

## Renseignements importants en matière d'innocuité concernant ESBRIET (pirfénidone) et un risque de lésion hépatique d'origine médicamenteuse



2020/09/14

### Destinataires

Professionnels de la santé, notamment pneumologues, médecins prescripteurs, urgentologues et pharmaciens particuliers.

### Messages clés

- **Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse se traduisant par des élévations passagères et cliniquement muettes des transaminases ont souvent été rapportées chez des patients traités par ESBRIET (pirfénidone). Dans de rares cas, ces élévations ont été associées à des répercussions graves sur le plan clinique, y compris des cas isolés ayant connu une issue fatale.**
- **On conseille aux professionnels de la santé de prendre les précautions suivantes :**
  - **Effectuer des tests de la fonction hépatique (ALT, AST et bilirubine) avant d'amorcer le traitement par ESBRIET, puis 1 fois par mois pendant les 6 premiers mois et tous les 3 mois par la suite.**
  - **Mesurer rapidement les tests de la fonction hépatique chez les patients qui signalent des symptômes évocateurs d'une lésion hépatique, y compris la fatigue, l'anorexie, une gêne dans la partie supérieure droite de l'abdomen, des urines foncées ou un ictère.**
  - **En cas d'élévation du taux d'enzymes hépatiques, envisager un arrêt du traitement ou un ajustement posologique (se reporter au tableau dans la section Information à l'intention des professionnels de la santé).**
  - **Ne pas utiliser ESBRIET en présence d'une atteinte hépatique grave ou d'une maladie hépatique terminale.**
  - **Utiliser ESBRIET avec prudence chez les patients présentant déjà une atteinte hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh).**
- **La monographie canadienne de ESBRIET a été mise à jour de manière à inclure ces nouveaux renseignements sur l'innocuité.**

### Quel est le problème?

Des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse se traduisant par des élévations passagères et cliniquement muettes des transaminases ont souvent été rapportées

chez des patients traités par ESBRIET. Dans de rares cas, ces élévations ont été associées à des répercussions graves sur le plan clinique, y compris des cas isolés ayant connu une issue fatale.

### **Produits visés**

ESBRIET®, gélules de pirfénidone (267 mg) et comprimés pelliculés de pirfénidone (267 mg et 801 mg).

### **Contexte**

ESBRIET (pirfénidone) est un agent anti-fibrosant et anti-inflammatoire indiqué dans le traitement de la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) chez l'adulte.

Certaines manifestations indésirables hépatiques graves, y compris des cas isolés ayant connu une issue fatale, ont été rapportées récemment dans le cadre de la surveillance post-commercialisation chez des patients atteints de FPI traités par ESBRIET. Dans la majorité des cas, les manifestations hépatiques rapportées se sont produites au cours des 6 premiers mois du traitement. Comme ces déclarations ne mentionnent aucun autre facteur étiologique ou confusionnel possible, il a été conclu qu'il s'agissait de cas cliniquement pertinents de lésions hépatiques d'origine médicamenteuse. En l'absence de tout mécanisme pharmacodynamique plausible, les lésions rapportées ont vraisemblablement été déclenchées par des réactions idiosyncrasiques à la pirfénidone.

### **Information à l'intention des consommateurs**

ESBRIET (également appelé pirfénidone) est un médicament sur ordonnance utilisé pour traiter la fibrose pulmonaire idiopathique (FPI) chez l'adulte. La FPI est une maladie qui entraîne la formation de tissu cicatriciel dans les poumons au fil du temps, rendant la respiration difficile.

Chez certains patients, ESBRIET a été associé à des lésions hépatiques d'origine médicamenteuse. Ces lésions peuvent être graves et menacer le pronostic vital.

Les patients atteints ou ayant déjà été atteints de troubles hépatiques devraient en informer leur professionnel de la santé avant de commencer le traitement par ESBRIET. ESBRIET peut donner lieu à des résultats anormaux aux tests de la fonction hépatique ou à d'autres tests sanguins. ESBRIET ne devrait pas être utilisé en présence d'une atteinte hépatique grave ou d'une maladie hépatique terminale. ESBRIET devrait être utilisé avec précaution et sous une étroite surveillance en présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée. Avant et pendant le traitement, des analyses sanguines doivent être effectuées aux fins d'évaluation de la fonction hépatique.

Tout patient présentant des signes de lésion hépatique, y compris la fatigue, une coloration jaune de la peau ou des yeux, des urines foncées, des douleurs abdominales, des nausées, des vomissements ou une perte d'appétit, doit cesser de prendre ESBRIET et consulter immédiatement un médecin.

Si les patients ont des questions ou des préoccupations au sujet de ces renseignements, ils devraient en discuter avec leur professionnel de la santé.

## Information à l'intention des professionnels de la santé

On conseille aux professionnels de la santé de prendre les précautions suivantes :

- Effectuer des tests de la fonction hépatique (ALT, AST et bilirubine) avant d'amorcer le traitement par ESBRIET, puis 1 fois par mois pendant les 6 premiers mois et tous les 3 mois par la suite.
- Mesurer rapidement les tests de la fonction hépatique chez les patients qui signalent des symptômes évocateurs d'une lésion hépatique, y compris la fatigue, l'anorexie, une gêne dans la partie supérieure droite de l'abdomen, des urines foncées ou un ictère.
- Ne pas utiliser ESBRIET en présence d'une atteinte hépatique grave ou d'une maladie hépatique terminale.
- Utiliser ESBRIET avec prudence chez les patients présentant déjà une atteinte hépatique légère à modérée (classes A et B de Child-Pugh).

On rappelle aux professionnels de la santé que dans l'éventualité d'une élévation confirmée des taux d'ALT, d'AST ou de bilirubine, il peut être nécessaire de procéder à un ajustement de la dose de ESBRIET ou de mettre fin à ce traitement selon les modalités indiquées dans le tableau ci-dessous :

<b>VALEURS DE LABORATOIRE/ SIGNES OU SYMPTÔMES DE LÉSION HÉPATIQUE</b>	<b>INTERVENTION</b>
Élévation des taux d'ALT et/ou d'AST de > 3 à < 5 fois la LSN*, sans hyperbilirubinémie	<ul style="list-style-type: none"><li>• On doit cesser l'administration de toute substance médicamenteuse qui pourrait être source de confusion, exclure la possibilité d'autres causes et surveiller le patient de près.</li><li>• Le traitement par ESBRIET peut être poursuivi à la dose recommandée ou à une dose moindre ou être interrompu temporairement, selon l'état clinique du patient.<ul style="list-style-type: none"><li>• Une fois les taux d'ALT et d'AST normalisés, il est possible d'augmenter progressivement la dose du traitement par ESBRIET jusqu'à l'obtention de la dose quotidienne recommandée et de poursuivre le traitement, pour autant qu'il soit bien toléré, mais on devrait alors surveiller le patient de près.</li></ul></li></ul>
Élévation des taux d'ALT et/ou d'AST de > 3 à < 5 fois la LSN*, accompagnée de signes ou de	<ul style="list-style-type: none"><li>• On devrait mettre fin immédiatement au traitement par ESBRIET.</li><li>• Le patient devrait être suivi de près</li></ul>

symptômes cliniques évocateurs d'une lésion hépatique OU d'une hyperbilirubinémie chez un patient (à moins qu'il n'ait des antécédents d'hyperbilirubinémie principalement non conjuguée, par exemple un syndrome de Gilbert)	<p>jusqu'à la normalisation des taux d'ALT, d'AST et de bilirubine, et à la disparition des symptômes.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Il est alors impératif de NE PAS reprendre le traitement par ESBRIET.</li> </ul>
Élévation des taux d'ALT et/ou d'AST atteignant $\geq 5$ fois la LSN*, quelle que soit la bilirubinémie	<ul style="list-style-type: none"> <li>• On devrait mettre fin immédiatement au traitement par ESBRIET.</li> <li>• Le patient devrait être surveillé de près jusqu'à ce que les taux élevés d'ALT, d'AST et de bilirubine se soient normalisés.</li> <li>• Il est alors impératif de NE PAS reprendre le traitement par ESBRIET.</li> </ul>

\* limite supérieure de la normale

### Mesures prises par Santé Canada

Santé Canada, en collaboration avec Hoffmann-La Roche Limited/Limitée, a mis à jour les sections *Mises en garde et précautions*, *Réactions indésirables (Réactions indésirables signalées après la commercialisation du médicament)* et *Posologie et administration* de la monographie canadienne de ESBRIET de manière à inclure ces nouveaux renseignements sur l'innocuité. Santé Canada communique ces renseignements importants sur l'innocuité aux professionnels de la santé et aux Canadiens par l'entremise de son site Web Rechercher des rappels et des avis de sécurité (<https://canadiensensante.gc.ca/recall-alert-rappel-avis/index-fra.php>). Le présent avis de mise à jour sera diffusé par l'intermédiaire du système d'avis électronique par courriel de MedEffet<sup>MC</sup> ainsi que sur les réseaux sociaux, dont LinkedIn et Twitter.

### Pour signaler un problème lié à la santé ou à l'innocuité

La capacité de Santé Canada à surveiller l'innocuité des produits de santé commercialisés dépend des déclarations faites par les professionnels de la santé et les consommateurs concernant des réactions indésirables et des incidents liés aux instruments médicaux. Tout cas de lésion hépatique d'origine médicamenteuse ou d'autre effet secondaire grave ou imprévu chez un patient traité par ESBRIET devrait être signalé à Hoffmann-La Roche Limited/Limitée ou à Santé Canada.

#### Hoffmann-La Roche Limited/Limitée

Service de pharmacovigilance  
7070 Mississauga Road  
Mississauga (Ontario) L5N 5M8  
Sans frais : 1 888 762-4388  
Télécopieur : 905 542-5864  
Courriel : mississauga.drug\_safety@roche.com

**Pour corriger votre adresse postale ou numéro de télécopieur, veuillez communiquer avec Hoffmann-La Roche Limited/Limitée.**

Vous pouvez signaler les effets secondaires soupçonnés associés à l'utilisation de produits de santé

à Santé Canada :

- Composez sans frais le 1 866 234-2345; ou
- Consultez la page Web MedEffet Canada sur la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur.

Pour d'autres renseignements concernant les produits de santé reliés à cette communication, veuillez communiquer avec Santé Canada :

Direction des produits de santé commercialisés

Courriel : [hc.mhpd-dpsc.sc@canada.ca](mailto:hc.mhpd-dpsc.sc@canada.ca)

Téléphone : 613 954-6522

Télécopieur : 613 952-7738

**Original signé par :**



Loredana Regep, M.D.

Vice-présidente, Affaires médicales et réglementaires

Hoffmann-La Roche Limited/Limitée