

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Esbriet 267 mg Filmtabletten
Esbriet 534 mg Filmtabletten
Esbriet 801 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 267 mg Pirfenidon.
Jede Filmtablette enthält 534 mg Pirfenidon.
Jede Filmtablette enthält 801 mg Pirfenidon.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).

Esbriet 267 mg Filmtabletten sind gelbe, ovale, ca. 1,3 cm x 0,6 cm große, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „PFD“.
Esbriet 534 mg Filmtabletten sind orange, ovale, ca. 1,6 cm x 0,8 cm große, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „PFD“.
Esbriet 801 mg Filmtabletten sind braune, ovale, ca. 2 cm x 0,9 cm große, bikonvexe Filmtabletten mit der Prägung „PFD“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Esbriet 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 2 403 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 (1 602 mg/Tag)
- Ab Tag 15: eine Dosis von 801 mg, dreimal täglich (2 403 mg/Tag)

Die empfohlene tägliche Erhaltungsdosis von Esbriet beträgt 801 mg dreimal täglich zusammen mit Nahrung, entsprechend einer Gesamtdosis von 2 403 mg/Tag.

Dosen über 2 403 mg/Tag werden für keinen Patienten empfohlen (siehe Abschnitt 4.9).

Patienten, die die Behandlung mit Esbriet 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 Esbriet 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 Esbriet 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 Esbriet Vorsicht geboten. Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung oder terminaler Leberinsuffizienz dürfen nicht mit Esbriet behandelt werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Esbriet soll bei Patienten mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance 30 - 50 ml/min) mit Vorsicht angewendet werden. Die Therapie mit Esbriet 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 Esbriet bei Kindern und Jugendlichen.

Art der Anwendung

Esbriet 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 Esbriet behandelten Patienten wurden häufig erhöhte Transaminasen berichtet. Vor Beginn der Behandlung mit Esbriet 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 Esbriet 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 Esbriet reduziert oder die Therapie unterbrochen werden. Sobald die Ergebnisse der Leberfunktionstests wieder im Normalbereich sind, kann Esbriet 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 Esbriet dauerhaft abgesetzt und kein erneuter Therapieversuch mit Esbriet bei dem Patienten durchgeführt werden.

Bei einem Anstieg der Transaminasen auf ≥ 5 x ULN sollte Esbriet dauerhaft abgesetzt und kein erneuter Therapieversuch mit Esbriet 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 Esbriet 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). Esbriet wurde bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht untersucht. Esbriet darf bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Photosensibilisierungsreaktion und Hautausschlag

Während der Behandlung mit Esbriet 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 Photosensibilisierungsreaktion oder Hautausschläge auftreten. Schwere Photosensibilisierungsreaktionen treten nur gelegentlich auf. Bei leichten bis schweren Photosensibilisierungsreaktionen 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 Esbriet berichtet. Wenn Anzeichen und Symptome auftreten, die auf diese Reaktionen hindeuten, ist die Behandlung mit Esbriet umgehend abzubrechen. Wenn der Patient unter Anwendung von Esbriet ein SJS, eine TEN oder DRESS entwickelt hat, darf die Behandlung mit Esbriet nicht wieder aufgenommen werden und sollte dauerhaft abgesetzt werden.

Angioödem/Anaphylaxie

Fälle von Angioödem (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 Esbriet nach der Marktzulassung erfasst. Des Weiteren gab es Berichte über anaphylaktische Reaktionen. Deshalb sollten Patienten, die nach der Einnahme von Esbriet 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. Esbriet darf bei Patienten mit einer Vorgeschichte von Angioödem oder von Überempfindlichkeit, die durch die Einnahme von Esbriet ausgelöst wurden, nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Schwindel

Bei Patienten unter Esbriet 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 Esbriet angezeigt sein.

Ermüdung (Fatigue)

Bei Patienten unter Esbriet 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 Esbriet 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 Esbriet 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.

Natrium

Esbriet enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) 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 Esbriet 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.

Esbriet 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 Esbriet abgesetzt und während der Therapie mit Esbriet 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 Esbriet 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 Esbriet auftreten, sorgfältig überwacht werden. Wenn nötig, sollte Esbriet abgesetzt werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Die gemeinsame Anwendung von Esbriet 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). Esbriet sollte mit Vorsicht angewendet werden, wenn Ciprofloxacin in einer Dosierung von 250 mg oder 500 mg einmal oder zweimal täglich angewendet wird.

Esbriet 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 Esbriet 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 Esbriet bei Schwangeren vor.

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

Nach hohen Dosen ($\geq 1\ 000$ mg/kg/Tag) kam es bei Ratten zu verlängerter Tragzeit und verminderter Lebensfähigkeit der Föten. Als Vorsichtsmaßnahme soll eine Anwendung von Esbriet 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 Esbriet zu unterbrechen ist. Dabei sind sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie mit Esbriet 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

Esbriet 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 Esbriet in einer Dosis von 2 403 mg/Tag vergli-

chen 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 Esbriet wurde in klinischen Studien mit 1 650 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 Esbriet in der empfohlenen Dosierung von 2 403 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 ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)] werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

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

Tabelle 1: Nebenwirkungen nach Systemorganklassen und MedDRA-Häufigkeit	
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	Photosensibilisierungsreaktion, 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 Knochenkrankungen	
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 Esbriet 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 über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen nur begrenzte klinische Erfahrungen mit Überdosierungen vor. Gesunden erwachsenen Probanden wurden im Verlauf einer 12-tägigen Dosisesskalationszeit mehrfache Dosen von Pirfenidon bis zu einer Gesamtdosis von 4.806 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-1 β). 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 Esbriet 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 Esbriet 2 403 mg/Tag mit Placebo verglichen. Die Studien waren nahezu identisch im Design, abgesehen von wenigen Merkmalen, wie etwa einer intermediären Dosisgruppe (1 197 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 Esbriet-Gruppe und 72,0 % in der Placebo-Gruppe (Bereich: 50 - 123 % bzw. 48 - 138 %) und der mediane Ausgangswert der Kohlenstoffmonoxid-Diffusionskapazität (DL_{CO}) in Prozent des Sollwertes 45,1 % in der Esbriet-Gruppe und 45,6 % in der Placebo-Gruppe (Bereich: 25 - 81 % bzw. 21 - 94 %). In der Studie PIPF-004 hatten 2,4 % in der Esbriet-Gruppe und 2,1 % in der Placebo-Gruppe eine FVC in Prozent des Sollwertes von unter 50 % und/oder eine DL_{CO} in Prozent des Sollwertes von unter 35 % als Ausgangswert. In der Studie PIPF-006 hatten 1,0 % in der Esbriet-Gruppe und 1,4 % in der Placebo-Gruppe eine FVC in Prozent des Sollwertes von unter 50 % und/oder eine DL_{CO} 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 Esbriet (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 Esbriet 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 Esbriet und bei 35 % unter Placebo beobachtet (Tabelle 2).

Tabelle 2: Kategorische Bewertung der Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen in der Studie PIPF-004		
	Pirfenidon 2 403 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 %)

Obwohl nach 72 Wochen kein Unterschied zwischen den Patienten unter Esbriet 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 Esbriet 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 Esbriet (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 Esbriet 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 Esbriet und bei 27 % unter Placebo eine Abnahme der FVC von ≥ 10 % beobachtet (Tabelle 3).

Tabelle 3: Kategorische Bewertung der Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 72 Wochen in der Studie PIPF-006		
	Pirfenidon 2 403 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 %)

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 Esbriet 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 Esbriet 2 403 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 Esbriet 2 403 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 Esbriet ($n = 278$) 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 Esbriet 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 Esbriet und bei 32 % unter Placebo beobachtet (Tabelle 4).

Tabelle 4: Kategorische Bewertung der Veränderung der FVC in Prozent des Sollwertes nach 52 Wochen in der Studie PIPF-016		
	Pirfenidon 2 403 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 Esbriet, verglichen mit Placebo ($p = 0,036$, Rang-ANCOVA); 26 % der mit Esbriet 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 Esbriet 2 403 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 1 800 mg/Tag (auf gewichtsnormalisierter Basis vergleichbar mit 2 403 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 ($-0,09 \pm 0,02$ l vs. $-0,16 \pm 0,02$ 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 Esbriet 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 DL_{CO} < 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 (DL_{CO} < 40 % des Sollwertes) und hohem Risiko einer pulmonalen Hypertonie vom Grad 3, wiesen 89 Patienten, die eine Esbriet 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 Esbriet 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 Esbriet 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 sattten Zustand verlangsamte sich die Resorptionsgeschwindigkeit von Pir-

fenidon, während die AUC im sattten Zustand etwa 80 % - 85 % der im Nüchternzustand gemessenen AUC betrug. Im nüchternen Zustand wurde bei Vergleich einer 801-mg-Tablette mit drei 267-mg-Kapseln Bioäquivalenz gezeigt. Nach Nahrungsaufnahme erfüllte die 801-mg-Tablette verglichen mit den Kapseln die Bioäquivalenzkriterien hinsichtlich der AUC-Werte, während die 90%-Konfidenzintervalle für C_{max} (108,26 % - 125,60 %) die obere Grenze des Standard-Bioäquivalenz-Bereichs leicht überschritten (90 % KI: 80,00 % - 125,00 %). Die Wirkung von Nahrung auf die orale Pirfenidon-AUC war zwischen den Tabletten- und Kapsel-Formulierungen konsistent. Im Vergleich zum nüchternen Zustand reduzierte die Einnahme jeder Formulierung zusammen mit Nahrung die Pirfenidon- C_{max} , wobei Esbriet Tabletten die C_{max} geringfügig weniger (um 40 %) reduzierten als Esbriet Kapseln (um 50 %). Bei sattten Probanden wurde eine geringere Inzidenz von Nebenwirkungen (Übelkeit und Schwindel) als in der nüchternen Gruppe beobachtet. Deshalb wird empfohlen, Esbriet 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 1 335 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). Esbriet 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).

Gruppe mit Niereninsuffizienz	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 n = 6	Mittelwert (SD)	59,1 (21,5)	49,3 ^a (14,6)
	Median (25. – 75.)	51,6 (43,7 – 80,3)	43,0 (38,8 – 56,8)
Mittelschwer n = 6	Mittelwert (SD)	63,5 (19,5)	100 ^b (26,3)
	Median (25. – 75.)	66,7 (47,7 – 76,7)	96,3 (75,2 – 123)
Schwer n = 6	Mittelwert (SD)	46,7 (10,9)	168 ^c (67,4)
	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)

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).

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 Esbriet nicht beobachtet wurde. Diese Befunde werden als nicht relevant für Menschen eingestuft.

Eine statistisch signifikante Zunahme von Uterustumoren wurde bei weiblichen Ratten beobachtet, denen 1 500 mg/kg/Tag, das 37-Fache der Humandosis von 2 403 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 (1 000 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 ($\geq 1 000$ 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:

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Povidon K30
Hochdisperses Siliciumdioxid
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum

267 mg Tablette

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

534 mg Tablette

Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E172)

Eisen(III)-oxid (E172)

801 mg Tablette

Eisen(III)-oxid (E172)

Eisen(II,III)-oxid (E172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit*267 mg Filmtabletten und 801 mg Filmtabletten*

3 Jahre für Blisterpackungen.

4 Jahre für Flaschen.

534 mg Filmtabletten

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

HDPE (Polyethylen hoher Dichte)-Flasche mit kindergesichertem Originalitäts-Schraubverschluss.

Packungsgrößen*267 mg Filmtabletten*

1 Flasche mit 90 Filmtabletten

2 Flaschen mit jeweils 90 Filmtabletten (insgesamt 180 Filmtabletten)

534 mg Filmtabletten

1 Flasche mit 21 Filmtabletten

1 Flasche mit 90 Filmtabletten

801 mg Filmtabletten

1 Flasche mit 90 Filmtabletten

Packungsgrößen PVC/Aclar (PCTFE)-Aluminium-Blister

267 mg Filmtabletten

1 Blister mit 21 Filmtabletten (insgesamt 21)

2 Blister mit jeweils 21 Filmtabletten (insgesamt 42)

4 Blister mit jeweils 21 Filmtabletten (insgesamt 84)

8 Blister mit jeweils 21 Filmtabletten (insgesamt 168)

2-Wochen-Starterpackung: Bündelpackung mit 63 (1 Packung mit 1 Blister mit 21 und 1 Packung mit 2 Blistern mit 21) Filmtabletten

Erhaltungspackung: Bündelpackung mit 252 (3 Packungen mit jeweils 4 Blistern mit 21) Filmtabletten

801 mg Filmtabletten

4 Blister mit jeweils 21 Filmtabletten (insgesamt 84)

Erhaltungspackung: Bündelpackung mit 252 (3 Packungen mit jeweils 4 Blistern mit 21) 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

H.A.C. Pharma

Péricentre 2

43 Avenue de la Côte de Nacre

14000 Caen

Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/11/667/007

EU/1/11/667/008

EU/1/11/667/009

EU/1/11/667/010

EU/1/11/667/011
EU/1/11/667/012
EU/1/11/667/013
EU/1/11/667/014
EU/1/11/667/015
EU/1/11/667/016
EU/1/11/667/017
EU/1/11/667/018
EU/1/11/667/019

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Februar 2011

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 08. September 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <https://www.ema.europa.eu> verfügbar.