

④
修訂日期：2019年6月

衛部藥輸字第026734號

抗纖維化製劑

比樂舒活錠 200毫克

PIRESPA® Tablets 200mg Pirfenidone

【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。

【禁忌 (下列病患請勿投與)】
對本藥中任一成分曾發生過敏症之病患。

【組成與性狀】	
1.組成	
商品名	Pirespa® Tablets 200 mg
成分與含量 (每1錠)	Pirfenidone 200 mg
賦形劑	Lactose hydrate, carmellose calcium, hydroxypropylcellulose, magnesium stearate, hypromellose, triethyl citrate, titanium oxide, talc, and yellow ferric oxide
2.性狀	
商品名	Pirespa® Tablets 200 mg
性狀與劑型	淡黃色至淡黃褐色橢圓形膜衣錠
外型	
重量	約0.30 g

【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1800 mg的安全性及耐受性。

【用法用量】
本藥須由醫師處方使用
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600mg，1日投與3次(每日建議維持劑量為600mg，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>
1.本藥以1次200 mg (1日600mg)為初期投與量，並以2週為遞增週期，將每次投藥增量200mg，以期將投與量維持在1次600 mg (1日1800 mg)。
2.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」〕
3.劑量調整*
(1)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：
1) 若病患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 (hyperbilirubinemia) 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。
2) 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
3) 若病患ALT及/或AST 大於 5倍的ULN時：
● 永久停用Pirespa
● 不可以再次給予病患本藥

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。發現有胃腸道不良事件時，視需要減低劑量或暫時停止治療。當胃腸道症狀緩解時，依據前述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。

【使用注意事項】
1.慎重投與(下列病患請慎重投與)
(1)肝功能不全患者 [有可能會使肝功能惡化] [請參考「5. 肝功能不全患者」]
(2)腎功能不全患者 [使用經驗少] [請參考「6. 腎功能不全患者」]
(3)老年人 [請參考「7. 老年人的投與」]
2.警語與注意事項
肝轉胺酶升高
接受Pirespa治療的患者會通報ALT或AST升高大於正常值3倍，罕見合併膽紅素升高。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。若肝功能指數明顯升高，應調整劑量或停止治療(參考用法用量)。
光敏感反應(Photosensitivity)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/天的患者有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、搔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。
3.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。

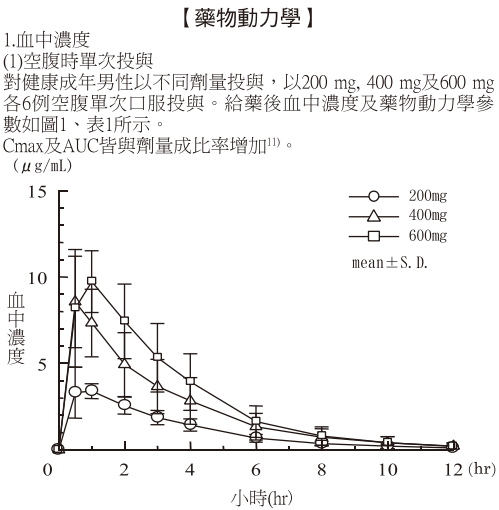
注意併用(併用時須注意之藥物)		
藥物名稱等	臨床症狀・處理方式	機轉・危險因子
Fluvoxamine maleate	有報告指出會讓本藥的AUC增加約4倍 ^{①)}	此類藥物會抑制CYP1A2
Ciprofloxacin	有報告指出會讓本藥的AUC增加約1.8倍 ^{①)}	
菸草	有報告指出會讓本藥的AUC減少約50% ^{②)}	吸菸會誘導CYP1A2

4.副作用
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(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。
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。

頻率 種類	≥ 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、扁平苔癬		
消化道	食慾不振 (23.0%)、胃部不適(14.0%)、噁心(12.1%)、腹瀉、胸口灼熱感	腹脹、嘔吐、便秘、逆流性食道炎、口腔炎、腹部不適、腹痛、口唇炎	口唇糜爛	
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		

5.肝功能不全患者*
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.腎功能不全患者*
本藥應小心使用於輕度(CLcr 50-80 mL/min)、中度(CLcr 30-50 mL/min)或重度(CLcr < 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用本藥。
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.老年人的投與
因老年人的生理功能降低，應慎重投與。
8.孕婦、產婦、哺乳婦的投與
(1)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間延長、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]^{③、④)}
(2)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、⑤)}
9.小兒的投與
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]
10.使用注意事項
藥物交付病患時：使用PTP包裝的藥物時要教育病患如何從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)。
11.其他注意事項
(1)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，但在使用中國倉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^{⑥)}。
(2)在使用天竺鼠所做的光毒性皮膚試驗中，發現有皮膚毒

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)}。
(3)在使用小鼠和大鼠的長期致癌性試驗(104週)中，發現有肝細胞腫瘤(小鼠800 mg/kg/日(含)以上、大鼠750 mg/kg/日(含)以上)及子宮腫瘤(大鼠1500mg/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^{⑧)}。另外，遺傳毒性試驗的結果為陰性^{⑨)}。
(4)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300mg/kg)、心跳數增加(大鼠及狗都是100mg/kg(含)以上)情形，在心電圖上發現有房室傳導阻斷(大鼠100mg/kg(含)以上)、連續性心室性期外收縮(大鼠300mg/kg)、影響QTc間隔(狗100mg/kg(含)以上)。另外，在*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)}。

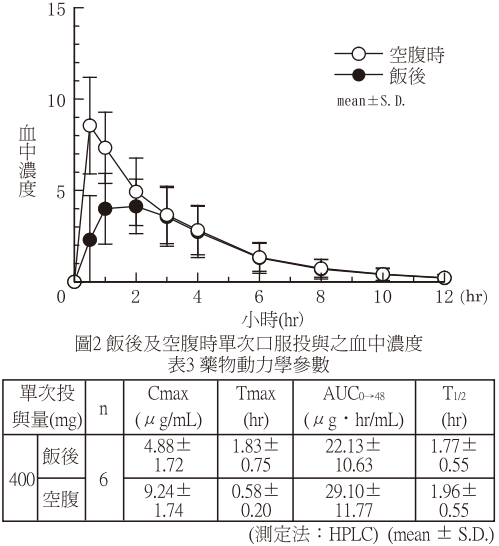


投與量 (mg)	n	單次投與			
		Cmax (μg/mL)	Tmax (hr)	AUC _{0-∞} (μg・hr/mL)	T _{1/2} (hr)
200	6	3.88±0.82	0.75±0.27	13.97±2.71	2.10±0.45
		9.24±1.74	0.58±0.20	29.10±11.77	1.96±0.55
600	6	10.57±1.78	0.83±0.26	37.03±11.97	1.76±0.40

(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、晚餐飯後投與，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Cmax、AUC皆隨投藥量的增加而成比例增加^{⑪)}。

單次投與量 (mg)	投與日 (加總累計)	Cmax _{0-4h} (μg/mL)	Tmax _{0-4h} (hr)	Cmax _{4-24h} (μg/mL)	Tmax _{4-24h} (hr)	AUC _{0-24h} (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	19.17±6.46	2.17±0.30
	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	1(7)	4.94±1.29	1.79±0.89	5.79±1.59	46.13±13.6	46.13±10.01	2.42±0.48
	6(12)	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	1(13)	8.20±1.29	1.25±0.45	9.21±1.97	6.33±1.15	77.22±15.44	2.53±0.42
	6(18)	8.19±1.54	1.71±0.54	10.00±1.70	6.13±1.00	82.31±16.50	2.55±0.45

a)早上投與之值
b)中午投與之值
c)1日投與2次之值
(測定法：HPLC) (mean ± S.D.)
2.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Cmax、AUC有意義降低，Tmax則呈現有意義的延遲情形^{⑪)}。(μg/mL)



(測定法：HPLC) (mean ± S.D.)
3.分佈(參考)
對大鼠單次口服投與[¹⁴C]-Pirfenidone 100mg/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)}。
4.代謝
在人類肝臟細胞的微粒體中(*in vitro*)，主要是由肝臟代謝酵素CYP1A2代謝，CYP2C9、2C19、2D6及2E1也與本藥的代謝有關^{⑬)}。
5.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%^{⑭)}。
6.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%^{⑮)}。

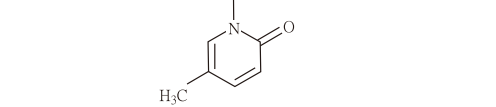
【臨床研究】
在日本執行的隨機、雙盲、安慰劑對照之第三期臨床試驗共收納275位經隨機分派的受試者(pirfenidone 1800mg/day組110位；pirfenidone 1200 mg/day組56位；安慰劑組109位)。試驗對象為根據厚生勞動省瀰漫性肺疾患調查研究班第4次改訂之原發性肺纖維化症之臨床診斷基準為原發性肺纖維化症的診斷依據，受試者在投藥前需先使用跑步機做6分鐘的步行試驗，並確認運動時SpO₂最低值不得少於85%，而且受試者在休息狀態時SpO₂的值與運動時SpO₂相差5%以上^{⑯)}。Pirfenidone組與安慰劑組相較，發現可抑制肺活量下降的情形(表4)。
表4 肺活量之變化量比較表^{⑰)}

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
Pirfe- nidone	1800 mg/day	104	-0.09	0.02	0.07 (0.01、0.13)		0.0416
	1200 mg/day	54	-0.08	0.03	0.09 (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)

【藥效藥理】
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。本藥亦具有抗纖維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^{⑰)}。

【有效成分的物理化學性質】
一般名：Pirfenidone
化學名：5-Methyl-1-phenyl-1H-pyridin-2-one
分子式：C₁₃H₁₀N₂O
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℃

【儲存方式及保存期限】
儲存方式：請儲存在25℃以下
保存期限：保存日期標示於外盒

【包裝】
PTP鋁箔片裝28錠(14錠x2片)/盒

【主要文獻】
[文獻請求編號]

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

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

製造廠：Shionogi Pharma Co., Ltd. Settsu Plant
廠址：S-1, Mishima 2-home, 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

譯自Pirespa日文仿單第六版
*參考US PI 2015.09