

抗纖維化製劑

比樂舒活錠 200毫克 PIRESPA® Tablets 200mg Pirfenidone

本藥須由醫師處方使用

【特殊警語】

本藥需由熟悉治療特發性肺纖維化症之醫師處方使用。

1. 性狀

1.1 有效成分及含量

有效成分

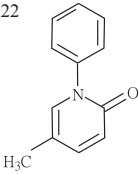
一般名：Pirfenidone

化學名：5-Methyl-1-phenyl-1H-pyridin-2-one

分子式：C₁₂H₁₁NO

分子量：185.22

化學結構式：



性狀：白色至微黃色結晶性粉末。

易溶於methanol、ethanol(99.5)或dimethyl sulfoxide，略溶於水。

熔點：108.2°C

含量

每1錠含Pirfenidone 200 mg。

1.2 賦形劑

Lactose hydrate, carmellose calcium, hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, hypromellose, triethyl citrate, titanium oxide, talc, and yellow ferric oxide

1.3 劑型

膜衣錠。

1.4 藥品外觀

外型	淡黃色至淡黃褐色橢圓形		
	正面	反面	側面
重量	約0.30 g		

2. 適應症

特發性肺纖維化。

特發性肺纖維化的適應症所根據的臨床資料是在日本執行的第三期臨床試驗，但不包括在歐美執行的3項第三期臨床試驗。目前未曾在亞洲族群評估每日劑量大於1800mg的安全性及耐受性。

3. 用法及用量

3.1 用法用量

成人：Pirfenidone通常初期投與量為200mg，1日投與3次(1日600mg)，飯後口服，持續2週。一邊觀察病患狀況並將每次投藥量再增加200mg，第3至4週，每次400mg，1日投與3次(1日1200mg)，以此方式逐步調整至第5週後每次投與量為600 mg，1日投與3次(每日建議維持劑量為600 mg，1日投與3次，與食物併服，每日共計1800 mg)。劑量可視症狀做適當增減。

用法用量相關之使用注意事項

- 本藥以1次200 mg (1日600 mg)為初期投與量，並以2週為遞增週期，將每次投藥增量200 mg，以期將投與量維持在1次600 mg (1日1800 mg)。
- 空腹投與的血中濃度比飯後投與的數值高，可能因此會有副作用的考量，故請飯後服用。[請參考「藥物動力學特性」]
- 劑量調整
 - 因服藥後出現明顯的不良反應(例如：腸胃不適、光敏感反應或發疹)，建議暫時性地減低劑量或中斷給藥，以緩解症狀。當患者出現肝功能指數或膽紅素(bilirubin)升高時可依下列建議調整劑量：
 - 若病人ALT及/或AST大於3倍但小於等於5倍的正常值上限(Upper limit of normal, ULN)，且未伴隨症狀或高膽紅素血症(hyperbiliru- binemia)時：
 - 停止給予其他造成干擾的藥物，排除其他因素，並且密切監測病患狀態。
 - 依臨床需求，重複肝功能檢查。
 - 視病人臨床狀況調整，可考慮維持每日建議劑量、減量，或暫停服藥(直到肝功能指數回復正常)，之後再以建議的遞增週期，依病人的耐受程度，調整至建議劑量。
 - 若病患ALT及/或AST大於3倍但小於等於5倍的ULN，且伴隨症狀或高膽紅素血症時：
 - 永久停用本藥
 - 不可以再次給予病患本藥
 - 若病患ALT及/或AST大於5倍的ULN時：
 - 永久停用Pirespa
 - 不可以再次給予病人本藥

胃腸道不良事件的劑量調整

常見的胃腸道不良事件是噁心、腹瀉、嘔吐、消化不良。發現有腸胃道不良事件時，視需要減低劑量或暫時停止治療。而當胃腸道症狀緩解時，依據前述1.1的方式逐漸增加劑量至每日建議劑量。

(2)因藥物交互作用建議之劑量調整

如與強效CYP1A2抑制劑(例如：fluvoxamine、enoxacin)併用時，本品需調降至1錠一天三次。若與中效CYP1A2抑制劑(例如：750 mg Ciprofloxacin一天兩次)併用時，本品需調降至2錠一天三次。

4. 禁忌

下列病人請勿投與：對本藥中任一成分曾發生過敏症之病人。

5. 警語及注意事項

5.1 警語/注意事項

使用注意事項

1. 慎重投與(下列病人請慎重投與)

- (1) 肝功能不全患者 [有可能會使肝功能惡化] [請參考「6.6 肝功能不全患者」]
- (2) 腎功能不全患者 [使用經驗少] [請參考「6.7 腎功能不全患者」]
- (3) 老年人 [請參考「6.5 老年人的投與」]

2. 藥物交付病人時：使用PTP包裝的藥物時要教育病人如何從PTP包裝中取出藥物服用(過去曾經有因誤服PTP片而造成尖銳裂片刺傷食道黏膜，甚至造成穿孔引起縱膈炎等嚴重併發症之報告)。

併發症之報告)。

肝轉胺酶升高*

藥物性肝損傷常以暫時性且臨床上無徵兆的肝轉胺酶上升形式被通報，然而亦有罕見案例合併膽紅素升高，並涉及嚴重之臨床後果(包括死亡)**。在Pirespa開始治療前，應執行肝功能檢查(ALT、AST與膽紅素)，在起初6個月，每月檢查一次，以後每3個月檢查一次。若出現可能為肝損傷相關症狀如疲勞、厭食、右上腹不適、深色尿液或黃疸之病人應即時進行肝功能檢查**。

若肝功能指數明顯升高或出現肝損傷相關症狀**，應調整劑量或停止治療(參考用法用量)。若與CYP1A2抑制劑併用應密切監測是否出現pirfenidone毒性。**

光敏感反應及皮疹

在一項第三期臨床試驗中，接受1800mg/天的患者有51.4%發生光敏感反應，1200mg/天的患者52.7%，而接受安慰劑的患者有22.4%。大多數光敏感反應發生於起初6個月。因為可能會有光敏感反應發生，所以在投與前必須對病患進行下列幾點事項的說明。

教導患者避免陽光照射應使用防曬效果高的防曬乳(SPF50或更高)以及外出時要穿長袖衣物、戴帽子、撐陽傘等，注意防曬，以避免照射到紫外線。此外，教導患者避免使用其他已知會引起光敏感的藥物。發現發疹、瘙癢等皮膚異常時要迅速與醫師連絡。有些光敏感反應及皮疹的案例可能需要調整劑量或暫時停藥治療。

頭暈

因可能出現輕微嗜睡、暈眩、步履不穩等情形，病患服用本藥期間請勿從事駕駛及或有危險性的機械操作。

5.5 其他注意事項

目前在人體並無足夠證據顯示會有因暴露於光線下而造成皮膚癌發生的可能性，但在中國會鼠肺部培養細胞所做的光染色體異常試驗中，曾發現本劑因照光而誘發染色體結構異常，且引起光毒性。光敏感反應 的血中濃度與導致光遺傳毒性的藥物濃度兩者之間並無差異⁹。

6. 特殊族群注意事項

6.1 懷孕

孕婦或可能懷孕之婦女請避免投與本藥。[大鼠實驗曾發現懷孕期延長、出生率降低及藥物分布到胎兒的情形。另外，兔子實驗曾有早產或流產的情形。但是，所有動物實驗並未發現致畸胎性情形]⁴⁾。

6.2 哺乳

哺乳婦女請避免投與本藥。[大鼠實驗有藥物分布至母乳，以及幼鼠於哺乳中期後的體重增加情形受到抑制的報告]⁴⁾。

6.4 小兒

對於出生體重不足的嬰兒、新生兒、乳幼兒及小兒的投與安全性尚未確立。[尚無使用經驗]

6.5 老年人

因老年人的生理功能降低，應慎重投與。

6.6 肝功能不全*

中度肝損傷(Child Pugh Class B)者使用pirfenidone 會增加60%之藥品暴露**，本藥應小心使用於輕度(Child Pugh Class A)至中度(Child Pugh Class B)肝功能不全患者，監測病人的不良反應，必要時需考慮調整劑量或停藥。本藥使用於重度(Child Pugh Class C)肝功能不全患者之安全性、有效性以及藥物動力學尚未被確立。因此不建議使用於重度肝功能不全患者。

6.7 腎功能不全*

本藥應小心使用於輕度(C_{Cr} 50-80 mL/min)、中度(C_{Cr} 30-50 mL/min) 或重度(C_{Cr} < 30 mL/min)腎功能不全患者。監測病人的不良反應，必要時需考慮調整劑量或停藥。本藥使用於末期腎病的需透析病患之安全性、有效性以及藥物動力學尚未被確立。因此本藥不建議使用於末期腎病的需透析患者。

7. 交互作用

本藥主要是由肝臟代謝酵素CYP1A2代謝。另外，CYP2C9、2C19、2D6及2E1也與本藥的代謝有關。注意併用(併用時須注意之藥物)

藥物名稱等	臨床症狀、處理方式	機轉、危險因子
Fluvoxamine maleate	有報告指出會讓本藥的AUC增加約4倍 ¹⁾	此類藥物會抑制CYP1A2
Ciprofloxacin	有報告指出會讓本藥的AUC增加約1.8倍 ¹⁾	
菸草	有報告指出會讓本藥的AUC減少約50% ²⁾	吸菸會誘導CYP1A2

8. 副作用/不良反應

8.1 臨床重要副作用/不良反應

核准時收集安全性評估對象265例中，發現副作用233例(87.9%)。主要副作用有光敏感反應137例(51.7%)、食慾不振61例(23.0%)、胃部不適37例(14.0%)、噁心32例(12.1%)。另外，在265例的安全性評估對象中發現有臨床檢查值異常120例(45.3%)，主要是γ-GTP升高有53例(20.0%)。

(1) 重大副作用

1) 肝功能不全、黃疸(發生率：0.1~<1%)：因可能出現有AST (GOT)、ALT (GPT)等升高之肝功能不全、黃疸，而導致肝臟功能衰竭，所以需定期做檢查並注意觀察，如發現異常請立即中止投與並作適當處置。藥物性肝損傷(發生率：≥0.01%~0.1%)：上市後通報曾接獲使用pirfenidone 後發生嚴重藥物性肝損傷(包括死亡)¹⁾之個案。**

2) 顆粒性白血球缺乏、白血球減少、嗜中性白血球減少(頻率不明)：因可能會有顆粒性白血球缺乏、白血球減少、嗜中性白血球減少，故應定期做血液檢查並小心觀察，若有異常情形時，請中止投與，並做適當處理。

3) 其他副作用：出現下列副作用時，請視需要做減量或中止投與等適當處理。

種類	頻率	≥5%	≥1~<5%	<1%	頻率不明
皮膚	光敏感反應(51.7%)、發疹	搔癢、紅斑、濕疹、扁平苔蘚			
消化道	食慾不振(23.0%)、胃部不適(14.0%)、噁心(12.1%)、腹瀉、胸口灼	腹脹、嘔吐、便秘、逆流性食道炎、口腔炎、腹部不適	口唇糜爛		

	熱感	炎		
循環系統		心悸		
神經系統	輕微嗜睡、暈眩、步履不穩	頭痛、頭重		憂鬱、焦慮不安、失眠
肝臟	γ-GTP升高(20.0%)、AST(GOT)升高、ALT(GPT)升高、ALP升高、LDH升高	Bilirubin升高		
血液		白血球增加、嗜酸性白血球增加	血小板減少	
其他	倦怠感	體重減輕、發燒、味覺異常、肌肉疼痛、潮紅		

9. 過量
目前尚無資訊。

10. 藥理學特性

10.1 作用機轉

本藥可抑制產生發炎物質cytokine(TNF-α, IL-1, IL-6等)、促進抗發炎性cytokine(IL-10)產生，並抑制IFN-γ減低的程度進而改善偏向Th2型(Th1、Th2平衡調節)，同時抑制形成纖維化相關之成長因子(TGF-β1, b-FGF, PDGF)的產生等，而得以達到調節各種cytokine及成長因子之作用。

10.2 藥效藥理特性

本藥亦具有抗纖維母細胞生長及抑制膠原蛋白產生的作用。本藥藉由上述多項複合機轉而達到抗纖維化作用¹³⁾。

10.3 臨床前安全性資料

- 1) 在使用天竺鼠所做的光毒性皮膚試驗中，發現有皮膚光毒性。同時，也確認了使用SPF50+、PA+++之防曬產品可以預防光毒性的發生⁷⁾。
- 2) 在使用小鼠和大鼠的長期致癌性試驗 104週中，發現有肝細胞腫瘍小鼠800 mg/kg/日(含)以上、大鼠750 mg/kg/日(含)以上及子宮腫瘍大鼠1500 mg/kg/日發生率增加情形，但是上述情形被認為是齧齒類特有的作用機轉⁹⁾。另外，遺傳毒性試驗的結果為陰性⁹⁾。
- 2) 在使用大鼠、狗所做的心血管系統試驗中，觀察到血壓下降大鼠300 mg/kg、心搏數增加大鼠及狗都是100 mg/kg(含)以上情形，在心電圖上發現有房室傳導阻斷大鼠100 mg/kg(含)以上、連續性心室性期外收縮大鼠300 mg/kg、影響QTc間隔狗100 mg/kg(含)以上。另外，in vitro心臟電生理學試驗中，確認對心肌活動電位及hERG電流的影響小¹⁰⁾。

11. 藥物動力學特性

11.1 血中濃度

(1) 空腹時單次投與

對健康成年男性以不同劑量投與，以200 mg、400 mg及600 mg各6例空腹單次口服投與。給藥後血中濃度及藥物動力學參數如圖1、表1所示。

C_{max}及AUC皆與劑量成比例增加¹¹⁾。

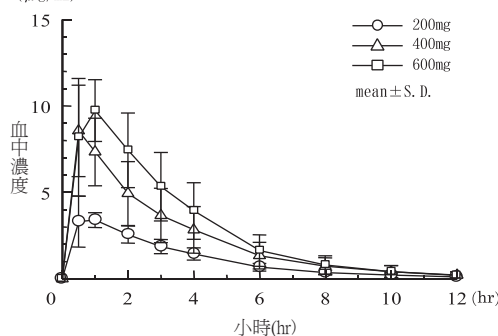


圖1 空腹單次口服投與時之血中濃度

表1 藥物動力學參數

投與量 (mg)	n	單次投與			
		C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₄₈ (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
200	6	3.88±0.82	0.75±0.27	13.97±2.71	2.10±0.45
		9.24±1.74	0.58±0.20	29.10±11.77	1.96±0.55
400	6	10.57±1.78	0.83±0.26	37.03±11.97	1.76±0.40

(測定法：HPLC) (mean ± S.D.)

(2) 反覆投與

對健康成年男性共12例，以200 mg、400 mg及600 mg漸增法的方式以1日3次於早餐、午餐、晚餐後投與，每一劑量各投與6日(投與第1天及第6天為早餐和午餐後投與，1日投與2次)，共計18日反覆口服投與時之藥物動力學參數如表2所示。各投與量之投與第1天與第6天的血中濃度隨著時間幾乎都呈現相同的變化，投與第1天的C_{max}、AUC皆隨投藥量的增加而成比例增加¹¹⁾。

表2 藥物動力學參數

單次投與量 (mg)	投與日(加總累計)	n	C _{max} 0-4 ^{a)} (μg/mL)	T _{max} 0-4 ^{b)} (hr)	C _{max} 4-24 ^{b)} (μg/mL)	T _{max} 4-24 ^{b)} (hr)	AUC 0-24 ^{c)} (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
			200	1	2.71±0.91	1.08±0.47	2.83±1.12	6.04±1.05
200	6	6	3.06±1.28	1.08±0.82	2.70±0.51	6.29±0.96	22.03±5.47	2.25±0.29
			400	12	4.94±1.29	1.79±0.89	6.22±1.59	5.79±1.36
400	6(12)	6	6.19±1.89	1.17±0.54	5.91±2.09	6.38±1.15	48.69±11.21	2.36±0.38
			600	12	8.20±1.29	1.25±0.45	9.21±1.97	6.33±1.15
600	6(18)	6	8.19±1.54	1.71±0.54	10.00±1.70	6.13±1.00	82.31±16.50	2.55±0.45

- 早上投與之值
- 中午投與之值
- 1日投與2次之值

(測定法：HPLC) (mean ± S.D.)

飲食之影響

對健康成年男性共6例，在飯後及空腹時單次口服投與400 mg，所得之血中濃度及藥物動力學參數如圖2、表3所示。飲食會讓C_{max}、AUC有意義降低，T_{max}則呈現有意義的延遲情形¹¹⁾。

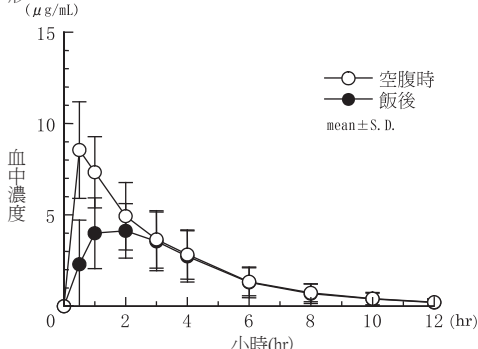


圖2 飯後及空腹時單次口服投與之血中濃度

表3 藥物動力學參數

單次投與量(mg)	n	C _{max} (μg/mL)	T _{max} (hr)	AUC ₀₋₄₈ (μg·hr/mL)	T _{1/2} (hr)
400	6	4.88±1.72	1.83±0.75	22.13±10.63	1.77±0.55
		9.24±1.74	0.58±0.20	29.10±11.77	1.96±0.55

(測定法：HPLC) (mean ± S.D.)

分佈

(參考)

對大鼠單次口服投與[¹⁴C]-Pirfenidone 100 mg/kg時，放射線濃度在肝臟、腎臟、胰臟及包皮腺等的器官、組織均比血漿中濃度高。大部分器官、組織的放射線濃度在投與5~30分鐘後會達到最高血中濃度，並在半衰期4~7小時消失，但是在包皮腺的半衰期會比其他組織長，約15小時¹²⁾。

代謝

在人類肝臟細胞的微粒體中(in vitro)，主要是由肝臟代謝酶CYP1A2代謝，CYP2C9、2C19、2D6及2E1也與本藥的代謝有關¹³⁾。

排泄

對健康成年男性各6例，以200 mg、400 mg及600 mg於空腹時單次口服投與後，任一投與量在48小時內的尿中排泄率檢測可得原型藥物小於1%，主要代謝物pirfenidone-5-carboxylate約為90%¹¹⁾。

其他

血清蛋白結合率：對健康成人空腹單次口服投與600mg後，以超過濾法所測定到的血清蛋白結合率在投與1小時及3小時後為54~62%¹¹⁾。

12. 臨床試驗資料

在日本執行的隨機、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗共收納275位經隨機分派的受試者(pirfenidone 1800 mg/day組110位；pirfenidone 1200 mg/day組56位；安慰劑組109位)。試驗對象為根據厚生勞動省瀰漫性肺疾患調查研究班第4次改訂之原發性肺纖維化症之臨床診斷基準為原發性肺纖維化症的診斷依據，受試者在投藥前需先使用跑步機做6分鐘的步行試驗，並確認運動時SpO₂最低值不得少於85%，而且受試者在休息狀態時SpO₂的值與運動時SpO₂相差5%以上¹⁴⁾。Pirfenidone組與安慰劑組相較，發現可抑制肺活量下降的情形(表4)。

表4 肺活量之變化量比較表¹¹⁾

組別	有效性評估例數	調整後平均值 (L)	標準誤差	與安慰劑組之比較	
				調整後平均差(90%信賴區間)	雙邊p值
Pirfenidone	1800mg/day	104	-0.09	0.02 (0.01、0.13)	0.0416
	1200mg/day	54	-0.08	0.03 (0.02、0.16)	0.0394
安慰劑	103	-0.16	0.02	—	—

註1：以ANCOVA進行統計分析，投與前之肺活量基礎值為共變量(covariate)

13. 包裝及儲存

13.1 包裝

P1P 28錠(14錠x2片)鋁箔片裝/盒

13.2 效期

保存日期標示於外盒。

13.3 儲存條件

請儲存於30°C以下

15. 其他

主要文獻

[文獻請求編號]

- 1) 內部資料 (fluvoxamine, ciprofloxacin對藥物動力學之影響) [201400175]
- 2) 內部資料 (吸菸對藥物動力學之影響) [201101506]
- 3) 內部資料 (胎盤、胎兒之分布) [200801753]
- 4) 內部資料 (生殖發育毒性試驗) [200801754]
- 5) 內部資料 (乳汁分布性) [200801755]
- 6) 內部資料 (光遺傳毒性) [200801779]
- 7) 內部資料 (光感受性及光毒性皮膚試驗) [200801778]
- 8) 內部資料 (致癌性試驗) [200801756]
- 9) 內部資料 (遺傳毒性試驗) [200801757]
- 10) 內部資料 (安全性藥理試驗-心血管系統) [200801758]
- 11) 內部資料 (臨床藥物動力學) [200801760]
- 12) 內部資料 (大鼠體內組織之分布性) [200801761]
- 13) 內部資料 (與氧化代謝之CYP分子鑑定) [201101505]
- 14) 內部資料 (第III期臨床試驗) [200801759]
- 15) 內部資料 (抗纖維化作用機轉) [200801766]

製造廠：Shionogi Pharma Co., Ltd. Settsu plant
廠址：5-1, Mishima 2-chome, Settsu, Osaka 566-0022, Japan
委託分包裝廠：杏輝藥品工業股份有限公司
廠址：宜蘭縣冬山鄉中山村中山路84號
藥商：台灣塩野義製藥股份有限公司
地址：台北市南京東路二段2號4樓
電話：(02)25516336

譯自Pirespa日文仿單第六版
*參考US PI 2015.09
**DILI公告相關