. Qu'est-ce que Pirfénidone Viatris et dans quels cas est-il utilisé

Pirfénidone Viatris 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. Pirfénidone Viatris 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 Pirfénidone Viatris

##### Ne prenez jamais Pirfénidone Viatris

- si vous êtes allergique à la pirfénidone ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6
- si vous avez déjà eu un angioedème 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 avez une maladie du foie grave ou en phase terminale
- si vous avez 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 Pirfénidone Viatris. 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 Pirféridone Viatris.

- Vous pouvez devenir plus sensible au rayonnement solaire (réaction de photosensibilité) quand vous prenez Pirféridone Viatris.  
Évitez le soleil (y compris la lumière des lampes solaires) pendant que vous prenez Pirféridone Viatris. 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 Pirféridone Viatris. Le fait de fumer du tabac peut diminuer l'effet de Pirféridone Viatris.
- Pirféridone Viatris peut provoquer des sensations vertigineuses et de la fatigue. Soyez prudent(e) si vous participez à des activités qui nécessitent de la vigilance et de la coordination.
- Pirféridone Viatris 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 Pirféridone Viatris. Arrêtez d'utiliser Pirféridone Viatris et consultez immédiatement un médecin si vous remarquez l'un des symptômes liés à ces réactions cutanées graves décrits dans la rubrique 4.

Pirféridone Viatris peut causer des troubles hépatiques graves dont certains cas ont été fatals. Il faudra faire des analyses de sang avant de commencer à prendre Pirféridone Viatris, puis mensuellement pendant 6 mois et ensuite tous les 3 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 Pirféridone Viatris.

## **Enfants et adolescents**

Ne pas donner Pirféridone Viatris aux enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans.

## **Autres médicaments et Pirféridone Viatris**

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

Ceci est particulièrement important si vous prenez les médicaments ci-dessous, car ils peuvent modifier l'effet de Pirféridone Viatris.

Médicaments pouvant amplifier les effets indésirables de Pirféridone Viatris :

- 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 de Pirféridone Viatris :

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

### **Pirfénidone Viatris avec des aliments et boissons**

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

### **Grossesse et allaitement**

Par mesure de précaution, il est préférable d'éviter l'utilisation de Pirfénidone Viatris si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou si vous envisagez une grossesse, car les risques potentiels pour 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 Pirfénidone Viatris. On ne sait pas si Pirfénidone Viatris passe dans le lait maternel, 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 sensations vertigineuses ou de la fatigue après avoir pris Pirfénidone Viatris.

### **Pirfénidone Viatris contient du sodium**

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

## **3. Comment prendre Pirfénidone Viatris**

Le traitement par Pirfénidone Viatris 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 1 602 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 2 403 mg/jour).

La dose quotidienne d'entretien recommandée de Pirfénidone Viatris est de 801 mg (3 comprimés jaunes ou 1 comprimé marron) 3 fois par jour avec un aliment, soit au total 2 403 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 sensations vertigineuses. 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 de Pirfénidone Viatris 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 Pirfénidone Viatris**

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 Pirfénidone Viatris**

Dans certaines circonstances, votre médecin peut vous conseiller d'arrêter de prendre Pirfénidone Viatris. Si pour une raison quelconque vous devez arrêter de prendre Pirfénidone Viatris pendant plus de 14 jours consécutifs, votre médecin réinstaurera 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 l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde.

Arrêtez de prendre Pirfénidone Viatris 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, démangeaisons, urticaire, difficultés à respirer ou respiration sifflante ou malaise ; ce sont les signes d'un angioœdème ou d'une anaphylaxie qui sont des réactions allergiques sévères.
- coloration jaune du blanc des yeux ou de la peau, ou urines foncées, éventuellement accompagnées de démangeaisons cutanées, douleur dans la partie supérieure droite de votre abdomen, diminution de l'appétit, saignements ou ecchymoses apparaissant plus facilement que la normale ou 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 Pirfénidone Viatris.
- taches rougeâtres ou plaques circulaires sur le tronc avec souvent des cloques au centre, 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).
- Éruption 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
- fatigue
- diarrhée
- indigestion ou inconfort gastrique
- perte de poids
- perte de l'appétit
- difficultés à dormir
- maux de tête
- sensation de vertiges
- essoufflement
- 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 intestinaux
- 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 thoracique
- 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 Pirfénidone Viatris**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et les plaquettes après « EXP ». La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

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 Pirfénidone Viatris**

La substance active est la pirfénidone. Chaque comprimé pelliculé contient 267 mg, 534 mg ou 801 mg de pirfénidone.

Les autres composants sont les suivants :

Noyau du comprimé

Cellulose microcristalline (E 460)

Croscarmellose sodique (E 468) (voir Rubrique 2 « Pirfénidone Viatris contient du sodium »)

Povidone (E 1201)

Silice colloïdale anhydre (E 551)

Stéarate de magnésium (E 572)

Pelliculage

Alcool polyvinylique (E 1203)

Dioxyde de titane (E 171)

Macrogol (E 1521)

Talc (E 553b)

Comprimé pelliculé à 267 mg

Oxyde de fer jaune (E 172)

Comprimé pelliculé à 534 mg

Oxyde de fer jaune (E 172)

Oxyde de fer rouge (E 172)

Comprimé pelliculé à 801 mg

Oxyde de fer noir (E 172)

Oxyde de fer rouge (E 172)

**Comment se présente Pirfénidone Viatris et contenu de l'emballage extérieur**

Comprimé pelliculé à 267 mg

Les comprimés pelliculés de Pirfénidone Viatris 267 mg sont jaunes, ovales et biconvexes.

Pirfénidone Viatris est disponible en plaquettes contenant 63, 90 ou 252 comprimés pelliculés, plaquettes calendaires contenant 63 ou 252 comprimés pelliculés ou plaquettes unitaires perforées contenant 63 x 1 ou 252 x 1 comprimés pelliculés.

Les plaquettes calendaires de comprimés à 267 mg portent toutes les symboles suivants ainsi que les abréviations des jours, rappelant de prendre la dose trois fois par jour :



LUN. MAR. MER. JEU. VEN. SAM. DIM.

Comprimé pelliculé à 534 mg

Les comprimés pelliculés de Pirfénidone Viatris 534 mg sont orange, ovales et biconvexes.

Pirfénidone Viatris est disponible en plaquettes contenant 21 ou 84 comprimés pelliculés ou plaquettes unitaires perforées contenant 21 x 1 comprimés pelliculés.

Comprimé pelliculé à 801 mg

Les comprimés pelliculés de Pirfénidone Viatris 801 mg sont marrons, ovales et biconvexes.

Pirfénidone Viatris est disponible en plaquettes contenant 84, 90 ou 252 comprimés pelliculés, plaquettes calendaires contenant 84 comprimés pelliculés ou plaquettes unitaires perforées contenant 84 x 1 comprimés pelliculés.



Les plaquettes calendaires de comprimés à 801 mg portent toutes les symboles suivants ainsi que les abréviations des jours, rappelant de prendre la dose trois fois par jour :



LUN. MAR. MER. JEU. VEN. SAM. DIM.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Viatriis Limited  
Damastown Industrial Park  
Mulhuddart  
Dublin 15  
Dublin  
Irlande

#### **Fabricant**

Laboratorios Liconsa S.A.  
Avda. Miralcampo, 7  
Polígono Industrial Miralcampo  
19200 Azuqueca de Henares  
Guadalajara  
Espagne

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

#### **België/Belgique/Belgien**

Viatriis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

#### **Lietuva**

Viatriis UAB  
Tel: +370 5 205 1288

#### **България**

Майлан ЕООД  
Тел.: +359 2 44 55 400

#### **Luxembourg/Luxemburg**

Viatriis  
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00  
(Belgique/Belgien)

#### **Česká republika**

Viatriis CZ s.r.o.  
Tel: + 420 222 004 400

#### **Magyarország**

Viatriis Healthcare Kft.  
Tel.: +36 1 465 2100

#### **Danmark**

Viatriis ApS  
Tlf: +45 28 11 69 32

#### **Malte**

V.J. Salomone Pharma Ltd  
Tel: + 356 21 22 01 74

#### **Deutschland**

Viatriis Healthcare GmbH  
Tel: +49 800 0700 800

#### **Nederland**

Mylan BV  
Tel: +31 (0)20 426 3300

#### **Eesti**

Viatriis OÜ  
Tel: + 372 6363 052

#### **Norge**

Viatriis AS  
Tlf: + 47 66 75 33 00

**Ελλάδα**

Viatrix Hellas Ltd  
Τηλ: +30 2100 100 002

**España**

Viatrix Pharmaceuticals, S.L.  
Tel: + 34 900 102 712

**France**

Viatrix Santé  
Tél: +33 4 37 25 75 00

**Hrvatska**

Viatrix Hrvatska d.o.o.  
Tel: +385 1 23 50 599

**Ireland**

Mylan Ireland Limited  
Tel: +353 1 8711600

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: + 354 540 8000

**Italia**

Viatrix Italia S.r.l.  
Tel: + 39 (0) 2 612 46921

**Κύπρος**

GPA Pharmaceuticals Ltd  
Τηλ: +357 22863100

**Latvija**

Viatrix SIA  
Tel: +371 676 055 80

**Österreich**

Viatrix Austria GmbH  
Tel: +43 1 86390

**Polska**

Viatrix Healthcare Sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 546 64 00

**Portugal**

Mylan, Lda.  
Tel: + 351 214 127 200

**România**

BGP Products SRL  
Tel: +40 372 579 000

**Slovenija**

Viatrix d.o.o.  
Tel: + 386 1 23 63 180

**Slovenská republika**

Viatrix Slovakia s.r.o.  
Tel: +421 2 32 199 100

**Suomi/Finland**

Viatrix Oy  
Puh/Tel: +358 20 720 9555

**Sverige**

Viatrix AB  
Tel: +46 (0) 8 630 19 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Mylan IRE Healthcare Limited  
Tel: +353 18711600

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est.**

**Autres sources d'informations**

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