

ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Esbriet 267 mg, gélules.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque gélule contient 267 mg de pirfénidone.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

Gélules constituées de deux parties, un corps blanc à blanc cassé opaque et un capuchon blanc à blanc cassé opaque, portant la mention «PFD 267 mg» imprimée en encre marron et contenant de la poudre blanche à jaune pâle.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Esbriet est indiqué chez l'adulte pour le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique légère à modérée (FPI).

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement par Esbriet 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 d'entretien quotidienne recommandée de 9 gélules par jour, selon le schéma suivant :

- jours 1 à 7: 1 gélule de 267 mg, trois fois par jour (soit 801 mg/jour)
- jours 8 à 14: 2 gélules, trois fois par jour (soit 1602 mg/jour)
- jour 15 et au-delà: 3 gélules, trois fois par jour (soit 2403 mg/jour)

La dose quotidienne d'entretien recommandée est de 3 gélules de 267 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 Esbriet 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 pifénédone pourra être réduite à 1 ou 2 gélules (267 mg – 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 pifénédone à 3 gélules par jour (1 gélule 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 (ALT/AST), 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 pifénédone en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée, la prudence est requise chez ces patients lors du traitement par Esbriet. Esbriet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère ou 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. Esbriet doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (ClCr de 30-50 mL/min). Le traitement par Esbriet ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/mn) ou une maladie rénale en phase terminale nécessitant une dialyse (voir rubriques 4.3 et 5.2).

Population pédiatrique

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

Mode d'administration

Voie orale. La gélule entière doit être avalée avec de l'eau sans être croquée, 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 pifrénidone (voir rubrique 4.4).
- Traitement concomitant par fluvoxamine (voir rubrique 4.5).
- Insuffisance hépatique sévère ou en phase terminale (voir rubriques 4.2 et 4.4).
- Insuffisance rénale sévère (ClCr < 30 ml/mn) ou 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 augmentations des ALT et AST > 3 × la limite supérieure de la normale (LSN) ont été rapportées chez des patients recevant un traitement par Esbriet. Rarement, ces augmentations ont été associées à une élévation concomitante de la bilirubine sérique totale. Un bilan de la fonction hépatique (ALT, AST et bilirubine) doit être réalisé préalablement à l'instauration du traitement par Esbriet, puis à des intervalles mensuels pendant les 6 premiers mois et tous les 3 mois au-delà de cette période (voir rubrique 4.8). En cas d'augmentation importante des aminotransférases hépatiques, la dose d'Esbriet doit être ajustée ou le traitement interrompu selon les recommandations figurant ci-après. Pour les patients présentant des augmentations confirmées des ALT, AST ou de la bilirubine pendant le traitement, il peut être nécessaire d'ajuster la dose selon les modalités qui figurent ci-après.

Recommandations en cas d'augmentations des ALT/AST

Si un patient présente une augmentation des aminotransférases > 3 à ≤ 5 x LSN après avoir débuté le traitement par Esbriet, il convient d'arrêter les médicaments possiblement responsables, d'éliminer les autres causes et de surveiller étroitement le patient. La dose d'Esbriet doit être réduite ou interrompue si la situation clinique le justifie. Après normalisation du bilan hépatique, le traitement par Esbriet pourra de nouveau être augmenté jusqu'à la dose quotidienne recommandée, si elle est tolérée par le patient.

Si un patient présente une augmentation des aminotransférases ≤ 5 x LSN, qui s'accompagne de symptômes ou d'une hyperbilirubinémie, Esbriet doit être interrompu et le patient ne doit pas être exposé de nouveau au médicament.

Si un patient présente une augmentation des aminotransférases > 5 x LSN, Esbriet doit être interrompu 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 pifrénidone était augmentée de 60 %. Esbriet 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 pifrénidone. 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). Esbriet n'a pas été étudié chez des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère. Par conséquent, Esbriet 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 Esbriet. 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).

Angio-œdème

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 Esbriet depuis sa commercialisation. Par conséquent, en cas de survenue de signes ou symptômes d'angio-œdème suivant l'administration d'Esbriet, le traitement devra être immédiatement arrêté et le traitement adapté devra être instauré conformément aux recommandations en vigueur. Esbriet ne doit pas être utilisé chez les patients ayant des antécédents d'angio-œdème lié à la prise d'Esbriet (voir rubrique 4.3).

Vertiges

Des vertiges ont été rapportés chez des patients prenant Esbriet. 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 d'Esbriet peut se justifier.

Fatigue

De la fatigue a été signalée chez des patients prenant Esbriet. 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 Esbriet (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.

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

Environ 70-80 % de la pirféridone 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 pirféridone.

Fluvoxamine et inhibiteurs du CYP1A2

Dans une étude de phase 1, la co-administration d'Esbriet 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 pirféridone chez des non-fumeurs.

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

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 pirféridone. Si l'administration concomitante d'Esbriet et d'un inhibiteur sélectif et puissant du CYP1A2 ne peut être évitée, la dose de pirféridone devra être diminuée à 801 mg par jour (une gélule 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 d'Esbriet 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 1602 mg par jour (deux gélules, trois fois par jour). Esbriet 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.

Esbriet 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 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 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 Esbriet, 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 d'Esbriet chez la femme enceinte.

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

Des rats ayant reçu de hautes doses (≥ 1000 mg/kg/jour) d'Esbriet 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 d'Esbriet pendant la grossesse.

Allaitement

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

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

Esbriet 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 Esbriet 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 %), anorexie (11,4 % contre 3,5 %), céphalées (10,1 % contre 7,7 %) et réaction de photosensibilisation (9,3 % contre 1,1 %).

Liste tabulée des effets indésirables

La sécurité d'Esbriet 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 Esbriet 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 ($\geq 1/10000$ à $< 1/1000$)], 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	
Fréquent	Infection des voies respiratoires supérieures ; infection des voies urinaires
Troubles hématologiques et du système lymphatique	
Rare	Agranulocytose ¹
Troubles du système immunitaire	
Peu fréquent	Angio-œdème ¹
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Très fréquent	Anorexie
Fréquent	Perte de poids ; perte d'appétit
Affections psychiatriques	
Fréquent	Insomnie
Affections du système nerveux	
Très fréquent	Céphalées
Fréquent	Vertiges ; somnolence; dysgueusie ; état léthargique
Affections vasculaires	
Fréquent	Bouffées de chaleur
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	Dyspnée ; toux ; toux productive
Affections gastro-intestinales	
Très fréquent	Dyspepsie ; nausées ; diarrhées
Fréquent	Reflux gastro-œsophagien ; vomissements ; distension abdominale ; gêne abdominale ; douleurs abdominales ; douleurs abdominales supérieures ; gêne gastrique ; gastrite ; constipation ; flatulence
Affections hépatobiliaires	
Fréquent	Augmentation de l'ALT ; augmentation de l'AST ; augmentation de la gamma-glutamyl-transférase
Rare	Augmentation de la bilirubine sérique totale associée à des augmentations des ALT et AST ¹
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Très fréquent	Réaction de photosensibilisation ; éruption cutanée
Fréquent	Prurit ; érythème ; sécheresse de la peau ; éruption érythémateuse ; éruption maculeuse ; éruption pruritique
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	Myalgie ; arthralgie
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. Identifiée par la pharmacovigilance depuis la commercialisation

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 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 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. PROPRIÉTÉS 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 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 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 d'Esbriet 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 Esbriet, 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 prédite.

Dans l'étude PIPF-004, la baisse du pourcentage de la valeur prédite de la CVF entre les valeurs à l'inclusion et à la semaine 72 de traitement était significativement réduite dans le groupe de patients ayant reçu Esbriet (N = 174), par comparaison avec les patients ayant reçu le placebo (N = 174; p = 0,001, ANCOVA de rang.) Le traitement par Esbriet 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 Esbriet, 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		
	Pirféridone 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 Esbriet 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 Esbriet 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 Esbriet (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 Esbriet 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 Esbriet 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		
	Pirféridone 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 Esbriet 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 Esbriet 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 Esbriet, 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 la CVF exprimée en pourcentage de la valeur théorique. Chez 555 patients, la médiane de la CVF et de la DL_{CO} 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_{CO} 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 Esbriet (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 Esbriet aux semaines 13 ($p < 0,000001$), 26 ($p < 0,000001$) et 39 ($p = 0,000002$). À la semaine 52, une baisse \geq 10 % par rapport à l'inclusion de la CVF exprimée en

pourcentage de la valeur théorique ou le décès a été observée chez 17 % des patients recevant Esbriet, 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		
	Pirféridone 2403 mg/jour (N = 278)	Placebo (N = 277)
Baisse \geq 10 % ou décès	46 (17 %)	88 (32 %)
Baisse de moins de 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Pas de baisse (modification de la CVF > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

La 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 Esbriet par rapport à ceux recevant le placebo dans l'étude PIPF-016 ($p = 0,036$, Analyse ANCOVA) ; 26 % des patients recevant Esbriet 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 Esbriet 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 pirféridone 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 pirféridone a significativement réduit la baisse moyenne de la capacité vitale (CV) à la semaine 52 (critère d'évaluation principal), par comparaison avec le placebo ($-0,09 \pm 0,02$ l contre $-0,16 \pm 0,02$ l respectivement, $p = 0,042$).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a annulé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Esbriet 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 d'Esbriet 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 pirféridone 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 pirféridone 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 pirféridone, la C_{max} étant un peu moins réduite avec le comprimé d'Esbriet (de 40%) qu'avec les gélules d'Esbriet (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 Esbriet avec un aliment, afin de réduire l'incidence des nausées et des vertiges.

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

Distribution

La pifrénidone 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 pifrénidone dans les tissus.

Biotransformation

Environ 70-80 % de la pifrénidone 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-pifrénidone) 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-pifrénidone est augmentée.

Élimination

La clairance orale de la pifrénidone 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 pifrénidone 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 pifrénidone administrée par voie orale est éliminée dans l'urine dans les 24 heures qui suivent la prise. La majeure partie de la pifrénidone est excrétée sous la forme du métabolite 5-carboxy-pifrénidone (> 95 % de la pifrénidone récupérée), moins de 1 % de la pifrénidone excrétée dans l'urine étant inchangée.

Populations spéciales

Insuffisance hépatique

Les propriétés pharmacocinétiques de la pifrénidone et du métabolite 5-carboxy-pifrénidone 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 pifrénidone après une dose unique de 801 mg de pifrénidone (3 gélules de 267 mg) chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée. La pifrénidone 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). Esbriet est contre-indiqué 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 pifrénidone 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-pifrénidone. La moyenne [écart type] de l'ASC_{0-∞} des concentrations du 5-carboxy-pifrénidone 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 _{0-∞} (mg·h/L)	
		pirfénidone	5-carboxy-pirfénidone
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)

ASC_{0-∞} = 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-pirfénidone 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 pirfénidone. La prudence est requise chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée. L'utilisation de la pirfénidone est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (ClCr < 30ml/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 pirfénidone, dû 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 microsomales, un effet qui n'a pas été observé chez les patients prenant Esbriet. 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 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 (≥ 450 mg/kg/jour), la pirfénidone 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 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 phototoxicité 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

Contenu des gélules

Cellulose microcristalline
Croscarmellose sodique
Povidone
Stéarate de magnésium

Enveloppe de la gélule

Dioxyde de titane (E171)
Gélatine

Encres d'impression

Encres marron S-1-16530 ou 03A2 contenant :
Shellac
Oxyde de fer noir (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)
Oxyde de fer jaune (E172)
Propylène glycol
Hydroxyde d'ammonium

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans pour les plaquettes
3 ans pour les flacons

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver à une température ne dépassant pas 30°C.

6.5 Nature et contenu des emballages

Présentations

Boîte pour l'instauration du traitement pour 2 semaines

7 plaquettes thermoformées en PVC/PE/PCTFE aluminium contenant 3 gélules chacune (pour le traitement de la Semaine 1), conditionnées avec 7 plaquettes thermoformées en PVC/PE/PCTFE

aluminium contenant 6 gélules chacune (pour le traitement de la Semaine 2). Chaque boîte contient au total 63 gélules.

Boîte pour le traitement d'entretien pour 4 semaines

14 plaquettes thermoformées en PVC/PE/PCTFE aluminium contenant 18 gélules chacune (pour 2 jours de traitement). Sont incluses 14 plaquettes thermoformées perforées en PVC/PE/PCTFE aluminium contenant 18 gélules chacune, soit au total 252 gélules par boîte.

Flacon blanc en polyéthylène haute densité (PEHD) de 250 ml, avec fermeture de sécurité pour enfants, contenant 270 gélules.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Roche Registration GmbH
Emil-Barell-Strasse 1
79639 Grenzach-Wyhlen
Allemagne

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

EU/1/11/667/001
EU/1/11/667/002
EU/1/11/667/003

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

Date de première autorisation : 28 février 2011
Date du dernier renouvellement : 8 septembre 2015

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

4 avril 2018

N° CIP DU MÉDICAMENT ET CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE SPÉCIFIQUES A LA FRANCE

34009 416 883 1 7	ESBRIET 267 mg, gélule – Plaquette thermoformée (PVC/PE/PCTFE/alu) – Boîte de 63 gélules ;
34009 416 884 8 5	ESBRIET 267 mg, gélule – Plaquette thermoformée (PVC/PE/PCTFE/alu) – Boîte de 252 gélules.

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière réservée aux spécialistes en pneumologie.
Médicament nécessitant une surveillance particulière pendant le traitement.

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