accord

Pirfenidon Accord 267 mg Filmtabletten
Pirfenidon Accord 801 mg Filmtabletten

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Pirfenidon Accord 267 mg Filmtabletten

Pirfenidon Accord 801 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 267 mg Pirfenidon.

Jede Filmtablette enthält 801 mg Pirfenidon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Jede 267 mg Filmtablette enthält 27 mg Lactose.

Jede 801 mg Filmtablette enthält 80 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Pirfenidon Accord 267 mg Filmtabletten sind gelbe, ovale, bikonvexe, abgeschrägte Filmtabletten mit der Prägung „D1“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite mit der Größe von 13 x 7 mm.

Pirfenidon Accord 801 mg Filmtabletten sind braune, ovale, bikonvexe, abgeschrägte Filmtabletten mit der Prägung „D2“ auf der einen Seite und ohne Prägung auf der anderen Seite mit der Größe von 21 x 10 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Pirfenidon wird angewendet bei Erwachsenen zur Behandlung idiopathischer pulmonaler Fibrose (IPF).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Pirfenidon sollte von einem Facharzt, der Erfahrung in der Diagnose und Behandlung von IPF besitzt, eingeleitet und überwacht werden.

Dosierung

Erwachsene

Nach Beginn der Behandlung sollte die Dosis über einen Zeitraum von 14 Tagen wie folgt auf die empfohlene Tagesdosis von 2403 mg/Tag titriert werden:

- Tage 1 bis 7: eine Dosis von 267 mg, dreimal täglich (801 mg/Tag)
- Tage 8 bis 14: eine Dosis von 534 mg, dreimal täglich (1602 mg/Tag)
- Ab Tag 15: eine Dosis von 801 mg, dreimal täglich (2403 mg/Tag)

Die empfohlene tägliche Erhaltungsdosis von Pirfenidon beträgt 801 mg dreimal täglich zusammen mit Nahrung, entsprechend einer Gesamtdosis von 2403 mg/Tag.

Dosen über 2403 mg/Tag werden für keinen Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.9).

Patienten, die die Behandlung mit Pirfenidon an 14 Tagen in Folge oder länger versäumen, sollten die Therapie mit der anfänglichen zweiwöchigen Titrationsphase bis zur empfohlenen Tagesdosis neu beginnen.

Bei Behandlungsunterbrechungen von weniger als 14 Tagen in Folge kann die Einnahme in der vorherigen empfohlenen Tagesdosis ohne Titration fortgesetzt werden.

Dosisanpassungen und andere Erwägungen zur sicheren Anwendung

Gastrointestinale Ereignisse: Patienten, die die Therapie wegen gastrointestinaler Nebenwirkungen nicht vertragen, sollten daran erinnert werden, das Arzneimittel zusammen mit Nahrung einzunehmen. Falls die Symptome persistieren, kann die Dosis von Pirfenidon auf 267 mg – 534 mg zwei- bis dreimal täglich zusammen mit Nahrung reduziert und anschließend wieder bis zur empfohlenen Tagesdosis gesteigert werden, soweit verträglich. Wenn die Symptome anhalten, können die Patienten angewiesen werden, die Behandlung für ein bis zwei Wochen zu unterbrechen, damit die Symptome abklingen können.

Photosensibilitätsreaktion oder Hautausschlag: Patienten, bei denen eine leichte bis mittelschwere Photosensibilitätsreaktion oder ein Hautausschlag auftritt, sollten daran erinnert werden, täglich ein Sonnenschutzmittel auf die Haut aufzutragen und Sonnenbestrahlung zu meiden (siehe Abschnitt 4.4). Die Dosis von Pirfenidon kann auf 801 mg/Tag (267 mg dreimal täglich) reduziert werden. Wenn der Hautausschlag länger als 7 Tage anhält, sollte Pirfenidon für 15 Tage abgesetzt und anschließend wie in der Dosistitrationsphase wieder nach und nach auf die empfohlene Tagesdosis gesteigert werden.

Patienten mit schwerer Photosensibilitätsreaktion bzw. schwerem Hautausschlag müssen angewiesen werden, die Einnahme abzubrechen und ärztlichen Rat einzuholen (siehe Abschnitt 4.4). Sobald der Hautausschlag abgeklungen ist, kann die Therapie mit Pirfenidon nach Ermessen des Arztes neu begonnen und bis zur empfohlenen Tagesdosis gesteigert werden.

Leberfunktion: Im Falle eines erheblichen Anstiegs der Alanin- und/oder Aspartataminotransferase (ALT/AST) mit oder ohne Bilirubinanstieg sollte die Dosis von Pirfenidon gemäß den Richtlinien in Abschnitt 4.4 angepasst oder die Behandlung abgesetzt werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A und B) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da die Plasmaspiegel von Pirfenidon jedoch bei manchen Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung erhöht sein können, ist bei der Behandlung dieser Patientengruppe mit Pirfenidon Vorsicht geboten. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder terminaler Leberinsuffizienz dürfen nicht mit Pirfenidon behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Pirfenidon soll bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance 30 - 50 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden. Die Therapie mit Pirfenidon darf bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet IPF keinen relevanten Nutzen von Pirfenidon bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Pirfenidon Accord ist zum Einnehmen. Die Tabletten sollen als Ganzes mit etwas Wasser geschluckt und zusammen mit Nahrung eingenommen werden, um die Möglichkeit des Auftretens von Übelkeit und Schwindel zu reduzieren (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Vorgeschichte eines Angioödems bei Pirfenidon-Einnahme (siehe Abschnitt 4.4).
- Gleichzeitige Anwendung von Fluvoxamin (siehe Abschnitt 4.5).
- Schwere Leberfunktionsstörung oder terminale Leberinsuffizienz (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
- Schwere Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) oder dialysepflichtige terminale Niereninsuffizienz (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Leberfunktion

Bei mit Pirfenidon behandelten Patienten wurden häufig erhöhte Transaminasen berichtet. Vor Beginn der Behandlung mit Pirfenidon müssen Leberfunktionstests (ALT, AST und

Bilirubin) durchgeführt werden. Die Tests sollten in den ersten 6 Monaten der Therapie einmal monatlich und danach alle 3 Monate wiederholt werden (siehe Abschnitt 4.8).

Wenn es bei einem Patienten nach Beginn der Therapie mit Pirfenidon zu einem Anstieg der Transaminasen von > 3 bis < 5 x ULN ohne Bilirubinanstieg und ohne Symptome oder Anzeichen von arzneimittelinduzierten Leberschäden kommt, sollten andere Ursachen ausgeschlossen und der Patient engmaschig überwacht werden. Das Absetzen anderer Arzneimittel, die mit einer Lebertoxizität in Verbindung stehen, ist in Erwägung zu ziehen. Falls klinisch angemessen, sollte die Dosis von Pirfenidon reduziert oder die Therapie unterbrochen werden. Sobald die Ergebnisse der Leberfunktionstests wieder im Normalbereich sind, kann Pirfenidon wieder schrittweise auf die empfohlene Tagesdosis gesteigert werden, soweit verträglich.

Arzneimittelinduzierte Leberschäden *(drug-induced liver injury)*

Gelegentlich waren Anstiege von AST und ALT mit einem gleichzeitigen Bilirubinanstieg verbunden. Nach der Markteinführung wurden Fälle schwerer arzneimittelinduzierter Leberschäden berichtet, einschließlich Einzelfälle mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die Symptome berichten, die auf Leberschäden hinweisen, darunter Ermüdung (Fatigue), Anorexie, Beschwerden im rechten Oberbauch, dunkler Urin oder Gelbsucht, müssen umgehend eine klinische Bewertung sowie Leberfunktionstests durchgeführt werden (zusätzlich zu den empfohlenen regelmäßigen Leberfunktionstests).

Bei einem Anstieg der Transaminasen von > 3 bis < 5 x ULN, einhergehend mit Hyperbilirubinämie oder klinischen Anzeichen oder Symptomen, die auf Leberschäden hinweisen, sollte Pirfenidon dauerhaft abgesetzt und kein erneuter Therapieversuch mit Pirfenidon bei dem Patienten durchgeführt werden.

Bei einem Anstieg der Transaminasen auf ≥ 5 x ULN sollte Pirfenidon dauerhaft abgesetzt und kein erneuter Therapieversuch mit Pirfenidon bei dem Patienten durchgeführt werden.

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) war die Exposition gegenüber Pirfenidon um 60 % erhöht. Deshalb sollte Pirfenidon bei Patienten mit bestehender leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A und B) in Anbetracht der möglicherweise erhöhten Pirfenidon-Exposition mit Vorsicht angewendet werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für toxische Wirkungen überwacht werden, besonders wenn sie gleichzeitig einen bekannten CYP1A2-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitte 4.5 und 5.2). Pirfenidon wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Pirfenidon darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Photosensibilitätsreaktion und Hautausschlag

Während der Behandlung mit Pirfenidon sollte der Aufenthalt im direkten Sonnenlicht (und auch im Solarium) vermieden oder auf ein Minimum beschränkt werden. Die Patienten sollten angewiesen werden, täglich ein Sonnenschutzmittel zu verwenden, vor Sonnenlicht schützende Kleidung zu tragen und andere photosensibilisierende Arzneimittel zu meiden. Außerdem sollten die Patienten dazu angehalten werden, ihren Arzt zu informieren, wenn Symptome einer Photosensibilitätsreaktion oder Hautausschläge auftreten. Schwere Photosensibilitätsreaktionen treten nur gelegentlich auf. Bei leichten bis schweren Photosensibilitätsreaktionen oder Hautausschlägen können Dosisanpassungen oder ein vorübergehendes Absetzen der Behandlung erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.2).

Schwere Hautreaktionen

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS), toxische epidermale Nekrolyse (TEN) und Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS), die lebensbedrohlich oder tödlich sein können, wurden nach der Markteinführung in Zusammenhang mit einer Behandlung mit Pirfenidon berichtet. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, ist die Behandlung mit Pirfenidon umgehend abzubrechen. Wenn der Patient unter Anwendung von Pirfenidon ein SJS, eine TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Pirfenidon nicht wieder aufgenommen werden und sollte dauerhaft abgesetzt werden.

Angioödem/Anaphylaxie

Fälle von Angioödemen (manche davon schwerwiegend), wie Schwellung von Gesicht, Lippen und/oder Zunge, die mit Schwierigkeiten beim Atmen oder pfeifenden Atemgeräuschen einhergehen können, wurden im Zusammenhang mit der Einnahme von Pirfenidon nach der Marktzulassung erfasst. Des Weiteren gab es Berichte über anaphylaktische Reaktionen. Deshalb sollten Patienten, die nach der Einnahme von Pirfenidon Anzeichen oder Symptome eines Angioödems oder von schweren allergischen Reaktionen entwickeln, die Behandlung sofort abbrechen. Patienten mit einem Angioödem oder mit schweren allergischen Reaktionen sollten nach derzeitigem Therapiestandard behandelt werden. Pirfenidon darf bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Angioödem oder von Überempfindlichkeit, die durch die Einnahme von Pirfenidon ausgelöst wurden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwindel

Bei Patienten unter Pirfenidon wurden Schwindelanfälle beobachtet. Deshalb sollten die Patienten wissen, wie sie auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor sie Tätigkeiten ausüben, die geistige Wachheit oder Koordinationsfähigkeit erfordern (siehe Abschnitt 4.7). In klinischen Studien hatten die meisten Patienten, bei denen Schwindel auftrat, nur ein einziges Ereignis, und die meisten Ereignisse klangen nach einer medianen Dauer von 22 Tagen ab. Falls der Schwindel sich nicht bessert oder schlimmer wird, kann eine Dosisanpassung oder sogar das Absetzen von Pirfenidon angezeigt sein.

Ermüdung (Fatigue)

Bei Patienten unter Pirfenidon wurde Ermüdung (Fatigue) beobachtet. Deshalb sollten die Patienten wissen, wie sie auf dieses Arzneimittel reagieren, bevor sie Tätigkeiten ausüben, die geistige Wachheit oder Koordinationsfähigkeit erfordern (siehe Abschnitt 4.7).

Gewichtsverlust

Bei Patienten unter Pirfenidon wurde Gewichtsverlust beobachtet (siehe Abschnitt 4.8). Deshalb sollte der behandelnde Arzt das Körpergewicht des Patienten überwachen und den Patienten gegebenenfalls zu einer höheren Kalorienaufnahme anhalten, falls der Gewichtsverlust als klinisch relevant eingeschätzt wird.

Hyponatriämie

Bei Patienten, die mit Pirfenidon behandelt wurden, wurde Hyponatriämie berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Da die Symptome einer Hyponatriämie sehr schwach und durch das gleichzeitige Vorhandensein von Begleiterkrankungen überdeckt sein können, wird eine regelmäßige Überwachung der relevanten Laborparameter empfohlen, insbesondere bei Vorliegen evokativer Anzeichen und Symptome wie Übelkeit, Kopfschmerzen oder Schwindelgefühl.

Lactose

Pirfenidon Accord enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Pirfenidon Accord nicht einnehmen.

Natrium

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Pirfenidon wird zu etwa 70 % - 80 % durch CYP1A2 metabolisiert und zu einem geringen Anteil auch durch andere CYP-Isoenzyme wie CYP2C9, 2C19, 2D6 und 2E1.

Der Konsum von Grapefruitsaft führt zur Hemmung von CYP1A2 und sollte während der Behandlung mit Pirfenidon vermieden werden.

Fluvoxamin und CYP1A2-Inhibitoren

In einer Phase-1-Studie führte die gleichzeitige Anwendung von Pirfenidon und Fluvoxamin (ein starker CYP1A2-Inhibitor, der auch andere CYP-Isoenzyme [CYP2C9, 2C19 und 2D6] hemmt) bei Nichtrauchern zu einem Anstieg der Exposition gegenüber Pirfenidon um das Vierfache.

Pirfenidon ist kontraindiziert bei Patienten, die gleichzeitig Fluvoxamin anwenden (siehe Abschnitt 4.3).

Aufgrund der verringerten Clearance von Pirfenidon sollte Fluvoxamin vor Beginn der Therapie mit Pirfenidon abgesetzt und während der Therapie mit Pirfenidon vermieden werden. Andere Arzneimittel, die sowohl CYP1A2 als auch eines oder mehrere weitere CYP-Isoenzyme hemmen, die am Stoffwechsel von Pirfenidon beteiligt sind (z. B. CYP2C9, 2C19 und 2D6), sollten während der Behandlung mit Pirfenidon vermieden werden.

In-vitro- und *In-vivo*-Extrapolierungen zeigen, dass starke und selektive CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Enoxacin) das Potenzial haben, die Pirfenidon-Exposition um etwa das Zwei- bis Vierfache zu erhöhen. Falls die gleichzeitige Anwendung von Pirfenidon mit einem starken und selektiven CYP1A2-Inhibitor nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Pirfenidon auf 801 mg täglich reduziert werden (267 mg, dreimal täglich). Patienten sollten hinsichtlich Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit der Behandlung mit Pirfenidon auftreten, sorgfältig überwacht werden. Wenn nötig, sollte Pirfenidon abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die gemeinsame Anwendung von Pirfenidon und 750 mg Ciprofloxacin (ein moderater CYP1A2-Hemmer) erhöhte die Pirfenidon-Exposition um 81 %. Wenn die Einnahme von Ciprofloxacin in einer Dosierung von zweimal täglich 750 mg nicht vermieden werden kann, sollte die Dosis von Pirfenidon auf 1.602 mg täglich reduziert werden (534 mg, dreimal täglich). Pirfenidon sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn Ciprofloxacin in einer Dosierung von 250 mg oder 500 mg einmal oder zweimal täglich angewendet wird.

Pirfenidon sollte mit Vorsicht angewendet werden bei Patienten, die mit anderen mittelstarken CYP1A2-Inhibitoren (z. B. Amiodaron, Propafenon) behandelt werden.

Besondere Vorsicht ist auch geboten, wenn CYP1A2-Inhibitoren zusammen mit potenten Inhibitoren eines oder mehrerer weiterer CYP-Isoenzyme, die am Stoffwechsel von Pirfenidon beteiligt sind, wie etwa CYP2C9 (z. B. Amiodaron, Fluconazol), 2C19 (z. B. Chloramphenicol) und 2D6 (z. B. Fluoxetin, Paroxetin), angewendet werden.

Rauchen und CYP1A2-Induktoren

In einer Phase-1-Interaktionsstudie wurde die Wirkung des Rauchens (CYP1A2-Induktor) auf die Pharmakokinetik von Pirfenidon untersucht. Die Exposition gegenüber Pirfenidon war bei Rauchern um 50 % reduziert gegenüber Nichtrauchern. Das Rauchen kann die Produktion von Leberenzymen induzieren und so die Ausscheidung von Arzneimitteln steigern und die Exposition gegenüber diesen Arzneimitteln verringern. Die gleichzeitige Anwendung starker CYP1A2-Induktoren einschließlich des Rauchens sollte während der Therapie mit Pirfenidon aufgrund des beobachteten Zusammenhangs zwischen dem Rauchen und dessen Potenzial, CYP1A2 zu induzieren, vermieden werden. Die Patienten sollten dazu angehalten werden, keine starken CYP1A2-Induktoren anzuwenden und vor und während der Behandlung mit Pirfenidon nicht zu rauchen.

Im Falle von mäßigen CYP1A2-Induktoren (z. B. Omeprazol) kann die gleichzeitige Anwendung theoretisch zu einer Verringerung der Plasmaspiegel von Pirfenidon führen.

Die gleichzeitige Anwendung von Arzneimitteln, die als potente Induktoren sowohl von CYP1A2 als auch anderer CYP-Isoenzyme wirken, die am Stoffwechsel von Pirfenidon beteiligt sind (z. B. Rifampicin), kann zu einer erheblichen Senkung der Pirfenidon-Plasmaspiegel führen. Diese Arzneimittel sollten, soweit möglich, vermieden werden.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Pirfenidon bei Schwangeren vor.

Beim Tier sind Pirfenidon und/oder seine Metaboliten plazentagängig und können im Fruchtwasser kumulieren.

Nach hohen Dosen (≥ 1000 mg/kg/Tag) kam es bei Ratten zu verlängerter Tragzeit und verminderter Lebensfähigkeit der Föten.

Als Vorsichtsmaßnahme soll eine Anwendung von Pirfenidon während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Pirfenidon oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakokinetischen Daten vom Tier zeigten, dass Pirfenidon und/oder seine Metaboliten in die Milch übergehen und dort akkumulieren können (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen oder die Behandlung mit Pirfenidon zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Pirfenidon für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In präklinischen Studien wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Pirfenidon kann Schwindel und Ermüdung (Fatigue) verursachen, was mäßigen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben kann. Die Patienten sollten deshalb beim Führen eines Fahrzeuges oder beim Bedienen von Maschinen vorsichtig sein, wenn sie diese Symptome wahrnehmen.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten angegebenen Nebenwirkungen in den klinischen Studien mit Pirfenidon in einer Dosis von 2403 mg/Tag verglichen mit Placebo waren Übelkeit (32,4 % *vs.* 12,2 %), Hautausschlag (26,2 % *vs*. 7,7 %), Durchfall (18,8 % *vs*. 14,4 %), Ermüdung (Fatigue) (18,5 % *vs*. 10,4 %), Dyspepsie (16,1 % *vs*. 5,0 %), verminderter Appetit (20,7 % *vs.* 8,0 %), Kopfschmerzen (10,1 % *vs*. 7,7 %) und Photosensibilitätsreaktion (9,3 % *vs*. 1,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Pirfenidon wurde in klinischen Studien mit 1650 Probanden und Patienten untersucht. Mehr als 170 Patienten wurden in offenen Studien über mehr als 5 Jahre und manche bis zu 10 Jahre untersucht.

Tabelle 1 zeigt die Nebenwirkungen, die in drei gepoolten zulassungsentscheidenden Phase-3-Studien mit einer Häufigkeit von ≥ 2 % bei 623 Patienten berichtet wurden, die Pirfenidon in der empfohlenen Dosierung von 2403 mg/Tag erhielten. Nebenwirkungen, die nach Markteinführung auftraten, sind ebenfalls in Tabelle 1 gelistet. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklassen aufgelistet, und innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe [sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100), selten (≥ 1/10000, < 1/1000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)] werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle 1 auf der folgenden Seite.

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und MedDRA-Häufigkeit

Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege
Häufig	Harnwegsinfektion
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Agranulozytose[1]
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Angioödem[1]
Nicht bekannt	Anaphylaxie[1]
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Sehr häufig	Gewichtsabnahme, verminderter Appetit
Gelegentlich	Hyponatriämie[1]
Psychiatrische Erkrankungen	
Sehr häufig	Insomnie
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig	Kopfschmerzen, Schwindel
Häufig	Somnolenz, Dysgeusie, Lethargie
Gefäßerkrankungen	
Häufig	Hitzewallung
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Sehr häufig	Dyspnoe, Husten
Häufig	Husten mit Auswurf
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig	Dyspepsie, Übelkeit, Durchfall, gastroösophageale Refluxkrankheit, Erbrechen, Obstipation
Häufig	Bauchblähung, abdominale Beschwerden, Bauchschmerzen, Oberbauchschmerzen, Magenbeschwerden, Gastritis, Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig	ALT-Anstieg, AST-Anstieg, Gamma-Glutamyltransferase-Anstieg
Gelegentlich	Anstieg des Gesamtbilirubin-Serumspiegels in Verbindung mit einem ALT- und AST-Anstieg[1], arzneimittelinduzierte Leberschäden[2]
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Sehr häufig	Hautausschlag
Häufig	Photosensibilitätsreaktion, Juckreiz, Erythem, trockene Haut, erythematöser Hautausschlag, makulärer Hautausschlag, pruritischer Hautausschlag
Nicht bekannt	Stevens-Johnson-Syndrom[1], toxische epidermale Nekrolyse[1], Arzneimittelwirkung mit Eosinophilie und systemischen Symptomen (DRESS)[1]
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig	Arthralgie
Häufig	Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig	Ermüdung (Fatigue)
Häufig	Asthenie, nichtkardiale Thoraxschmerzen
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Häufig	Sonnenbrand

[1] Beobachtet nach Markteinführung (siehe Abschnitt 4.4)

[2] Nach der Markteinführung wurden Fälle schwerer arzneimittelinduzierter Leberschäden berichtet, einschließlich Fälle mit tödlichem Ausgang (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Expositionsbereinigte Analysen von gepoolten klinischen Studien bei IPF bestätigten, dass das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Pifenidon bei IPF-Patienten mit fortgeschrittener Erkrankung (n = 366) mit dem bei IPF-Patienten mit nicht fortgeschrittener Erkrankung (n = 942) übereinstimmt.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Verminderter Appetit

Während der zulassungsrelevanten klinischen Studien waren Fälle von vermindertem Appetit leicht beherrschbar und im Allgemeinen nicht mit signifikanten Folgeerscheinungen verbunden. Gelegentlich waren Fälle von vermindertem Appetit mit einem signifikanten Gewichtsverlust verbunden und erforderten eine medizinische Intervention.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de, anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Gesunden erwachsenen Probanden wurden im Verlauf einer 12-tägigen Dosiseskalationszeit mehrfache Dosen von Pirfenidon bis zu einer Gesamtdosis von 4806 mg/Tag in Form von sechs 267-mg-Kapseln dreimal täglich verabreicht. Die unerwünschten Reaktionen waren leicht, vorübergehend und entsprachen den am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen von Pirfenidon.

Bei Verdacht auf Überdosierung sollten unterstützende medizinische Maßnahmen eingeleitet, die Vitalzeichen überwacht und der klinische Zustand des Patienten sorgfältig beobachtet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunsuppressiva, andere Immunsuppressiva,

ATC-Code: L04AX05.

Der Wirkmechanismus von Pirfenidon ist noch nicht vollständig aufgeklärt. Die vorliegenden Daten deuten jedoch darauf hin, dass Pirfenidon in verschiedenen *In-vitro*-Systemen und Tiermodellen der Lungenfibrose (bleomycin- und transplantationsinduzierte Fibrose) sowohl antifibrotische als auch antiinflammatorische Eigenschaften entfaltet.

IPF ist eine chronische fibrotische und entzündliche Lungenerkrankung unter dem Einfluss der Synthese und Freisetzung proinflammatorischer Zytokine, darunter Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-α) und Interleukin-1–beta (IL-1β). Es wurde gezeigt, dass Pirfenidon die Akkumulation von Entzündungszellen als Reaktion auf verschiedene Reize reduziert.

Pirfenidon dämpft die Fibroblastenproliferation, die Produktion von fibroseassoziierten Proteinen und Zytokinen und die erhöhte Biosynthese und Ansammlung von extrazellulärer Matrix als Reaktion auf Zytokin-Wachstumsfaktoren wie zum Beispiel den transformierenden Wachstumsfaktor-beta (TGF-β) und den Plättchenwachstumsfaktor (PDGF).

Klinische Wirksamkeit

Die klinische Wirksamkeit von Pirfenidon wurde in vier multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Phase-3-Studien bei Patienten mit IPF untersucht.

Drei der Phase-3-Studien (PIPF-004, PIPF-006 und PIPF-016) waren international, und eine (SP3) wurde in Japan durchgeführt.

In den Studien PIPF-004 und PIPF-006 wurde die Behandlung mit Pirfenidon 2403 mg/Tag mit Placebo verglichen. Die Studien waren nahezu identisch im Design, abgesehen von wenigen Merkmalen, wie etwa einer intermediären Dosisgruppe (1197 mg/Tag) in PIPF-004. In beiden Studien erfolgte die Behandlung dreimal täglich über mindestens 72 Wochen. Der primäre Endpunkt war in beiden Studien die Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert. In der kombinierten Population der Studien PIPF-004 und PIPF-006, die mit der Dosis von 2 403 mg/Tag behandelt wurde und insgesamt 692 Patienten umfasste, betrug der mediane Ausgangswert der FVC in Prozent des Sollwertes 73,9 % in der Pirfenidon-Gruppe und 72,0 % in der Placebo-Gruppe (Bereich: 50 - 123 % bzw. 48 - 138 %) und der mediane Ausgangswert der Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität (DLCO) in Prozent des Sollwertes 45,1 % in der Pirfenidon-Gruppe und 45,6 % in der Placebo-Gruppe (Bereich: 25 - 81 % bzw. 21 - 94 %). In der Studie PIPF-004 hatten 2,4 % in der Pirfenidon-Gruppe und 2,1 % in der Placebo-Gruppe eine FVC in Prozent des Sollwertes von unter 50 % und/oder eine DLCO in Prozent des Sollwertes von unter 35 % als Ausgangswert. In der Studie PIPF-006 hatten 1,0 % in der Pirfenidon-Gruppe und 1,4 % in der Placebo-Gruppe eine FVC in Prozent des Sollwertes von unter 50 % und/oder eine DLCO in Prozent des Sollwertes von unter 35 % als Ausgangswert.

In der Studie PIPF-004 war die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72-wöchiger Behandlung bei den Patienten unter Pirfenidon (n = 174) signifikant geringer als bei den Patienten unter Placebo (n = 174; p = 0,001, Rang-ANCOVA). Auch nach 24 Wochen (p = 0,014), 36 Wochen (p < 0,001), 48 Wochen (p < 0,001) und 60 Wochen (p < 0,001) verringerte die Behandlung mit Pirfenidon signifikant die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes verglichen mit dem Ausgangswert. Eine Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes von ≥ 10 % (ein Schwellenwert für ein erhöhtes Mortalitätsrisiko bei IPF) wurde nach 72 Wochen bei 20 % der Patienten unter Pirfenidon und bei 35 % unter Placebo beobachtet (Tabelle 2).

Siehe Tabelle 2.

Obwohl nach 72 Wochen kein Unterschied zwischen den Patienten unter Pirfenidon und den Patienten unter Placebo in der Veränderung der Gehstrecke im Sechs-Minuten-Gehtest (6MWT) gegenüber dem Ausgangswert bestand (vorgegebene Analyse mittels Rang-ANCOVA), zeigten in einer *Ad-hoc*-Analyse nur 37 % der mit Pirfenidon behandelten Patienten eine Abnahme der 6MWT-Gehstrecke von ≥ 50 m, verglichen mit 47 % der Patienten unter Placebo in PIPF-004.

In der Studie PIPF-006 verringerte die Behandlung mit Pirfenidon (n = 171) verglichen mit Placebo (n = 173) nach 72 Wochen nicht die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes (p = 0,501). Die Behandlung mit Pirfenidon verringerte jedoch nach 24 Wochen (p < 0,001), 36 Wochen (p = 0,011) und 48 Wochen (p = 0,005) die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes, verglichen mit dem Ausgangswert. Nach 72 Wochen wurde bei 23 % der Patienten unter Pirfenidon und bei 27 % unter Placebo eine Abnahme der FVC von ≥ 10 % beobachtet (Tabelle 3).

Siehe Tabelle 3.

Die Abnahme der 6MWT-Gehstrecke nach 72 Wochen war in Studie PIPF-006 signifikant geringer als unter Placebo (p < 0,001, Rang-ANCOVA). Auch in einer *Ad-hoc*-Analyse zeigten nur 33 % der mit Pirfenidon behandelten Patienten eine Abnahme der 6MWT-Gehstrecke von ≥ 50 m, verglichen mit 47 % der Patienten unter Placebo in PIPF-006.

In einer gepoolten Überlebensanalyse für die Studien PIPF-004 und PIPF-006 lag die Mortalitätsrate in der Gruppe mit Pirfenidon 2403 mg/Tag bei 7,8 %, verglichen mit 9,8 % in der Placebogruppe (HR 0,77 [95 % KI; 0,47 – 1,28]).

In der Studie PIPF-016 wurde die Behandlung mit Pirfenidon 2403 mg/Tag mit Placebo verglichen. Die Behandlung erfolgte dreimal täglich über 52 Wochen. Der primäre Endpunkt war die Veränderung der forcierten Vitalkapazität (FVC) in Prozent des Sollwertes nach 52 Wochen im Vergleich zum Ausgangswert. Bei insgesamt 555 Patienten betrug die mediane FVC in Prozent des Sollwertes 68 % (Bereich: 48 % – 91 %) und die CO-Diffusionskapazität (DL_{CO}) 42 % (Bereich: 27 % – 170 %) als Ausgangswert. Zwei Prozent der Patienten wiesen als Ausgangswert eine FVC unter 50 % des Sollwertes und 21 % der Patienten eine DL_{CO} unter 35 % des Sollwertes auf.

In der Studie PIPF-016 war die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes nach 52-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert bei den Patienten unter Pirfenidon (n = 278) signifikant geringer als bei den Patienten unter Placebo (n = 277; p < 0,000001, Rang-ANCOVA). Auch nach 13 Wochen (p < 0,000001), 26 Wochen (p < 0,000001) und 39 Wochen (p = 0,000002) verringerte die Behandlung mit Pirfenidon signifikant die Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes verglichen mit dem Ausgangswert. Eine Abnahme der FVC in Prozent des Sollwertes von ≥ 10 % vom Ausgangswert oder Tod wurden nach 52 Wochen bei 17 % der Patienten unter Pirfenidon und bei 32 % unter Placebo beobachtet (Tabelle 4).

Siehe Tabelle 4.

Tabelle 2: Kategorische Bewertung der Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen in der Studie PIPF-004

	Pirfenidon 2403 mg/Tag (n = 174)	**Placebo (n = 174)**
Abnahme von ≥ 10 %, Tod oder Lungentransplantation	35 (20 %)	60 (34 %)
Abnahme von weniger als 10 %	97 (56 %)	90 (52 %)
Keine Abnahme (FVC-Änderung > 0 %)	42 (24 %)	24 (14 %)

Tabelle 3: Kategorische Bewertung der Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen in der Studie PIPF-006

	Pirfenidon 2403 mg/Tag (n = 171)	**Placebo (n = 173)**
Abnahme von ≥ 10 %, Tod oder Lungentransplantation	39 (23 %)	46 (27 %)
Abnahme von weniger als 10 %	88 (52 %)	89 (51 %)
Keine Abnahme (FVC-Veränderung > 0 %)	44 (26 %)	38 (22 %)

Tabelle 4: Kategorische Bewertung der Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 52 Wochen in der Studie PIPF-016

	Pirfenidon 2403 mg/Tag (n = 278)	**Placebo (n = 277)**
Abnahme von ≥ 10 %, Tod	46 (17 %)	88 (32 %)
Abnahme von weniger als 10 %	169 (61 %)	162 (58 %)
Keine Abnahme (FVC-Veränderung > 0 %)	63 (23 %)	27 (10 %)

Die Abnahme der 6MWT-Gehstrecke nach 52 Wochen war in der Studie PIPF-016 signifikant geringer bei Patienten unter Pirfenidon, verglichen mit Placebo (p = 0,036, Rang-ANCOVA); 26 % der mit Pirfenidon behandelten Patienten zeigten eine Abnahme der 6MWT-Gehstrecke von ≥ 50 m, verglichen mit 36 % der Patienten unter Placebo.

In einer präspezifizierten, gepoolten Überlebensanalyse für die Studien PIPF-016, PIPF-004 und PIPF-006 in Monat 12 war die Gesamt-Mortalitätsrate in der Gruppe mit Pirfenidon 2403 mg/Tag (3,5 %, 22 von 623 Patienten) signifikant niedriger im Vergleich zur Placebogruppe (6,7 %, 42 von 624 Patienten), was zu einer Verringerung des Gesamt-Mortalitätsrisikos um 48 % in den ersten 12 Monaten führte (HR 0,52 [95 % KI; 0,31 - 0,87], p = 0,0107, Log-Rank-Test).

Die Studie (SP3) bei Patienten in Japan verglich Pirfenidon 1800 mg/Tag (auf gewichtsnormalisierter Basis vergleichbar mit 2403 mg/Tag in den amerikanischen und europäischen Populationen von PIPF-004/006) mit Placebo (n = 110 bzw. n = 109). Die Behandlung mit Pirfenidon reduzierte signifikant die mittlere Abnahme der Vitalkapazität (VC) nach 52 Wochen (primärer Endpunkt) verglichen mit Placebo (-0,09 ± 0,02 l *vs.* -0,16 ± 0,02 l, p = 0,042).

IPF-Patienten mit fortgeschrittener Beeinträchtigung der Lungenfunktion

In gepoolten Post-hoc-Analysen der Studien PIPF-004, PIPF-006 und PIPF-016 betrug die jährliche Abnahme der FVC bei Patienten, die Pirfenidon erhielten (n = 90), im Vergleich zu Patienten, die Placebo erhielten (n = 80), in der Population mit fortgeschrittenem IPF (n = 170) mit FVC < 50 % und/oder DLco < 35 % als Ausgangswert -150,9 ml bzw. -277,6 ml.

In der Studie MA29957, einer unterstützenden 52-wöchigen multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studie der Phase IIb bei IPF-Patienten mit fortgeschrittener Beeinträchtigung der Lungenfunktion (DLco < 40 % des Sollwerts) und hohem Risiko einer pulmonalen Hypertonie vom Grad 3, wiesen 89 Patienten, die eine Pirfenidon-Monotherapie erhielten, in der Post-hoc-Analyse der gepoolten Phase-III-Studien PIPF-004, PIPF-006 und PIPF-016 einen ähnlichen Rückgang der FVC auf.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für das Referenzarzneimittel, das Pirfenidon enthält, eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei IPF gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Die Einnahme von Pirfenidon Kapseln zusammen mit Nahrung führt im Vergleich zum Nüchternzustand zu einer hohen Reduktion von C_{max} (um 50 %) und einer geringeren Wirkung auf die AUC. Nach oraler Anwendung einer Einzeldosis von 801 mg bei gesunden älteren erwachsenen Probanden (50 - 66 Jahre) im satten Zustand verlangsamte sich die Resorptionsgeschwindigkeit von Pirfenidon, während die AUC im satten Zustand etwa 80 % - 85 % der im Nüchternzustand gemessenen AUC betrug. Im Vergleich zum nüchternen Zustand reduzierte die Einnahme von Pirfenidon als Tabletten-Formulierung zusammen mit Nahrung die Pirfenidon-C_{max} um 40 %. Bei satten Probanden wurde eine geringere Inzidenz von Nebenwirkungen (Übelkeit und Schwindel) als in der nüchternen Gruppe beobachtet. Deshalb wird empfohlen, Pirfenidon zusammen mit Nahrung einzunehmen, um die Inzidenz von Übelkeit und Schwindel zu verringern.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Pirfenidon bei Menschen wurde nicht bestimmt.

Verteilung

Pirfenidon bindet an menschliche Plasmaproteine, vor allem an Serumalbumin. Die mittlere Gesamtbindungsrate lag bei den in klinischen Studien beobachteten Konzentrationen (1 µg/ml bis 100 µg/ml) bei 50 % - 58 %. Das orale mittlere apparente Verteilungsvolumen im Steady State beträgt etwa 70 l, was darauf hindeutet, dass die Verteilung von Pirfenidon in das Gewebe gering ist.

Biotransformation

Pirfenidon wird zu etwa 70 % - 80 % durch CYP1A2 metabolisiert und zu einem geringen Anteil auch durch andere CYP-Isoenzyme wie CYP2C9, 2C19, 2D6 und 2E1. *In-vitro*-Daten weisen auf eine gewisse pharmakologisch relevante Aktivität des Hauptmetaboliten (5-Carboxy-Pirfenidon) bei Konzentrationen hin, die über die maximalen Plasmakonzentrationen bei Patienten mit IPF hinausgehen. Dies könnte bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung, bei denen die Plasma-Exposition von 5-Carboxy-Pirfenidon erhöht ist, klinisch relevant werden.

Elimination

Die orale Clearance von Pirfenidon scheint schwach sättigbar zu sein. In einer Dosisfindungsstudie mit mehreren Dosen bei gesunden älteren Erwachsenen, die Dosen im Bereich von 267 mg bis 1335 mg dreimal täglich erhielten, nahm die mittlere Clearance oberhalb einer Dosis von 801 mg dreimal täglich um ca. 25 % ab. Nach einer Einzeldosisgabe von Pirfenidon an gesunde ältere Erwachsene betrug die mittlere apparente terminale Eliminationshalbwertszeit etwa 2,4 Stunden. Ca. 80 % einer oral angewendeten Dosis von Pirfenidon werden innerhalb von 24 Stunden nach der Gabe im Urin ausgeschieden. Pirfenidon wird zum größten Teil in Form des Metaboliten 5-Carboxy-Pirfenidon (> 95 % der wiedergefundenen Menge) ausgeschieden, und weniger als 1 % wird als unverändertes Pirfenidon im Urin ausgeschieden.

Besondere Patientengruppen

Leberfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Pirfenidon und des Metaboliten 5-Carboxy-Pirfenidon bei Patienten mit mittelgradiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B) wurde mit der bei Probanden mit normaler Leberfunktion verglichen. Die Ergebnisse zeigten bei Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung nach einer Einzeldosis von 801 mg Pirfenidon (3 x 267-mg-Kapsel) eine mittlere Zunahme der Pirfenidon-Exposition von 60 %. Pirfenidon sollte bei Patienten mit leichter bis mittelschwerer Leberfunktionsstörung vorsichtig angewendet werden, und die Patienten sollten engmaschig auf Anzeichen für toxische Wirkungen überwacht werden, besonders, wenn sie gleichzeitig einen bekannten CYP1A2-Inhibitor einnehmen (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4). Pirfenidon ist bei schwerer Leberfunktionsstörung und terminaler Leberinsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Pirfenidon zwischen Patienten mit leichter bis schwerer Niereninsuffizienz und Probanden mit normaler Nierenfunktion beobachtet. Der Wirkstoff wird überwiegend zu 5-Carboxy-Pirfenidon verstoffwechselt. Der Mittelwert (Standardabweichung, SD) der $AUC_{0-\infty}$ von 5-Carboxy-Pirfenidon war in den Gruppen mit mittelschwerer und schwerer Nierenfunktionsstörung mit 100 (26,3) mg•h/l bzw. 168 (67,4) mg•h/l signifikant höher (p = 0,009 bzw. p < 0,0001) als in der Gruppe mit normaler Nierenfunktion (28,7 [4,99] mg•h/l).

Siehe Tabelle 5 auf der folgenden Seite.

Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung erhöht sich die Exposition gegenüber 5-Carboxy-Pirfenidon mindestens um das 3,5-Fache. Bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung kann eine klinisch relevante pharmakodynamische Aktivität nicht ausgeschlossen werden. Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung, die mit Pirfenidon behandelt werden, ist keine Dosisanpassung erforderlich. Pirfenidon soll bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung mit Vorsicht angewendet werden. Die Anwendung von Pirfenidon ist bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance < 30 ml/min) oder dialysepflichtiger terminaler Niereninsuffizienz kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Tabelle 5

Gruppe mit Nieren-insuffizienz	Statistik	$AUC_{0-\infty}$ (mg•h/l)	
		Pirfenidon	5-Carboxy-Pirfenidon
Normal n = 6	Mittelwert (SD)	42,6 (17,9)	28,7 (4,99)
	Median (25. – 75.)	42,0 (33,1 – 55,6)	30,8 (24,1 – 32,1)
Leicht	Mittelwert (SD)	59,1 (21,5)	49,3[a] (14,6)
n = 6	Median (25. – 75.)	51,6 (43,7 – 80,3)	43,0 (38,8 – 56,8)
Mittelschwer	Mittelwert (SD)	63,5 (19,5)	100[b] (26,3)
n = 6	Median (25. – 75.)	66,7 (47,7 – 76,7)	96,3 (75,2 – 123)
Schwer	Mittelwert (SD)	46,7 (10,9)	168[c] (67,4)
n = 6	Median (25. – 75.)	49,4 (40,7 – 55,8)	150 (123 – 248)

$AUC_{0-\infty}$ = Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (Area under the concentration-time curve) vom Zeitpunkt null bis unendlich.

[a] p-Wert *versus* Normal = 1,00 (paarweiser Bonferroni-Vergleich)

[b] p-Wert *versus* Normal = 0,009 (paarweiser Bonferroni-Vergleich)

[c] p-Wert *versus* Normal < 0,0001 (paarweiser Bonferroni-Vergleich)

Populationspharmakokinetische Analysen von 4 Studien bei gesunden Probanden oder Patienten mit Niereninsuffizienz und einer Studie bei Patienten mit IPF zeigten keine klinisch relevante Wirkung des Alters, des Geschlechts oder der Körpergröße auf die Pharmakokinetik von Pirfenidon.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Basierend auf den konventionellen Studien zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potenzial lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

In Toxizitätsstudien mit wiederholter Gabe wurde bei Mäusen, Ratten und Hunden ein erhöhtes Lebergewicht beobachtet, das häufig mit einer zentrilobulären Hypertrophie der Leber einherging.

Diese Veränderungen waren nach Absetzen der Behandlung reversibel. In Karzinogenitätsstudien an Ratten und Mäusen wurde eine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beobachtet. Diese Leberbefunde sind vereinbar mit einer Induktion mikrosomaler Leberenzyme, einer Wirkung, die bei Patienten unter Behandlung mit Pirfenidon nicht beobachtet wurde. Diese Befunde werden als nicht relevant für Menschen eingestuft.

Eine statistisch signifikante Zunahme von Uterustumoren wurde bei weiblichen Ratten beobachtet, denen 1500 mg/kg/Tag, das 37Fache der Humandosis von 2403 mg/Tag, verabreicht wurde. Die Ergebnisse mechanistischer Studien zeigen, dass das Auftreten von Uterustumoren wahrscheinlich mit einem chronischen dopaminvermittelten Ungleichgewicht von Geschlechtshormonen zusammenhängt, bei dem ein speziesspezifischer endokriner Mechanismus, der Menschen fehlt, eine Rolle spielt.

Reproduktionstoxikologische Studien ergaben keine unerwünschten Wirkungen auf die männliche und weibliche Fertilität oder die postnatale Entwicklung der Nachkommen bei Ratten, und es gab keine Hinweise auf eine Teratogenität bei Ratten (1000 mg/kg/Tag) oder Kaninchen (300 mg/kg/Tag). Beim Tier sind Pirfenidon und/oder seine Metaboliten plazentagängig und können im Fruchtwasser akkumulieren. Bei hohen Dosen (≥ 450 mg/kg/Tag) zeigten Ratten einen verlängerten Östruszyklus und eine hohe Inzidenz unregelmäßiger Zyklen. Nach hohen Dosen (≥ 1000 mg/kg/Tag) kam es bei Ratten zu verlängerter Tragzeit und verminderter Lebensfähigkeit der Föten. Studien bei laktierenden Ratten zeigen, dass Pirfenidon und/oder seine Metaboliten in die Milch übergehen und dort akkumulieren können.

Pirfenidon zeigte in einer Reihe von Standardtests keine Anzeichen für eine mutagene oder genotoxische Aktivität und war bei Prüfung unter UV-Exposition nicht mutagen. In einem Photoklastogenitätstest an Lungenzellen chinesischer Hamster war Pirfenidon bei Prüfung unter UV-Exposition positiv.

Bei Meerschweinchen wurden nach oraler Verabreichung von Pirfenidon unter Exposition gegenüber UVA/UVB-Licht Phototoxizität und -irritation festgestellt. Der Schweregrad der phototoxischen Läsionen wurde durch Auftragen eines Sonnenschutzmittels auf ein Minimum reduziert.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat

Copovidon

Croscarmellose-Natrium

Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)

Titandioxid (E171)

Macrogol 4000

Talkum

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172) *(Pirfenidon Accord 267 mg Filmtabletten)*

Eisen(III)-oxid (E 172) *(Pirfenidon Accord 801 mg Filmtabletten)*

Eisen(II, III)-oxid (E172) *(Pirfenidon Accord 801 mg Filmtabletten)*

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PE/PCTFE//Al-Blisterpackungen und PVC/PE/PCTFE//Al-Einzeldosis-Blisterpackungen

267 mg Filmtabletten

Packungsgrößen: 21, 42, 84, 168 Filmtabletten oder

Einzeldosis-Blisterpackungen mit 21x1, 42x1, 84x1, 168x1 Filmtabletten.

Blister mit je 7 Filmtabletten oder Einzeldosis-Blisterpackung mit 7 Filmtabletten, wie folgt:

21 Filmtabletten (3 Blister oder 3 Einzeldosis-Blisterpackungen)

42 Filmtabletten (6 Blister oder 6 Einzeldosis-Blisterpackungen)

84 Filmtabletten (12 Blister oder 12 Einzeldosis-Blisterpackungen)

168 Filmtabletten (24 Blister oder 24 Einzeldosis-Blisterpackungen)

2-Wochen-Packungen zur Einleitung der Behandlung:

Jede Mehrfachpackung enthält insgesamt 63 Filmtabletten.

(1 Packung mit 3 Blistern mit je 7 und 1 Packung mit 6 Blistern mit je 7 Filmtabletten oder

1 Packung mit 3 Einzeldosis-Blisterpackungen mit je 7 Filmtabletten und 1 Packung mit 6 Einzeldosis-Blisterpackungen mit je 7 Filmtabletten)

Packungen zur Erhaltungstherapie:

Jede Mehrfachpackung enthält insgesamt 252 Filmtabletten.

(3 Packungen mit jeweils 12 Blistern mit je 7 Filmtabletten oder

3 Packungen mit 12 Einzeldosis-Blisterpackungen mit je 7 Filmtabletten)

801 mg Filmtabletten

Packungsgrößen: 84 Filmtabletten oder

Einzeldosis-Blisterpackungen mit 84x1 Filmtabletten

Blister mit 7 Tabletten oder Einzeldosis-Blisterpackung mit 7 Tabletten, wie folgt:

84 Tabletten (12 Blister oder 12 Einzeldosis-Blisterpackungen)

Packungen zur Erhaltungstherapie:

Jede Mehrfachpackung enthält insgesamt 252 Filmtabletten.

(3 Packungen mit jeweils 12 Blistern mit je 7 Filmtabletten oder

3 Packungen mit 12 Einzeldosis-Blisterpackungen mit je 7 Filmtabletten)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Accord Healthcare B.V.
Winthontlaan 200
3526 KV Utrecht
Niederlande

8. ZULASSUNGSNUMMERN

7005324.00.00
7005325.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

16. Oktober 2022

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2025

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig