

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(11) **035566**

(13) **B1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОМУ ПАТЕНТУ

(45) Дата публикации и выдачи патента
2020.07.08

(21) Номер заявки
201200559

(22) Дата подачи заявки
2010.12.03

(51) Int. Cl. *A61K 31/4418* (2006.01)
A61K 31/4412 (2006.01)
A61K 31/44 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01)

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ ПАЦИЕНТА, ПРИНИМАЮЩЕГО ФЛУВОКСАМИН И
НУЖДАЮЩЕГОСЯ В ЛЕЧЕНИИ ПИРФЕНИДОНОМ**

(31) 61/266,815; 12/684,879; 10250379.4;
61/310,679; 2,710,358

(32) 2009.12.04; 2010.01.08; 2010.03.03;
2010.03.04; 2010.08.17

(33) US; US; EP; US; CA

(43) 2012.10.30

(86) PCT/US2010/058943

(87) WO 2011/069094 2011.06.09

(71)(73) Заявитель и патентовладелец:
ИНТЕРМЬЮН, ИНК. (US)

(72) Изобретатель:
**Брэдфорд Уильямсон Зиглер,
Шварцберг Хавьер (US)**

(74) Представитель:
Медведев В.Н. (RU)

(56) US-A-5310562
EP-B1-1138329
US-B2-7605173
US-A1-20080287508
US-B1-7566729

SCRIABINE, A. et al.: "New Developments
in the Therapy of Pulmonary Fibrosis", Advances in
Pharmacology. 2009, vol. 57, pages 419-464, pages
440-445

ANTONIU, S.A. "Pirfenidone for the
Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis", Expert
Opinion on Investigational Drugs. 2006, vol. 15, pages
823-828, page 825
US-B1-7816383

(57) Изобретение относится к способу введения пирфенидона пациенту, нуждающемуся в этом, включающему прекращение сопутствующего применения или одновременного введения флувоксамина, чтобы избежать нежелательного лекарственного взаимодействия с флувоксамином у пациента, получающего пирфенидон, где пирфенидон вводят пациенту в общей суточной дозе, равной приблизительно 1800 мг, или приблизительно 2400 мг, или приблизительно 2403 мг. Пирфенидон вводят пациенту три раза в день с приемом пищи. Способ введения пирфенидона пациенту включает снижение дозы пирфенидона у пациентов, получающих флувоксамина, до общей суточной дозы, равной 801 мг/день. В указанном способе флувоксамина отменяют в течение 1 месяца до начала терапии пирфенидоном. Флувоксамина можно отменять в течение 2 недель до начала терапии пирфенидоном. Способ относится к лечению идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) и миокардиального фиброза, мышечно-скелетного фиброза, фиброза поджелудочной железы, фиброза печени, фиброза почек, фиброзного сосудистого заболевания или склеродермии.

035566 B1

035566 B1

Область техники

Изобретение относится к усовершенствованным способам назначения терапии пирфенидоном, включающим предупреждение неблагоприятных лекарственных взаимодействий с флувоксамином, сильным ингибитором CYP1A2.

Уровень техники

Пирфенидон представляет собой небольшую молекулу с молекулярной массой 185,23 Да с химическим названием 5-метил-1-фенил-2-(1H)-пиридон. Пирфенидон обладает антифибротическими свойствами и был исследован на предмет терапевтических преимуществ для пациентов, страдающих от различных фиброзных состояний. Он одобрен в Японии для лечения идиопатического легочного фиброза (ИЛФ) под торговой маркой Pirespa®.

Пирфенидон продемонстрировал, что он метаболизируется различными изоформами белка цитохром P450 (CYP) [см. Отчет обсуждения результатов Отдела оценки и лицензирования Бюро безопасности пищевых и фармацевтических продуктов Министерства здравоохранения, труда и социального обеспечения от 16 сентября 2008 г.]. В частности, несколько изоформ цитохрома P450 (CYP), таких как (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 и 2E1), принимали участие в самых ранних стадиях окислительного метаболизма пирфенидона.

Флувоксамин принадлежит к классу лекарственных средств, известных как селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). СИОЗС представляют собой группу антидепрессантов со схожими фармакологическими видами действия, но с различной химической структурой. Флувоксамин был одобрен для лечения социального тревожного расстройства (социальной фобии), обсессивно-компульсивного расстройства (ОКР) и был предписан для лечения большой депрессии и других тревожных расстройств, таких как паническое расстройство и посттравматическое стрессовое расстройство [McClellan et al., (Drugs October 2000). "Fluvoxamine An Updated Review of its Use in the Management of Adults with Anxiety Disorders". Adis Drug Evaluation 60 (4): 925-954]. В дополнение к флувоксамину другими клинически доступными СИОЗС являются циталопрам, флуоксетин, пароксетин и сертралин. Элиминация этих липофильных соединений происходит преимущественно через окисление, которое катализируется ферментами CYP в печени. СИОЗС обладают потенциалом ингибирования CYP ферментов [Brosen, The pharmacogenetics of the selective serotonin reuptake inhibitors. Clin Invest 71(12): 1002-1009, 1993]. Jeppesen et al. сообщили, что флувоксамин является мощным ингибитором CYP1A2 у человека in vivo [Jeppesen et al., Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. Eur J Clin Pharmacol 51: 73-78, 1996]. Также было продемонстрировано, что флувоксамин является очень мощным ингибитором CYP1A2 in vitro [Brosen et al., Fluvoxamine is a potent inhibitor of cytochrome P4501A2. Biochem Pharmacol 45:1211-1214, 1993; Rasmussen et al., Selective serotonin reuptake inhibitors and theophylline metabolism in human liver microsomes: potent inhibition by fluvoxamine. Br J Clin Pharmacol 39:151-159, 1995].

Сущность изобретения

Изобретение, описанное в настоящем документе, основано на открытии неблагоприятного лекарственного взаимодействия между пирфенидоном и флувоксамином.

Изобретение в целом относится к способу введения пирфенидона пациенту, нуждающемуся в терапии пирфенидоном, включающему прекращение сопутствующего применения или одновременного введения флувоксамина, чтобы избежать нежелательного лекарственного взаимодействия с флувоксамином у пациента, получающего пирфенидон, где пирфенидон вводят пациенту в общей суточной дозе, равной приблизительно 1800 мг, или приблизительно 2400 мг, или приблизительно 2403 мг.

В одном из аспектов изобретения способ введения пирфенидона пациенту, нуждающемуся в этом, включает снижение дозы пирфенидона у пациентов, получающих флувоксамин, до общей суточной дозы, равной 801 мг/день.

В другом аспекте изобретение обеспечивает способ введения пирфенидона пациенту, нуждающемуся в лечении пирфенидоном (например, пациенту с ИЛФ), включающий введение пациенту терапевтически эффективного количества пирфенидона, и избегания введения флувоксамина, несмотря на то, что пациент нуждается в терапии флувоксамином.

В другом аспекте изобретение предоставляет способ назначения терапии пирфенидоном пациенту, нуждающемуся в лечении пирфенидоном, включающий прекращение введения флувоксамина для того, чтобы избежать неблагоприятного взаимодействия лекарственных средств, и введение терапевтически эффективного количества пирфенидона. В одном воплощении флувоксамин отменяют за 1 месяца до начала терапии пирфенидоном.

В одном из воплощений способа флувоксамин отменяют в течение 2 недель до начала терапии пирфенидоном.

В другом воплощении изобретения пациент имеет идиопатический легочный фиброз (ИЛФ).

В еще одном воплощении способа пациент нуждается в антифибротическом веществе.

В одном из воплощений изобретения пациент страдает от фиброза легких, миокардиального фиброза, мышечно-скелетного фиброза, фиброза поджелудочной железы, фиброза печени, фиброза почек, фиброзного сосудистого заболевания или склеродермии.

В еще одном воплощении способа пирфенидон вводят пациенту три раза в день с приемом пищи.

Краткое описание чертежа

Чертеж изображает симметричную точечную диаграмму оценок значений $AUC_{0-\infty}$ ко дню исследования: кружки обозначают курильщиков, треугольники обозначают некурящих.

Подробное описание изобретения

Пирфенидон является антифибротическим веществом, активным при пероральном введении. Результаты экспериментов *in vitro* продемонстрировали, что пирфенидон главным образом метаболизируется посредством CYP1A2 (около 48%) с содействием также многих других CYP (каждый <13%) (например, 1A1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5, 4A11 и 4F2). Пероральное введение пирфенидона в результате приводит к образованию четырех метаболитов: 5-гидроксиметилпирфенидона, 5-карбоксипирфенидона, 4'-гидроксипирфенидона и 5-O-ацил-глюкуронид метаболита 5-карбоксипирфенидона. У людей только пирфенидон и 5-карбоксипирфенидон присутствуют в плазме в значительных количествах, и никакой из других метаболитов не встречается в достаточных количествах для проведения ФК (фармакокинетического) анализа. Не существует уникальных человеческих метаболитов.

Флувоксамин является мощным ингибитором CYP1A2 и CYP2C19 и умеренным ингибитором CYP2C9, CYP2D6 и CYP3A4 [Hemeryck et al., Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Cytochrome P-450 Mediated Drug-Drug Interactions: An Update. *Current Drug Metabolism* 3(1): 13-37, 2002].

Изобретение, описанное в настоящем документе, основано на открытии неблагоприятного лекарственного взаимодействия между пирфенидоном и флувоксамином. Неблагоприятные лекарственные взаимодействия представляют собой 3-5% от предотвратимых в больнице неблагоприятных реакций на лекарства и вносят большой вклад в количество посещений кабинетов неотложной помощи и случаев госпитализации [Leare L.L. et al., *JAMA* 1995;274(1):35-43; Raschetti R. et al. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;54(12):959-963].

Данные, представленные в данном документе, показывают, что одновременное назначение пирфенидона с флувоксамином приводит в среднем к 6-кратному увеличению экспозиции пирфенидона (AUC или площадь под кривой). Это также приводит в среднем к 2-кратному увеличению показателя C_{max} , состояния максимальной концентрации в плазме крови. В зависимости от обстоятельств проект руководства FDA (Управление по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов) говорит о том, что межлекарственное взаимодействие имеет место, когда сравнения показывают двукратное или большее увеличение системной экспозиции лекарственного средства, когда оно введено в комбинации со вторым лекарственным средством, по сравнению с его введением в одиночку. FDA Preliminary Concept Paper, "Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling", October 1, 2004.

Определения.

Термин "терапевтически эффективное количество", как он применен в данном документе, относится к количеству соединения, достаточному для лечения, улучшения или предотвращения установленного заболевания или состояния или достаточному, чтобы продемонстрировать подающееся обнаружению терапевтическое, профилактическое или ингибирующее действие. Эффект может быть обнаружен посредством, например, улучшения клинического состояния или уменьшения симптомов. Точное эффективное количество для субъекта будет зависеть от массы тела субъекта, размера и состояния здоровья, характера и степени тяжести состояния, а также лекарственного средства или комбинации лекарственных средств, выбранных для введения. В тех случаях, когда лекарственное средство одобрено Управлением по контролю за качеством пищевых продуктов и лекарственных препаратов США (FDA), термин "терапевтически эффективное количество" относится к дозировке, утвержденной FDA или его аналогичным зарубежным ведомством для лечения выявленного заболевания или состояния.

Как используется в настоящем документе, пациент, который "нуждается в терапии пирфенидоном", является пациентом, который получит преимущества от введения пирфенидона. Указанный пациент может страдать от фиброза легких, миокардиального фиброза, мышечно-скелетного фиброза, фиброза поджелудочной железы, фиброза печени, фиброза почек, фиброзного сосудистого заболевания или склеродермии.

Избегание или прекращение введения лекарственного средства для того, чтобы избежать неблагоприятных лекарственных взаимодействий с пирфенидоном.

Как используется в данном документе, термин "избегать" и его формы предполагают использование в качестве альтернатив терминов "воздерживаться", "переставать", "сдерживаться" и "удержаться от", а также их форм. В некоторых случаях альтернативные термины будут эквивалентными. Например, "избегание" означает "отказ от" (Merriam-Webster Online Dictionary, 11th ed., 24 November 2009). Как используется в данном документе, термин "прекращение" и его формы предполагают использование в качестве альтернатив терминов прекратить, остановить, приостановить и освободиться от. В способах, описанных в данном документе, шаги избегания и/или прекращения могут быть выполнены в ожидании терапии пирфенидоном. Например, предстоящее или неминуемое введение пирфенидона может быть непосредственной причиной шагов избегания и/или прекращения. В качестве другого примера одновременное веде-

ние пирфенидона может быть непосредственной причиной шагов прекращения и/или дальнейшего избегания.

Совершенствование введения пирфенидона путем консультирования или предупреждения пациента.

Введение терапевтически эффективного количества пирфенидона пациенту, нуждающемуся в проведении терапии пирфенидоном, может быть усовершенствовано. В некоторых воплощениях пациента информируют, что одновременное введение пирфенидона с лекарственными средствами, которые являются умеренно сильными ингибиторами как фермента CYP1A2, так и другого фермента CYP, выбранного из группы, состоящей из CYP2C9, CYP2C19 и/или CYP3A4, может изменить терапевтический эффект или профиль побочных реакций пирфенидона. В некоторых воплощениях пациента информируют, что одновременное введение пирфенидона с флувоксамином может изменить терапевтический эффект или профиль побочных реакций пирфенидона. В некоторых воплощениях пациента информируют, что одновременное введение пирфенидона с лекарственными средствами, которые являются умеренно сильными ингибиторами как фермента CYP1A2, так и другого фермента CYP, выбранного из группы, состоящей из CYP1A1, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C18, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1, CYP2J2, CYP3A4, CYP3A5, CYP4A11 и/или CYP4F2, может изменить терапевтический эффект или профиль побочных реакций пирфенидона. В некоторых воплощениях пациента информируют, что одновременное введение пирфенидона с лекарственным средством, которое является сильным ингибитором CYP1A2, может изменить терапевтический эффект или профиль побочных реакций пирфенидона. В некоторых воплощениях пациента информируют, что одновременное введение пирфенидона с лекарственным средством, которое является субстратом CYP1A2, может изменить терапевтический эффект или профиль побочных реакций пирфенидона.

Настоящее изобретение будет более понятным со ссылкой на следующие примеры, которые детализируют примерные воплощения изобретения. Они не должны, однако, быть истолкованы как ограничивающие объем изобретения. Все цитаты по всему тексту раскрытия являются включенными в настоящий документ в качестве ссылки.

Пример.

Было проведено открытое исследование фазы 1, чтобы определить влияние флувоксамина на фармакокинетику и безопасность пирфенидона у здоровых субъектов.

Дизайн исследования.

Исследование представляло собой открытое исследование фазы 1 в параллельных группах здоровых субъектов. 54 субъекта были включены в две группы, состоящие из 27 субъектов, которые являлись курильщиками (группа 1), и 27 субъектов, которые не являлись курильщиками (группа 2). Курение стимулирует активность CYP1A2. Каждая группа (курильщики и некурильщики) включала как минимум девять женщин и девять мужчин, и были предприняты усилия зарегистрировать равное число представителей каждого пола в каждой группе. Каждый участник получал единственную дозу пирфенидона 801 мг в дни 1 и 11. Введение дозы флувоксамина было начато на 2-й день, и титрование до окончательной дозы осуществлялось в соответствии со следующей схемой:

дни 2-4: флувоксамин 50 мг перед сном;

дни 5-7: флувоксамин 50 мг два раза в сутки (утром и перед сном);

дни 8-11: флувоксамин 50 мг утром и 100 мг перед сном.

Все фармакокинетические (ФК) анализы были проведены с применением способов ФК-популяции с применением параметрических ожиданий максимизации Монте-Карло, как это реализовано в открытом программном обеспечении S ADAPT 1.5.6 (Bauer et al., AAPS Journal 9(1):E60-83, 2007). Структурная модель для анализа была получена из предварительного анализа ФК популяции. Эта модель ФК-популяции подходит для данных "концентрация в плазме-время", полученных отдельно в дни 1 и 11 для пирфенидона и 5-карбокспирфенидона. После того, как была определена окончательная модель ФК-популяции, оценки значений $AUC_{0-\infty}$ были получены путем моделирования плазменных профилей ФК, и было проведено сравнение статистически значимых различий между днями (для тестирования влияния одновременного введения флувоксамина), а также между группами (для тестирования влияния статуса курения).

В качестве первичной конечной точки исследования для определения значимости были протестированы различия в оценках значений $AUC_{0-\infty}$ для пирфенидона и 5-карбокспирфенидона между днями 1 и 11 и между курильщиками и некурящими. Анализ влияния флувоксамина (например, день 1 по сравнению с днем 11-м) был проведен с применением FDA критериев биоэквивалентности для парных данных (FDA, 2003). Соотношение значений $AUC_{0-\infty}$ в день 11 к значениям в день 1 было применено для проверки взаимодействия между статусом курения и одновременным введением флувоксамина. Если другие характеристики субъекта (например, размер тела и возраст) также были связаны с соотношением значений $AUC_{0-\infty}$ в день 11 к значениям в день 1, то значимость этих ковариантов также тестировали. Значимость различий оценки $AUC_{0-\infty}$ для пирфенидона и 5-карбокспирфенидона в день 1 у курящих и некурящих была протестирована с помощью многомерной линейной регрессии для того, чтобы учесть влия-

ние других значительных ковариант.

Результаты фармакокинетики.

51 из 54 субъектов, включенных в исследование, были включены в ФК-анализы. Три субъекта были удалены из ФК-анализа, поскольку они не отвечали требованиям, указанным в протоколе для адекватного соблюдения схемы дозирования флувоксамина. Два субъекта прекратили участие в исследовании на начальной стадии из-за побочных явлений, а один субъект получил только 73% от требуемой протоколом дозы флувоксамина. Все 51 субъект имели полный набор ФК-образцов, доступных для анализа. Каждый испытуемый имел два профиля на каждый день: один для пирфенидона и один для 5-карбоксихлорфенидона. В общей сложности существовало 1224 образца (12 для субъекта в день), каждый образец исследовали на пирфенидон и 5-карбоксихлорфенидон, в общей сложности на 2448 концентраций.

Надежное соответствие данных было получено с помощью структурной модели ФК-популяции. В общем соответствие данных было отличным: 98% индивидуальных профилей имели значения r^2 выше 0,9, и не было никаких систематических ошибок оценки соответствий.

Сводная статистика $AUC_{0-\infty}$, стратифицированная по дням исследования, приведена в табл. 1. Симметричная диаграмма плотности точек значений $AUC_{0-\infty}$ для пирфенидона и 5-карбоксихлорфенидона в сравнении с днем исследования, идентифицированных по статусу курения, представлена на чертеже. Одновременное введение флувоксамина привело в результате к значительному увеличению значений $AUC_{0-\infty}$ для пирфенидона ($p < 0,00001$). Не было зарегистрировано статистически значимого влияния одновременного введения флувоксамина на значения $AUC_{0-\infty}$, 5-карбоксихлорфенидона.

Таблица 1

День исследования	Статистика	$AUC_{0-\infty}$ (мг•ч/л)	
		Пирфенидон ^a	5-карбоксихлорфенидон ^b
1: До флувоксамина	Среднее значение (CO)	34,9 (16,9)	29,3 (8,22)
	Медиана (25 ^я – 75 ^я)	34,7 (21,4 – 45,9)	26,9 (22,0 – 33,7)
11: После флувоксамина	Среднее значение (CO)	171 (47,7)	31,7 (8,96)
	Медиана (25 ^я – 75 ^я)	167 (126 – 206)	29,4 (25,4 – 36,5)

^a - p-значение <0,00001 (парный t-тест);

^b - p-значение=0,168 (парный t-тест);

$AUC_{0-\infty}$ - площадь под кривой "концентрация-время" от времени 0 до бесконечности;

CO - стандартное отклонение.

Существовала также большая очевидная разница в оценках C_{max} до и после введения флувоксамина; значение C_{max} для пирфенидона было выше после введения флувоксамина, в то время как значение C_{max} для 5-карбоксихлорфенидона после введения флувоксамина было ниже. Среднее значение (95% ДИ) для соотношения C_{max} в день 11 к C_{max} в день 1 составило 2,09 (1,94-2,25) для пирфенидона и 0,369 (0,349-0,390) для 5-карбоксихлорфенидона.

Сводная статистика соотношения значений $AUC_{0-\infty}$ в день 11 к значениям $AUC_{0-\infty}$ в день 1, стратифицированная по статусу курения, приведена в табл. 2. В то время как и курильщики, и некурильщики находились под влиянием одновременного введения флувоксамина, курильщики продемонстрировали более выраженное увеличение экспозиции пирфенидона, о чем свидетельствует более высокое соотношение значений AUC дня 11 ко дню 1. Учитывая, что существовал демографический дисбаланс между курильщиками и некурильщиками (курильщики были моложе, тяжелее и преимущественно мужского пола), влияние этих переменных на соотношение значений $AUC_{0-\infty}$ для пирфенидона в день 11 к значениям $AUC_{0-\infty}$ в день 1 было протестировано с применением множественной линейной регрессии. Используя обратную элиминацию (p-значение для удаления=0,10), статус курения был единственным значимым предиктором соотношения значений $AUC_{0-\infty}$ пирфенидона в день 11 к $AUC_{0-\infty}$ в день 1; размер тела, пол и возраст не были статистически значимыми.

Таблица 2

Сравнение соотношения значений $AUC_{0-\infty}$ в день 11 к значениям $AUC_{0-\infty}$ в день 1 по статусу курения

Статус курения	Статистика	Пирфенидон		5-карбоксихлорфенидон	
		N		N	
Курильщики	Среднее значение (CO)	26	7,32 (2,12)	26	1,12 (0,0951)
	Медиана (25 ^я – 75 ^я)		7,07 (6,12 – 8,25)		1,13 (1,04 – 1,19)
Некурильщики	Среднее значение (CO)	25	4,13 (1,15)	25	1,05 (0,114)
	Медиана (25 ^я – 75 ^я)		3,99 (3,26 – 4,68)		1,03 (0,978 – 1,11)

$AUC_{0-\infty}$ - площадь под кривой "концентрация-время" от времени 0 до бесконечности;

CO - стандартное отклонение.

Таким образом, разработка и выполнение данного исследования позволили получить надежный и

информативный анализ влияния ингибирования CYP1A2 на фармакокинетику пирфенидона. Введение мощного ингибитора CYP флувоксамина привело в результате к значительному лекарственному взаимодействию и заметному увеличению экспозиции пирфенидона. Курильщики, вероятно, испытывали значительно более низкую экспозицию пирфенидона (в случае отсутствия лекарственного взаимодействия), предположительно в связи с индуктивным влиянием курения.

Одновременное введение флувоксамина привело в результате к значительному лекарственному взаимодействию, такому, что экспозиция ($AUC_{0-\infty}$) пирфенидона была в среднем почти в 6 раз выше по истечении десяти дней введения флувоксамина. Субъекты также испытали в среднем двукратное увеличение значений C_{max} после введения флувоксамина.

Хотя настоящее изобретение было описано с точки зрения различных вариантов и примеров, следует понимать, что у специалистов в данной области техники будут происходить изменения и усовершенствования.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения пациента, принимающего флувоксамин и нуждающегося в лечении пирфенидоном, включающий прекращение сопутствующего применения или одновременного введения флувоксамина, чтобы избежать нежелательного лекарственного взаимодействия между пирфенидоном и флувоксамином, и затем введение пирфенидона пациенту в общей суточной дозе, равной приблизительно 1800 мг, или приблизительно 2400 мг, или приблизительно 2403 мг.

2. Способ лечения пациента, принимающего флувоксамин и нуждающегося в лечении пирфенидоном, включающий введение пирфенидона в общей суточной дозе, равной 801 мг/день.

3. Способ по п.1, где флувоксамин отменяют в течение 1 месяца до начала терапии пирфенидоном.

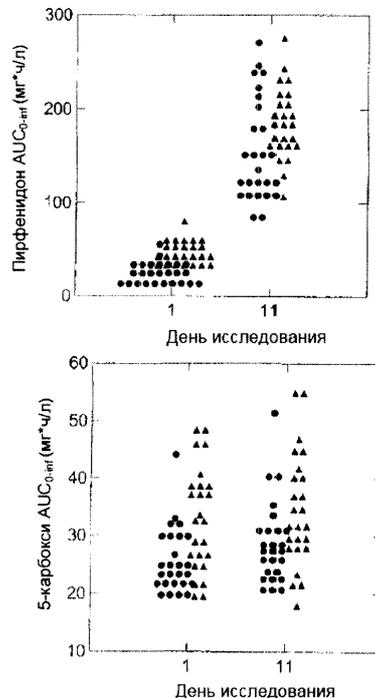
4. Способ по п.1, где флувоксамин отменяют в течение 2 недель до начала терапии пирфенидоном.

5. Способ по любому из пп.1-4, где пациент имеет идиопатический легочный фиброз (ИЛФ).

6. Способ по любому из пп.1-4, где пациент нуждается в антифибротическом веществе.

7. Способ по любому из пп.1-4, где пациент страдает от фиброза легких, миокардиального фиброза, мышечно-скелетного фиброза, фиброза поджелудочной железы, фиброза печени, фиброза почек, фиброзного сосудистого заболевания или склеродермии.

8. Способ по любому из пп.1-7, где пирфенидон вводят пациенту три раза в день с приемом пищи.



Евразийская патентная организация, ЕАПВ

Россия, 109012, Москва, Малый Черкасский пер., 2