



(12) **Oversettelse av
europeisk patentskrift**

(11) **NO/EP 2308491 B1**

NORGE

(19) NO
(51) Int Cl.

A61K 31/4412 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Oversettelse publisert	2012.01.30
(80)	Dato for Den Europeiske Patentmyndighets publisering av det meddelte patentet:	2011.09.07
(86)	Europeisk søknadsnr:	10250378.6
(86)	Europeisk innleveringsdag	2010.03.03
(87)	Den europeiske søknadens Publiseringsdato	2011.04.13
(30)	Prioritet	2009.12.04 US 266753 P 2010.01.08 US 684543
(84)	Utpekte stater	AT BE BG CH CY CZ DE DK EE ES FI FR GB GR HR HU IE IS IT LI LT LU LV MC MK MT NL NO PL PT RO SE SI SK SM TR
	Utpekte samarbeidende stater	AL BA ME RS
(62)	Avdelt fra	11005708.0
(73)	Innehaver	Intermune, Inc., 3280 Bayshore BoulevardBrisbane, CA 94005-1021, USA
(72)	Oppfinner	Bradford, Williamson Ziegler, PO Box 566Ross,California 94957, USA Szwarcberg, Javier, 2173 Bunker Hill DriveSan Mateo,California 94402, USA
(74)	Fullmektig	Curo AS, Industriveien 53, 7080 HEIMDAL, Norge

(54)	Benevnelse	Pirfenidon-behandling og indusere av cytokrom P450
(56)	Anførte publikasjoner	"Intermune, Inc; Pirfenidone Briefing Document" 9 March 2010 (2010-03-09), XP002580221 Retrieved from the Internet: URL: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM203083.pdf [retrieved on 2010-04-29], AZUMA ARATA ET AL: "Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.", AMERICAN JOURNAL OF RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE 1 MAY 2005 LNKD-PUBMED:15665326, vol. 171, no. 9, 1 May 2005 (2005-05-01), pages 1040-1047, ISSN: 1073-449X, LANDI M T ET AL: "Human cytochrome P4501A2." IARC SCIENTIFIC PUBLICATIONS 1999 LNKD-PUBMED:10493258, no. 148, 1999, pages 173-195, XP009132024 ISSN: 0300-5038, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministry of Health, Labour and Welfare: "Report on the Deliberation Results" 16 September 2008 (2008-09-16), XP009132612 Retrieved from the Internet: URL: http://www.pmda.go.jp/english/service/pdf/Pirespa-Pirfenidone.pdf [retrieved on 2010-04-22], JEPPESEN U ET AL: "Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine" EUROPEAN JOURNAL OF CLINICAL PHARMACOLOGY, SPRINGER VERLAG, DE, vol. 51, no. 1, 1 January 1996 (1996-01-01), pages 73-78, XP009132566 ISSN: 0031-6970, Banu A. Karimi-Shah, MD: "Clinical Review, NDA 22-535" 12 February 2010 (2010-02-12), XP002580220 Retrieved from the Internet: URL: http://www.fda.gov/downloads/AdvisoryCommittees/CommitteesMeetingMaterials/Drugs/Pulmonary-AllergyDrugsAdvisoryCommittee/UCM203081.pdf [retrieved on 2010-04-29]

Beskrivelse

[0001] Oppfinnelsen angår pirfenidon eller bruk av den for forbedret administrasjon av pirfenidon-behandling, omfattende økt effektivitet av pirfenidon gjennom unngåelse av inducere av cytokrom P450 (CYP) proteiner som metaboliserer pirfenidon. Mer spesifikt er oppfinnelsen relatert til pirfenidon eller bruk av den for administrasjon av pirfenidon-behandling uten å benytte inducere av CYP1A2.

BAKGRUNN

[0002] Pirfenidon er et lite medikament-molekyl, hvis kjemiske navn er 5-metyl-1-fenyl-2-(1H)-pyridon. Det er et ikke-peptid syntetisk molekyl med en molekylvekt på 185,23 daltons. Dens kjemiske elementer er uttrykt som $C_{12}H_{11}NO$, dens struktur og syntese er kjent. Pirfenidon framstilles kommersielt og blir klinisk vurdert som et bred-spekter anti-fibrotisk medikament. Pirfenidon har anti-fibrotiske egenskaper via: mindre TGF- β ekspresjon, mindre TNF- α ekspresjon, mindre PDGF ekspresjon, og mindre kollagen ekspresjon.

[0003] Pirfenidon blir undersøkt for terapeutiske fordeler for pasienter som lider av fibrotiske forhold så som Hermansky-Pudlak syndrom (HPS) forbundet lungefibrose og idopatisk lungefibrose (IPF). Pirfenidon blir også undersøkt for en farmakologisk evne til å forhindre eller fjerne over-skytende arrvev funnet i fibrose i forbindelse med skadde vev omfattende det i lungene, huden, ledd, nyrer, prostatakjertler og lever. Publisert og upublisert grunn- og klinisk forskning antyder at pirfenidon sikkert kan forsinke eller inhibere den progressive forstørrelsen av fibrotiske lesjoner og forhindre dannelse av nye fibrotiske lesjoner som en følge av vevs-skader.

[0004] Som et forskningsmedikament er pirfenidon framskaffet i tablett og kapsel-form, hovedsakelig for oral administrasjon. Ulike utførelser er testet og godtatt i kliniske forsøk og annen forskning og eksperimenter. De mest vanlige ugunstige reaksjonene eller tilfellene forbundet med pirfenidon-behandling (> 10 %) er kvalme, utslett, dyspepsi, svimmelhet, oppkastning, og lysfølsom reaksjon, og anoreksi. Mange av disse effektene kan påvirke hverdagslige aktiviteter og livskvalitet. Effektene ser ut til å være dose-relatert. Bieffektene forbundet med pirfenidon-behandling blir forverret når pirfenidon blir administrert i høyere doser. Til sammenligning med studier utført for å bestemme effektene av pirfenidon-behandling på pasienter, var det forholdsvis lite kjent angående effektene av pirfenidon når det anvendes i kombinasjon med andre legemidler.

[0005] Det er vist at pirfenidon kan metaboliseres av isoformer av cytokrom P450 (CYP) proteinet (Report on the Deliberation Results, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food

Safety Bureau, Ministry of Health Labour and Welfare, september 16, 2008). Særlig var de mange CYP isoformene (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 og 2E1) involvert i de tidligste trinnene for oksidativ metabolisme av pirfenidon.

[0006] Aktivitet av CYP-er hos pasienter som røyker er betydelig høyere i forhold til de ikke-røykende motpartene.

Oppsummering

[0007] Oppfinnelsen som er omtalt her er basert på oppdagelsen av en bieffekt hos en pasient som tar pirfenidon og som også røyker.

[0008] Oppfinnelsen er generelt relatert til pirfenidon eller bruk av denne for forbedret administrasjon av pirfenidon til en pasient som trenger pirfenidon-behandling, og til bruk av pirfenidon for å framstille pirfenidon-medikamenter. I alle aspektene eller utførelsene kan pasienten ha idiopatisk lungefibrose (IPF) og medikamentet for behandling av IPF. I ethvert av aspektene eller utførelsene kan den terapeutisk effektive mengden pirfenidon som blir administrert daglig være 2400 mg eller 2403 mg. I ethvert av aspektene av oppfinnelsen kan den daglige dosen bli administrert delt i doser tre ganger per dag, eller to ganger per dag, eller alternativt administrert som en enkelt dose en gang per dag. I ethvert av aspektene av oppfinnelsen kan pirfenidon administreres med mat. For eksempel kan den daglige dosen på 2400 mg eller 2403 mg pirfenidon per dag bli administrert som følger: 800 mg eller 801 mg tatt tre ganger per dag, sammen med mat.

[0009] I noen aspekter framskaffer oppfinnelsen et middel for å administrere pirfenidon-behandling til en pasient som har behov for pirfenidon-behandling (f.eks. en pasient med IPF), omfattende administrasjon til pasienten av en terapeutisk effektiv mengde pirfenidon, og ved å unngå å bruke eller administrere en sterk induser for et cytokrom P450 (CYP) som metaboliserer pirfenidon ("CYP-induser") i samsvar med kravene. I noen tilfeller unngås bruk eller administrasjon av CYP-induseren i minst 2,5 timer etter administrasjon av pirfenidon. I ulike tilfeller er CYP-en som metaboliserer pirfenidon CYP1A2. Innføring av CYP1A2-aktivitet er rapportert som en konsekvens av sigarett-røyking, kost-faktorer, ulike medikamenter, kronisk hepatitt og eksponering for poly-brominerte bifenyl og 2,3,7,8-tetraklordibenzo-p-dioxin. Landi et al. IARC Sci Publ. 1999;(148)173-95. I tillegg eller som et alternativt til røyking, kan CYP-indusere som skal avbrytes eller unngås være rifampin (rifampicin). CYP-induser som skal avbrytes eller unngås kan i tillegg være mat grillet på kull og/eller korsblomst grønnsaker. Andre indusere som skal unngås eller

avbrytes kan i tillegg være fenobarbital, phenytois, primidon, og johannesurt.

[0010] Et aspekt av oppfinnelsen framskaffer derfor pirfenidon for bruk ved behandling av en pasient som har behov for pirfenidon-behandling, karakterisert ved at behandlingen omfatter å unngå eller avslutte medvirkende bruk eller sam-administrasjon av en sterk induser for cytokrom P4501A2 (CYP1A2) i samsvar med kravene, for å unngå redusert eksponering for pirfenidon.

[0011] På lignende måte framskaffer et ytterligere aspekt av oppfinnelsen bruk av pirfenidon i framstillingen av et medikament for å behandle en pasient som trenger pirfenidon-behandling, karakterisert ved at behandlingen omfatter å unngå eller avbryte ledsagende bruk eller sam-administrasjon av en sterk induser for cytokrom P4501A2 (CYP1A2) i samsvar med kravene, for å unngå redusert eksponering for pirfenidon. Den sterke induseren er sigarett-røyk, røyking eller rifampicin.

[0012] Slik det benyttes her, skal "ledsagende bruk " forstås til å være forbyttbart med samtidig administrasjon eller sam-administrasjon. Begrepene skal derfor forstås som å omfatte administrasjon simultant, eller ved ulike tider, og ved den samme ruten, eller ved ulike ruter, så lenge forbindelsene er gitt på en måte som tillater at begge forbindelsene påvirker kroppen på samme tid. Ledsagende bruk kan for eksempel vise til et medikament som blir ledsagende administrert, enten foreskrevet av den samme eller en annen lege, eller for det samme eller et annet symptom.

[0013] I andre aspekter framskaffer oppfinnelsen midler for å administrere pirfenidon-behandling til en pasient som har behov for pirfenidon-behandling, omfattende avbrutt bruk eller administrasjon av CYP-induseren som metaboliserer pirfenidon for å unngå en ugunstig medikament-interaksjon og administrasjon av en terapeutisk effektiv mengde pirfenidon i en utførelse, pasienten avslutter bruk eller administrasjon av CYP-induseren ledsagende med at administrasjon av pirfenidon starter. I en annen utførelse blir bruk eller administrasjon av CYP-induser avbrutt innen i det minste 3 dager til innen 4 uker før eller etter oppstart av pirfenidon-behandling. Denne tidsperioden kan, for eksempel tillate tilstrekkelig tid for å gradvis avta og trekkes ut uten ugunstige effekter, dersom slik avtrapning er nyttig for CYP-induser. I et eksempel av pirfenidon for administrasjon av en terapeutisk effektiv mengde pirfenidon til en pasient med IPF, omfatter oppfinnelsen en forbedring som omfatter å unngå eller avbryte administrasjon av CYP-induser som metaboliserer pirfenidon og administrasjon av en terapeutisk effektiv mengde pirfenidon. I noen utførelser, hvor pasienten er en røyker, (f.eks. har ikke sluttet å røyke), unngår

pasienten å røyke i det minste i 2,5 timer etter administrasjon av pirfenidon.

[0014] I noen utførelser er pasienten en røyker og avbryter røykingen. I ulike forsøk blir det til pasienten som røyker, administrert en nikotin-erstatnings-behandling eller andre røykings-opphør behandlinger. Nikotin-erstatnings-behandlingen kan omfatte en eller flere nikotinplaster, en nikotin-tyggegummi, et nikotindrops, en nikotin-nesespray, og en nikotin-inhalator. Pasienten kan i tillegg eller alternativt bli administrert bupropion-hydroklorid (Zyban®) eller varenciline (Chantix®).

[0015] I nok andre aspekter, kan oppfinnelsen også overveie hvilket som helst av de følgende råd alene eller i kombinasjon:

(a) informere pasienten at CYP-indusere som metaboliserer pirfenidon bør unngås eller avbrytes;

(b) informere pasienten at røyking bør unngås eller avbrytes;

(c) informere pasienten at sam-administrasjon av pirfenidon med en CYP-induser som metaboliserer pirfenidon kan gi en endret terapeutisk effekt for pirfenidon;

(d) informere pasienten at administrasjon av pirfenidon hos pasienter som røyker gir 50 % nedgang i pirfenidon-eksponering sammenlignet med pasienter som ikke røyker; og

(e) informere pasienten at røyking kan resultere i avtatt pirfenidon eksponering grunnet risikoen for at røyking vil indusere CYP I A2 metabolisme.

[0016] For pasienten som røyker forutsetter oppfinnelsen at pasienten også skal rådes til å vurdere nikotin-erstatnings-behandling i stedet for røyking og/eller oppmuntre pasienten til å slutte å røyke før behandling med pirfenidon.

[0017] I noen utførelser blir det framskaffet pirfenidon for å redusere giftigheten av pirfenidon-behandling hos en pasient, omfattende administrasjon av en terapeutisk effektiv mengde pirfenidon til pasienten, og gi pasienten et av de foregående informasjonsråd.

[0018] I noen utførelser blir det framskaffet pirfenidon for å bedre sikkerheten av pirfenidon-behandling hos en pasient, omfattende administrasjon av en terapeutisk effektiv mengde pirfenidon til pasienten, og gi pasienten et av de foregående råd.

[0019] I noen utførelser blir det framskaffet pirfenidon for å redusere skadelige medikament-

interaksjoner med pirfenidon-behandling hos en pasient, omfattende administrasjon av en terapeutisk effektiv mengde pirfenidon til pasienten, og gi pasienten et av de foregående råd.

Kort beskrivelse av figuren

[0020] Figur 1 viser et symmetrisk prikk-plott av $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ estimerer på studiedag, -sirkler angir røykere, trekkanter angir ikke-røykere.

DETALJERT BESKRIVELSE

[0021] Pirfenidon er en oral aktiv, anti-fibrotisk forbindelse. Resultater av *in vitro* eksperimenter antyder at pirfenidon primært blir metabolisert av CYP1A2 (omtrent 48 %) med et antall andre CYP'er som også bidrar (hver <13 %) (*i.e.*, 1A1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 212, 3A4, 3A5, 4A11, og 4F2). Oral administrasjon av pirfenidon resulterer i dannelsen av fire metabolitter, 5 hydroksymetyl-pirfenidon, 5 karboksy-pirfenidon, 4' - hydroksypirfenidon, og 5 a-acyl-glukuronid-metabolitten av 5-karboksy-pirfenidon. I mennesker er bare pirfenidon og 5-karboksy-pirfenidon til stede i plasma i signifikante mengder; ingen av de andre metabolittene forekommer i tilstrekkelige mengder til å tillate PK analyser. Det er ingen unike humane metabolitter.

[0022] Begrepet "terapeutisk effektiv mengde" slik det benyttes her, viser til en mengde av en forbindelse som er tilstrekkelig til å behandle, lindre eller forebygge den identifiserte sykdommen eller forholdet, eller til å oppvise en detekterbar terapeutisk, forebyggende eller inhiberende effekt. Effekten kan for eksempel detekteres ved en forbedring i kliniske forhold, eller reduksjon av symptomer. Den nøyaktige effektive mengden for et subjekt vil avhenge av subjektets kroppsvekt, størrelse og helse; egenskapene og utbredelsene av forholdet; og medikamentet eller medikamentene som er valgt for administrasjon.

[0023] Slik det benyttes her er en pasient "som har behov for pirfenidon-behandling" en pasient som ville bli bedre av administrasjon av pirfenidon. Pasienten kan lide av enhver sykdom eller forhold hvor pirfenidon-behandling kan være nyttig ved lindring av symptomer. Slike sykdommer eller forhold inkluderer lungefibrose, idopatisk lungefibrose, idopatisk interstitiell lungebetennelse, autoimmune lungesykdommer, benign prostata hypertrofi, koronar- eller myokardinfarkt, atrieflimmer, hjerneinfarkt, myokardfibrose, muskel-skjelett fibrose, sammenvoksninger etter kirurgi, leverkrose, renal fibrotisk sykdom, fibrotisk vaskulær sykdom, skleroderma, Hermansky-Pudlak syndrom, nevrofibromatose, Alzheimers sykdom, diabetisk retinopati, og/eller hudlesjoner, lymfeknute-fibrose i forbindelse med HIV, kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), betennelses-lungefibrose, reumatisk artritt; revmatoid spondylitt; artrose; urinsyregikt, andre

artritiske forhold; sepsis; septisk sjokk; endotoksisk sjokk; gram-negativ sepsis; toksisk sjokk-syndrom; myofasciell smerte-syndrom (MPS); Shigellose; astma; lungesviktsyndrom; inflammatorisk tarmsykdom; Crohns sykdom; psoriasis; eksem; ulcerøs kolitt; glomerulær nefritt; skleroderma; kronisk tyreoiditt; Graves sykdom; Ormonds sykdom; autoimmun gastritt; myasthenia gravis; autoimmun hemolytisk anemi; autoimmun nøytropeni; trombocytopeni; pankreasfibrose; kronisk aktiv hepatitt inkludert hepatisk fibrose; akutt og kronisk nyresykdom; renal fibrose; diabetisk nefropati; irritabel tarm-syndrom; pyresis; restenose; cerebral malaria; slag og iskemisk skade; nevraltraume; Alzheimers sykdom; Huntingtons sykdom; Parkinsons sykdom; akutt og kronisk smerte; allergier, inkludert allergisk rhinitt og allergisk konjunktivitt; hjertehypertrofi, kronisk hjertesvikt; akutt koronar-syndrom; kakeksi; malaria; lepra; leishmaniasis; Lyme sykdom; Reiters syndrom; akutt synovitis; muskel-degenerasjon, bursitt; tendonitt; seneskjedefbetennelse; brokddannet, skadd eller prolapsset intervertebral disk syndrom; osteopetrose; trombose; silicosis; pulmonær sarkose; bein-resorpsjons-sykdommer, så som osteoporose eller multiple myelom-relaterte bein-lidelser; kreft, inkludert men ikke begrenset til metastatisk bryst-karsinom, kolorektal-karsinom, ondartet melanom, magekreft, og ikke-småcellet lungekreft; transplantat-versus-vert reaksjon; og autoimmune sykdommer, så som multipel sklerose, lupus og fibromyalgi; AIDS og andre virale sykdommer så som Helvetesild, Herpes Simplex I eller II, influensavirus, Severe Acute Respiratory Syndrom (SARS) og cytomegalovirus; og diabetes mellitus. I tillegg kan framgangsmåtene i samsvar med utførelsene benyttes for å behandle proliferative lidelser (inkludert både benign og ondartet hyperplasier), inkludert akutt myelogen leukemi, kronisk myelogen leukemi, Kaposi sarkom, metastatisk melanom, multiple myelomer, brystkreft, inkludert metastatisk bryst-karsinom; kolorektalt-karsinom; ondartet melanom; magekreft; ikke-småcellet lungekreft (NSCLC); bein-metastaser og lignende; smertelidelsers inkludert nevromuskulær smerte, hodepine, kreftsmarter, tannpine og artritt-smerte; angiogenetiske lidelser inkludert solid tumor angiogenese, okulær neovaskularisasjon, og infantil hemangiom; lidelser i forbindelse med de syklooksxygenase- og lipoksxygenase-signaliserende rutene, inkludert lidelser i forbindelse med syklooksxygenase-2 (inkludert ødem, feber, analgesi, og smerte); organ-hypoksi; thrombin-indusert trombocyttaggregasjon; protozoale sykdommer.

[0024] Fortrinnsvis er en CYP-induser som metaboliserer pirfenidon en som senker AUC verdier av pirfenidon i blodet, med 30 % eller mer. En sterk CYP-induser som metaboliserer pirfenidon er fortrinnsvis en som senker AUC verdier av pirfenidon i blodet med 50 % eller mer.

[0025] I noen utførelser er effekten av en CYP-induser på metabolismen av pirfenidon hos en individuell pasient, normalisert basert på pasientens overflateareal (BSA). BSA kan beregnes ved å

bruke pasientens høyde og vekt. I spesifikke utførelser er den normaliserte effekten av CYP-induseren i det minste 30 % eller i det minste 50 % nedgang i AUC verdier av pirfenidon.

CYP-indusere

[0026] I alle utførelsene som er beskrevet her, inkludert men ikke begrenset til pirfenidon for administrasjon omfattende råd, advarsler, avbrudd eller dose-titrering nedover og/eller bruk for framstilling av et pirfenidon medikament, kan pirfenidonet, råd, advarsler, avbrudd eller dose-titrering brukes, ikke bare for røyking men også for rifampin (rifampicin).

Unngåelse eller avbrudd i administrasjon av en CYP-induser for å unngå skadelige medikament-interaksjoner med pirfenidon

[0027] I noen aspekter omfatter midlene for å administrere pirfenidon-behandling til en pasient som har behov for pirfenidon-behandling (f.eks. pasient med IPF), administrasjon til pasient av en terapeutisk effektiv mengde pirfenidon, og unngå bruk eller administrasjon av en CYP-induser som metaboliserer pirfenidon (f.eks., CYP1A2) i samsvar med kravene. I noen utførelser er CYP-induseren røyking (f.eks. inhalering av røyken av brennende organisk materiale, særlig tobakk eller marihuana), som resultatet av polysykliske aromatiske hydrokarboner som finnes i slik røyk.

[0028] I andre aspekt framskaffer oppfinnelsen midler for å administrere pirfenidon-behandling til en pasient som har behov for pirfenidon-behandling, som omfatter avbrutt administrasjon av medikamentet som er en CYP1A2 induser for å unngå skadelig medikament-interaksjon, og administrering av en terapeutisk effektiv mengde pirfenidon, hvorved CYP1A2 induseren er sigaretttrøyk, røyking eller rifampicin.

[0029] I et eksempel framskaffer midlene for å administrere en terapeutisk effektiv mengde pirfenidon til en pasient med IPF en forbedring ved å unngå eller avbryte administrasjon av CYP-induseren og administrasjon av en terapeutisk effektiv mengde pirfenidon

[0030] I noen utførelser blir CYP-induseren avbrutt samtidig som oppstart av administrasjon av pirfenidon. I andre utførelser blir CYP-induseren avbrutt i det minste 3 dager til 4 uker før eller etter oppstart av pirfenidon-behandling. Denne tidsperioden kan, for eksempel, tillate tilstrekkelig tid til gradvis nedtrapping og tilbaketrekking av ugunstige effekter.

[0031] I utførelser hvor CYP-induseren avbrytes for å unngå en ugunstig medikament- interaksjon,

blir CYP-induseren fortrinnsvis avbrutt i det minste 3 dager før oppstart av pirfenidon-behandling. I ulike utførelser blir CYP-induseren avbrutt innen i det minste 4 dager, eller i det minste 5 dager, eller i det minste 6 dager, eller i det minste 7 dager (eller en uke), eller i det minste 8 dager, eller i det minste 9 dager, eller i det minste 10 dager, eller i det minste 11 dager, eller i det minste 12 dager, eller i det minste 13 dager, eller i det minste 14 dager (eller to uker), eller i det minste 15 dager, eller i det minste 16 dager, eller i det minste 17 dager, eller i det minste 18 dager, eller i det minste 19 dager, eller i det minste 20 dager, eller i det minste 21 dager (eller tre uker), eller i det minste 22 dager, eller i det minste 23 dager, eller i det minste 24 dager, eller i det minste 25 dager, eller i det minste 26 dager, eller i det minste 27 dager, eller i det minste 28 dager (eller fire uker), eller i det minste 29 dager, eller i det minste 30 dager, eller i det minste en måned, før oppstart av pirfenidon-behandling. I noen utførelser blir CYP-induseren avbrutt ikke tidligere enn en måned, 3 uker, 2 uker eller 1 uke før oppstart av pirfenidon-behandling. Fortrinnsvis er det tilstrekkelig tid til å tillate gradvis nedtrapping og/eller tilbaketrekking av CYP-induseren.

[0032] I utførelser hvor CYP-induseren ikke kan eller er ikke avbrutt før pirfenidon-behandling, blir fortrinnsvis CYP-induseren avbrutt innen i det minste 3 dager etter oppstart av pirfenidon-behandling. I ulike utførelser er CYP-induseren avbrutt innen i det minste 4 dager, eller i det minste 5 dager, eller i det minste 6 dager, eller i det minste 7 dager (eller en uke), eller i det minste 8 dager, eller i det minste 9 dager, eller i det minste 10 dager, eller i det minste 11 dager, eller i det minste 12 dager, eller i det minste 13 dager, eller i det minste 14 dager (eller to uker), eller i det minste 15 dager, eller i det minste 16 dager, eller i det minste 17 dager, eller i det minste 18 dager, eller i det minste 19 dager, eller i det minste 20 dager, eller i det minste 21 dager (eller tre uker), eller i det minste 22 dager, eller i det minste 23 dager, eller i det minste 24 dager, eller i det minste 25 dager, eller i det minste 26 dager, eller i det minste 27 dager, eller i det minste 28 dager (eller fire uker), eller i det minste 29 dager, eller i det minste 30 dager, eller i det minste en måned, etter oppstart av pirfenidon-behandling. I noen utførelser blir CYP-induseren avbrutt ikke senere enn en måned, 3 uker, 2 uker eller 1 uke etter oppstart av pirfenidon-behandling.

[0033] I utførelser hvor pasient avbryter røyking for å unngå skadelige medikament- interaksjoner, blir røykingen fortrinnsvis avbrutt innen i det minste 3 dager før oppstart av pirfenidon-behandling. I ulike utførelser avbryter pasienten røyking innen i det minste 4 dager, eller i det minste 5 dager, eller i det minste 6 dager, eller i det minste 7 dager (eller en uke), eller i det minste 8 dager, eller i det minste 9 dager, eller i det minste 10 dager, eller i det minste 11 dager, eller i det minste 12 dager, eller i det minste 13 dager, eller i det minste 14 dager (eller to uker), eller i det minste 15 dager, eller i det minste 16 dager, eller i det minste 17 dager, eller i det minste 18 dager,

eller i det minste 19 dager, eller i det minste 20 dager, eller i det minste 21 dager (eller tre uker), eller i det minste 22 dager, eller i det minste 23 dager, eller i det minste 24 dager, eller i det minste 25 dager, eller i det minste 26 dager, eller i det minste 27 dager, eller i det minste 28 dager (eller fire uker), eller i det minste 29 dager, eller i det minste 30 dager, eller i det minste en måned, før oppstart av pirfenidon-behandling. I noen utførelser avbryter pasienten røyking ikke tidligere enn en måned, 3 uker, 2 uker eller 1 uke før oppstart av pirfenidon-behandling. Fortrinnsvis er det tilstrekkelig tid til gradvis nedtrapping og/eller tilbaketrekking av røykingen.

[0034] I utførelser hvor en pasient ikke kan eller ikke avbryter røyking før pirfenidon-behandling, kan røykingen fortrinnsvis avbrytes innen i det minste 3 dager etter oppstart av pirfenidon-behandling. I ulike utførelser avbryter en pasient røyking innen i det minste 4 dager, eller i det minste 5 dager, eller i det minste 6 dager, eller i det minste 7 dager (eller en uke), eller i det minste 8 dager, eller i det minste 9 dager, eller i det minste 10 dager, eller i det minste 11 dager, eller i det minste 12 dager, eller i det minste 13 dager, eller i det minste 14 dager (eller to uker), eller i det minste 15 dager, eller i det minste 16 dager, eller i det minste 17 dager, eller i det minste 18 dager, eller i det minste 19 dager, eller i det minste 20 dager, eller i det minste 21 dager (eller tre uker), eller i det minste 22 dager, eller i det minste 23 dager, eller i det minste 24 dager, eller i det minste 25 dager, eller i det minste 26 dager, eller i det minste 27 dager, eller i det minste 28 dager (eller fire uker), eller i det minste 29 dager, eller i det minste 30 dager, eller i det minste en måned, etter oppstart av pirfenidon-behandling. I noen utførelser avbryter pasienten røyking ikke senere enn en måned, 3 uker, 2 uker eller 1 uke etter oppstart av pirfenidon-behandling.

[0035] Pasienten unngår fortrinnsvis bruk av CYP-induseren for å tillate tilstrekkelig tid til at dosen av pirfenidon blir i det vesentlige absorbert av pasientens kropp. Pirfenidon har en halveringstid i blod hos mennesker på omtrent 2 til 3 timer. Pasienten skal derfor fortrinnsvis unngå bruk av CYP-induseren, for eksempel i det minste i 2,5 timer etter administrasjon av pirfenidonet. Pasienten kan også unngå bruk av CYP-induseren for i det minste 3 timer, i det minste 3.5 timer, i det minste 4 timer, i det minste 4.5 timer, eller i det minste 5 timer etter administrasjon av pirfenidonet. For eksempel i utførelser hvor pasienten er en røker, kan pasienten unngå røyking for i det minste 2,5 timer, i det minste 3 timer, i det minste 3,5 timer, i det minste 4 timer, i det minste 4,5 timer, eller i det minste 5 timer etter administrasjon av pirfenidonet.

Valg av et alternativt medikament eller behandling for å administreres samtidig med pirfenidon-behandling

[0036] I noen aspekter framskaffer oppfinnelsen pirfenidon for administrasjon av pirfenidon-behandling til en pasient som har behov for pirfenidon-behandling og for behandling med medikamentet som er en inducer for CYP1A2, omfattende administrasjon av en terapeutisk effektiv mengde pirfenidon til pasienten, og administrasjon av en alternativ behandling som ikke er en inducer for CYP1A2.

[0037] I andre aspekter framskaffer oppfinnelsen pirfenidon for administrasjon av pirfenidon-behandling til en pasient som røyker og har behov for pirfenidon-behandling, idet behandlingen omfatter administrasjon av en terapeutisk effektiv mengde pirfenidon til pasienten, og administrasjon av en stopp-røykings-behandling, for eksempel nikotin-erstatnings-behandling. Nikotin-erstatnings-behandling kan være enhver nikotinkilde, og kan inkludere nikotinplaster, nikotintyggi, nikotin-drops, en nikotin-nesespray og en nikotin-inhalator. I tillegg eller alternativt kan behandlingen omfatte administrasjon av et medikament for å assistere i røykeopphøret. Ikke-begrensende eksempler på røyke-avslutnings-medikamenter inkluderer, men er ikke begrenset til bupropionhydroklorid (Zyban®) eller varenicline (Chantix®).

Forbedret administrasjon av pirfenidon ved å informere eller advare pasienten

[0038] Administrasjonen av en terapeutisk effektiv mengde av pirfenidon til en pasient som har behov for pirfenidon-behandling kan forbedres. I noen utførelser blir pasienten informert om at sam-administrasjon av pirfenidon med en CYP1A2 inducer som metaboliserer pirfenidon kan endre den terapeutiske effekten eller motvirke reaksjonsprofilen av pirfenidon. I noen utførelser blir pasienten gitt råd om at administrasjon av pirfenidon og røyking kan endre den terapeutiske effekten eller motvirke reaksjons-profilen av pirfenidon.

[0039] I noen utførelser blir pasienten informert om at sam-administrasjon av pirfenidon med et medikament som er en CYP1A2 inducer kan endre den terapeutiske effekten eller motvirke reaksjonsprofilen av pirfenidon. I noen utførelser blir pasienten informert om at sam-administrasjon av pirfenidon med en CYP1A2 inducer kan endre den terapeutiske effekten eller motvirke reaksjons-profilen av pirfenidon.

[0040] I noen utførelser blir pasienten informert om at bruk av pirfenidon hos pasienter som røyker kan endre den terapeutiske effekten eller motvirke reaksjons-profilen av pirfenidon. I noen

utførelser blir pasienten informert om at bruk av pirfenidon hos pasienter som røyker ga en 50 % nedgang i eksponeringen for pirfenidon.

Dosering og dose-modifikasjoner

[0041] Vi framskaffer også midler for å administrere pirfenidon og en CYP-induser som metaboliserer pirfenidon (f.eks., CYP1A2) hvor pasienten blir gitt en terapeutisk effektiv mengde av induseren og en dose pirfenidon som er økt relativt til en pasient som ikke tar induser. I noen aspekter er en slik økt dose pirfenidon større enn 2400 mg/dag. For eksempel er den økte dosen omtrent 2670 mg per dag, 2937 mg per dag, 3204 mg per dag, 3471 mg per dag, eller 3738 mg per dag (f.eks., 10, 11, 12, 13, eller 14 kapsler per dag hvor hver kapsel er omtrent 267 mg). I noen utførelser er pasienten allerede gitt CYP-induseren. I andre utførelser er pasienten allerede gitt pirfenidon. I relaterte utførelser blir dosen pirfenidon økt før administrasjon av CYP-induseren. CYP1A2 induseren er sigaretttrøyk, røyking eller rifampicin.

[0042] Hvor pasienten unngår eller avbryter bruk av CYP1A2 induseren, er fortrinnsvis mengden pirfenidon som blir administrert 2400 eller 2403 mg/dag. Pirfenidon kan doseres til en total mengde på omtrent 2400 mg til omtrent 3800 mg per dag. Dosen kan deles opp i to eller tre doser over dagen, eller gis som en enkelt daglig dose. Spesifikke mengder for den totale daglige mengden av medikamentet som er overveid i de omtalte framgangsmåtene inkluderer omtrent 2400 mg, omtrent 2450 mg, omtrent 2500 mg, omtrent 2550 mg, omtrent 2600 mg, omtrent 2650 mg, omtrent 2670 mg, omtrent 2700 mg, omtrent 2750 mg, omtrent 2800 mg, omtrent 2850 mg, omtrent 2900 mg, omtrent 2937 mg, omtrent 2950 mg, omtrent 3000 mg, omtrent 3050 mg, omtrent 3100 mg, omtrent 3150 mg, omtrent 3200 mg, omtrent 3204 mg, omtrent 3250 mg, omtrent 3300 mg, omtrent 3350 mg, omtrent 3400 mg, omtrent 3450 mg, omtrent 3471 mg, omtrent 3500 mg, omtrent 3550 mg, omtrent 3600 mg, omtrent 3650 mg, omtrent 3700 mg, omtrent 3738 mg, omtrent 3750 mg, og omtrent 3800 mg.

[0043] Doser av pirfenidon kan alternativt bli administrert som en dose målt i mg/kg. Studerte overveide mg/kg doser av de omtalte medikamentene inkluderer omtrent 1 mg/kg til omtrent 40 mg/kg. Spesifikke områder av dosene i mg/kg inkluderer omtrent 1 mg/kg til omtrent 20 mg/kg, omtrent 5 mg/kg to omtrent 20 mg/kg, omtrent 10 mg/kg to omtrent 20 mg/kg, omtrent 10 mg/kg to omtrent 30 mg/kg, og omtrent 15 mg/kg til omtrent 25 mg/kg.

[0044] I en utførelse er én dose pirfenidon tatt sammen med mat. I andre utførelser er pasienten instruert til å administrere dosen av pirfenidon med mat.

[0045] Vi framskaffer også midler for å optimere pirfenidon-behandling omfattende titrering av dosen pirfenidon administrert til en pasient oppover relativt til en tidligere dose administrert til pasient, hvorved sam-administrasjon av en CYP1A2 induser som metaboliserer pirfenidon til pasient ikke resulterer i en minkende eksponering for pirfenidon. I noen utførelser blir dosen økt med omtrent 100 mg/dag. I andre utførelser er dosen økt med omtrent 150 mg/dag, eller omtrent 200 mg/dag, eller omtrent 250 mg/dag, eller omtrent 267 mg/dag, eller omtrent 300 mg/dag, eller omtrent 350 mg/dag, eller omtrent 400 mg/dag, eller omtrent 450 mg/dag, eller omtrent 500 mg/dag, eller omtrent 550 mg/dag, eller omtrent 600 mg/dag, eller omtrent 650 mg/dag, eller omtrent 700 mg/dag, eller omtrent 750 mg/dag, eller omtrent 800 mg/dag, eller omtrent 850 mg/dag, eller omtrent 900 mg/dag, eller omtrent 950 mg/dag, eller omtrent 1000 mg/dag, eller omtrent 1050 mg/dag, eller omtrent 1100 mg/dag, eller omtrent 1150 mg/dag, eller omtrent 1200 mg/dag, eller omtrent 1250 mg/dag, eller omtrent 1300 mg/dag, eller omtrent 1350 mg/dag, eller omtrent 1400 mg/dag, eller omtrent 1450 mg/dag, eller omtrent 1500 mg/dag, eller omtrent 1600 mg/dag eller mer.

[0046] Vi framskaffer også midler for å optimere pirfenidon-behandling omfattende titrering av dosen pirfenidon administrert til en pasient oppover relativt til en tidligere administrert dose til pasienten, idet sam-administrasjon av et medikament som er en induser av CYP1A2 til pasienten ikke vil gi en nedgang i eksponeringen for pirfenidon. I noen utførelser er dosen økt med omtrent 100 mg/dag. I andre utførelser er dosen redusert med omtrent 150 mg/dag, eller omtrent 200 mg/dag, eller omtrent 250 mg/dag, eller omtrent 267 mg/dag, eller omtrent 300 mg/dag, eller omtrent 350 mg/dag, eller omtrent 400 mg/dag, eller omtrent 450 mg/dag, eller omtrent 500 mg/dag, eller omtrent 550 mg/dag, eller omtrent 600 mg/dag, eller omtrent 650 mg/dag, eller omtrent 700 mg/dag, eller omtrent 750 mg/dag, eller omtrent 800 mg/dag, eller omtrent 850 mg/dag, eller omtrent 900 mg/dag, eller omtrent 950 mg/dag, eller omtrent 1000 mg/dag, eller omtrent 1050 mg/dag, eller omtrent 1100 mg/dag, eller omtrent 1150 mg/dag, eller omtrent 1200 mg/dag, eller omtrent 1250 mg/dag, eller omtrent 1300 mg/dag, eller omtrent 1350 mg/dag, eller omtrent 1400 mg/dag, eller omtrent 1450 mg/dag, eller omtrent 1500 mg/dag, eller omtrent 1600 mg/dag eller mer.

[0047] Vi framskaffer også midler for å optimere pirfenidon-behandling omfattende titrering av dosen pirfenidon administrert til en pasient oppover relativt til en tidligere administrert dose i pasienten, idet sam-administrasjon av en CYP1A2 induser til pasient ikke resulterer i en redusert eksponering for pirfenidon. I noen utførelser er dosen økt med omtrent 100 mg/dag. I andre

utførelser er dosen økt med omtrent 150 mg/dag, eller omtrent 200 mg/dag, eller omtrent 250 mg/dag, eller omtrent 267 mg/dag, eller omtrent 300 mg/dag, eller omtrent 350 mg/dag, eller omtrent 400 mg/dag, eller omtrent 450 mg/dag, eller omtrent 500 mg/dag, eller omtrent 550 mg/dag, eller omtrent 600 mg/dag, eller omtrent 650 mg/dag, eller omtrent 700 mg/dag, eller omtrent 750 mg/dag, eller omtrent 800 mg/dag, eller omtrent 850 mg/dag, eller omtrent 900 mg/dag, eller omtrent 950 mg/dag, eller omtrent 1000 mg/dag, eller omtrent 1050 mg/dag, eller omtrent 1100 mg/dag, eller omtrent 1150 mg/dag, eller omtrent 1200 mg/dag, eller omtrent 1250 mg/dag, eller omtrent 1300 mg/dag, eller omtrent 1350 mg/dag, eller omtrent 1400 mg/dag, eller omtrent 1450 mg/dag, eller omtrent 1500 mg/dag, eller omtrent 1600 mg/dag eller mer.

Pakker, sett, framgangsmåter for pakker, og framgangsmåter for levering

[0048] Vi beskriver også en pakke eller sett omfattende pirfenidon, eventuelt i en beholder, og et pakke-innlegg, pakke-merke, instruksjoner eller andre merker inkludert hvilke som helst ene, to, tre eller flere av de følgende informasjoner eller råd:

- (a) informere pasienten at sterke CYP1A2 indukere som metaboliserer pirfenidon bør unngås eller avbrytes;
- (b) informere pasienten at røyking bør unngås eller avbrytes;
- (c) informere pasienten at sam- administrasjon av pirfenidon med en CYP-induser som metaboliserer pirfenidon kan endre den terapeutiske effekten av pirfenidon;
- (d) informere pasienten at administrasjon av pirfenidon til pasienter som røyker kan resultere i 50 % nedgang i pirfenidon eksponering sammenlignet med pasienter som ikke røyker, og
- (e) informere pasienten at røyking kan resultere i nedsatt pirfenidon-eksponering grunnet risikoen for at røyking indukerer CYP1A2 metabolismen. I noen utførelser kan informasjonen eller anbefalingene inkludere at sam-administrasjon av pirfenidon med indukere av CYP1A2 som metaboliserer pirfenidon kan endre den terapeutiske effekten eller motvirke reaksjonsprofilen for pirfenidon. I andre utførelser kan informasjonen eller anbefalingen inkludere at administrasjon av pirfenidon til en pasient som røyker kan endre den terapeutiske effekten eller motvirke reaksjonsprofilen av pirfenidon. I andre utførelser kan informasjonen eller anbefalingen inkludere at sam-administrasjon av pirfenidon med CYP 1A2 indukere kan endre den terapeutiske effekten eller motvirke reaksjonsprofilen for pirfenidon. CYP1A2 indukere er sigarett-røyk, røyking eller rifampicin.

[0049] Informasjonen eller anbefalingene kan inkludere at medikamenter som er CYP1A2 indukere bør unngås. Informasjonen eller anbefalingene kan inkludere at medikamenter som er CYP1A2 indukere bør avbrytes. Informasjonen eller anbefalingen kan inkludere at medikamenter som er

CYP1A2 indukere bør benyttes med forsiktighet. CYP1A2 indukere er sigarettøyk, røyking eller rifampicin.

[0050] Pakke-innlegget, pakningsmerket, instruksjonene eller annen merking kan ytterligere omfatte retningslinjer for behandling av IPF ved administrasjon av pirfenidon, f.eks. ved en dose på 2400 mg eller 2403 mg per dag.

[0051] Vi beskriver også en framgangsmåte for å framstille eller pakke et pirfenidon-medikament omfattende pakking av pirfenidon, eventuelt i en beholder, sammen med et paknings-innlegg, pakningsmerke eller instruksjoner inkludert en, to, tre eller flere av de foregående informasjonene eller anbefalingene.

[0052] Oppfinnelsen vil bli mer forstått med referanse til de følgende eksempler som detaljerte eksemplifiserte utførelser av oppfinnelsen. De skal imidlertid ikke tolkes som begrensende for ramma av oppfinnelsen.

EKSEMPLER

[0053] En åpen-merke Fase 1 studie ble utført for å bestemme påvirkningen av en sterk CYP1A2 inhibitor og en CYP1A2 induker på farmakokinetikken og sikkerheten av pirfenidon hos friske subjekter.

[0054] Studie Design. Studien var en Fase 1, åpen-merke, parallell-gruppe studie utformet for å undersøke påvirkningen av CYP1A2 inhibering og innføringen på farmakokinetikken og sikkerheten for pirfenidon hos friske subjekter. Femtifire subjekter ble delt inn i to grupper, omfattende 27 subjekter som var røykere (Gruppe 1) og 27 subjekter som var ikke-røykere (Gruppe 2). Hver gruppe (røykere og ikke-røykere) inkluderte et minimum på ni damer og ni menn, og det ble gjort forsøk på å fordele med likt antall av hvert kjønn i hver gruppe. Hvert subjekt skulle motta en enkelt 801-mg dose pirfenidon på dag 1 og 11.

Fluvoxamin-dosering startet på dag 2 og ble titrert til den endelige dosen i følge det følgende skjema:

- Dag 2 - 4: fluvoxamin 50 mg på kvelden
- Dag 5 - 7: fluvoxamin 50 mg to ganger daglig (om morgenen og om kvelden)
- Dag 8 - 11: fluvoxamin 50 mg om morgenen og 100 mg om kvelden.

[0055] Alle farmakokinetikk (PK) analysene ble utført ved bruk av populasjon PK metoder ved bruk av Monte-Carlo parametrisk forventnings-maksimering (eng. parametric expectation maximization) som implementert i åpen-kilde software programmet S ADAPT 1.5.6 (Bauer et al, AAPS Journal 9(1):E60-83, 2007). Den strukturelle modellen for analysen ble oppnådd fra en preliminær populasjons PK analyse. Denne populasjons PK modellen ble tilpasset pirfenidon og 5 karboksy-pirfenidon plasma konsentrasjons-tids dataene fra dag 1 og 11 separat. Straks en endelig populasjon PK modell var definert, ble $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ estimerer generert ved å simulere plasma PK profiler og sammenlignet for statistiske signifikante forskjeller mellom dager (for å undersøke effekten av fluvoxamin sam-administrasjon) og mellom grupper (for å teste effekten av røyking).

[0056] Som det primære endepunktet av studien, ble forskjeller i pirfenidon og 5 karboksy-pirfenidon $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ estimerer mellom dag 1 og 11, og mellom røykere og ikke-røykere testet for signifikans. Analysen av effekten av fluvoksamin (dvs. dag 1 versus dag 11) ble analysert ved bruk av FDA kriteriene for bioekvivalens for sammenlignet data (FDA 2003). Forholdet mellom $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ på dag 11 og det på dag 1 ble brukt for å teste for interaksjon mellom røyke-status og fluvoksamin sam-administrasjon. Dersom andre subjekt-egenskaper (så som kroppsstørrelse eller alder) også ble forbundet med forholdet på $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ på dag 11 og det på dag 1, ble signifikansen av disse kovariantene også testet. Signifikansen på forskjeller i pirfenidon og 5-karboksy-pirfenidon $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ estimerer på dag 1 hos røykere og ikke-røykere ble testet ved bruk av multivariabel lineær regresjon for å ta høyde for effektene av andre signifikante kovarianter.

[0057] Farmakokinetiske Resultater. Femtien av de 54 subjektene i studiene ble inkludert i PK analysene. Tre subjekter ble fjernet fra PK analysene fordi de ikke møtte de protokoll-spesifiserte kravene for tilfredsstillende overholdelse av fluvoksamin doserings-regime. To subjekter avsluttet studien tidlig på grunn av uheldige hendelser, og et subjekt tok bare 73 % av den protokoll-krevde fluvoksamin dosen. Alle 51 subjektene hadde full komplement av PK prøver tilgjengelig for analyse. Hvert subjekt hadde to profiler på hver dag: en for pirfenidon og en for 5-karboksy-pirfenidon. Det var totalt 1224 prøver (12 per subjekt per dag); hver prøve ble analysert for pirfenidon og 5-karboksy-pirfenidon for en total på 2448 konsentrasjoner.

[0058] En kraftig tilpasning av dataene ble oppnådd ved å bruke den populasjons PK strukturelle modellen. Generelt var tilpasningen av dataene utmerket: 98 % av de individuelle profilene hadde r^2 verdier over 0,9 og det var ikke noe systematisk skjevhet i tilpasningene.

[0059] Den oppsummerte statistikken av $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ inndelt etter studiedag, er gitt i tabell 1.

Symmetriske prikk-tetthets plotter av pirfenidon og 5-karboksy-pirfenidon $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ verdier versus studiedag, identifisert etter røykestatus, er gitt i figur 2.7.2-3. Sam-administrasjon av fluvoksamin ga en signifikant økning i $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ for pirfenidon ($p < 0,00001$). Det var ingen statistisk signifikant effekt av fluvoksamin sam-administrasjon med 5-karboksy-pirfenidon $AUC_{0 \rightarrow \infty}$.

Tabell 1 Sammenligning av $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ mellom studiedager (n=51)

Studiedag Statistikk $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ (mgehr/l)

Studieday	Statistikk	Pirfenidon ^a	5-karboksy-Pirfenidon ^b
1: Pre-Fluvoksamin	Gjennomsnitt (SD)	34,9 (16,9)	29,3 (8,22)
	Median (25 th - 75 th)	34,7 (21,4 - 45,9)	26,9 (22,0 - 33,7)
11: Post-Fluvoksamin	Gjennomsnitt (SD)	171 (47,7)	31,7 (8,96)
	Median (25 th - 75 th)	167 (126 - 206)	29,4 (25,4 - 36,5)
p-verdi < 0,00001 (paired t-test) ^bp-verdi = 0,168 (paired t-test) $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ = areal under konsentrasjon-tidskurven fra tid null til uendelig; SD = standard avvik.			

[0060] Det var også en stor tydelig forskjell i C_{max} estimerer pre- og post-fluvoksamin; pirfenidon C_{max} var høyere etter administrasjon av fluvoksamin mens 5-karboksy-pirfenidon C_{max} var lavere etter administrasjon av fluvoksamin. Gjennomsnittet (95 % CI) for forholdet mellom C_{max} på dag 11 og C_{max} på dag 1 var 2,09 (1,94 – 2,25) for pirfenidon og 0,369 (0,349 – 0,390) for 5-karboksy-pirfenidon.

[0061] Den oppsummerte statistikken av forholdet mellom $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ på dag 11 og $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ på dag 1, inndelt etter røyke-status, er gitt i tabell 2. Mens både røykere og ikke-røykere ble påvirket av sam-administrasjon av fluvoksamin, ser det ut til at røykere hadde en mer tydelig økning i eksponering for pirfenidon, som kan ses av det høyere forholdet på dag 11 enn dag 1 AUC . Gitt at det var en ubalanse i demografien mellom røykere og ikke-røykere (røykerne var yngre, tyngre og hovedsakelig menn), ble påvirkningen fra disse variablene, på forholdet mellom pirfenidon $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ på dag 11 og $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ på dag 1 testet ved bruk av multippel lineær regresjon. Ved å bruke baklengs eliminasjon (p-verdi for fjerning = 0,10), ble røykestatus den eneste signifikante prediktor på forholdet mellom pirfenidon $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ på dag 11 og $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ på dag 1; kroppsstørrelse, kjønn og alder var ikke signifikant.

Tabell 2 Sammenligning av forhold på dag 11 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ og dag 1 $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ på røyke-status

Røykestatus	Statistikk	Pirfenidon	5-karbosy-Pirfenidon
	N	26	26
Røykere	Gjennomsnitt (SD)	7,32 (2,12)	1,12 (0,0951)
	Median (25 th - 75 th)	7,07 (6,12 - 8,25)	1,13 (1,04 - 1,19)
	N	25	25
Ikke-røykere	Gjennomsnitt (SD)	4,13 (1,15)	1,05 (0,114)
	Median (25 th - 75 th)	3,99 (3,26 - 4,68)	1,03 (0,978 - 1,11)
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$ = areal under konsentrasjon-tidskurven fra tid null til uendelig; SD = standard avvik			

[0062] Forholdet mellom røykestatus og eksponering for pirfenidon og 5-karbosy-pirfenidon ble vurdert ved bruk av $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ estimater fra dag 1. Grunnet den høye graden av samsvar mellom BSA og andre demografi variabler (kjønn, clearance av creatininer (ml/min) (CLcr), alder) og den farmakologiske sannsynligheten av et forhold mellom eksponering og kroppsstørrelse, ble $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ først normalisert til kroppsoverflate-areal før bruk av multipl lineær regresjon. Røykestatus var den eneste signifikante prediktor i variabiliteten i pirfenidon $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ normalisert for BSA. Røykestatus hadde en tydelig effekt ved at røykere var forventet å ha ~50 % fall i $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ etter å ha tatt høyde for forskjellene i BSA. For 5 karboksy-pirfenidon $AUC_{0 \rightarrow \infty}$, var de eneste signifikante predikatorene alder og CLcr.

[0063] Oppsummert, utformingen og utførelsen av denne studien tillot en robust og informativ analyse av effektene av CYP1A2 inhibering og/eller innføring på farmakokinetikken av pirfenidon. Administrasjon av den potente CYP inhibitoren fluvoksamin resulterte i en signifikant medikament-interaksjon og økte pirfenidon eksponeringen markert. Det var sannsynlig at røykere opplevde signifikant lavere pirfenidon eksponering (i fravær av medikament-interaksjon) trolig grunnet de induktive effektene av røyking.

[0064] Sam-administrasjon av fluvoksamin resulterte i en signifikant medikament-interaksjon slik at eksponering ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) for pirfenidon ble, i gjennomsnitt, nesten 6 ganger høyere etter ti dager med dosering av fluvoksamin. Subjekter opplevde også, i gjennomsnitt, en dobling i C_{max} etter administrasjon av fluvoksamin.

[0065] Administrasjon av pirfenidon til pasienter som røyker resulterte i en signifikant nedgang i eksponering ($AUC_{0 \rightarrow \infty}$) for pirfenidon, og ble, i gjennomsnitt, omtrent 50 % av eksponeringen for pirfenidon hos pasienter som ikke røykte.

[0066] Mens den foreliggende oppfinnelsen er beskrevet med ulike utførelser og eksempler, skal det forstås at variasjoner og forbedringer vil være opplagt for fagpersoner. Oppfinnelsen skal derfor bare begrenses av det som står i kravene.

1. Pirfenidon for bruk ved behandling av en pasient som har behov for pirfenidon-behandling omfattende administrasjon til en pasient, av en terapeutisk effektiv mengde pirfenidon og unngå bruk eller administrasjon av en sterk inducer av en cytokrom P450 (CYP) som metaboliserer pirfenidon som definert i kravene.
2. Pirfenidonet for bruk i samsvar med avsnitt 1, idet induseren av CYP blir unngått i det minste i 2,5 timer etter administrasjon av pirfenidonet.
3. Pirfenidon for bruk i samsvar med avsnitt 2, hvor pasienten er en røyker og unngår røyking i det minste 2,5 timer etter administrasjon av pirfenidonet.
4. Pirfenidon for bruk ved behandling av en pasient som har behov for pirfenidon-behandling hvorved pasienten mottar en inducer av et cytokrom P450 (CYP) som metaboliserer pirfenidon, i samsvar med kravene, omfattende avbrutt bruk eller administrasjon av induseren av et cytokrom P450 (CYP) som metaboliserer pirfenidon for å unngå en skadelig medikament-reaksjon og administrere en terapeutisk effektiv mengde pirfenidon.
5. Pirfenidonet for bruk i samsvar med avsnitt 4, hvorved induseren av CYP er avbrutt før administrasjon av pirfenidon.
6. Pirfenidonet for bruk i samsvar med avsnitt 5, hvorved induseren av CYP er avbrutt innen 4 uker før administrasjon av pirfenidon.
7. Pirfenidonet for bruk i samsvar med avsnitt 4, hvorved induseren av CYP er avbrutt samtidig med administrasjon av pirfenidon.
8. Pirfenidonet for bruk i samsvar med avsnitt 1 eller 4, hvorved pasienten er en røyker, omfattende avbrutt røyking.

9. Pirfenidonet for bruk i samsvar med avsnitt 8, ytterligere omfattende administrasjon av en nikotin-erstatnings-behandling til pasienten.

10. Pirfenidonet for bruk i samsvar med avsnitt 9, hvorved nikotin-erstatnings-behandlingen omfatter en eller flere av et nikotinplaster, en nikotintyggis, en nikotindrops en nikotin-nesespray og en nikotin-inhalator.

11. Pirfenidonet for bruk i samsvar med avsnitt 8, ytterligere omfattende administrasjon av bupropion-hydroklorid (Zyban) eller varenicline (Chantix) til pasienten.

12. Pirfenidon for bruk i behandling av en pasient som har behov for pirfenidon-behandling omfattende administrasjon til pasienten, av en terapeutisk effektiv mengde pirfenidon, og en eller flere av de følgende:

(a) informere pasienten at sterke indukere av en cytokrom P450 (CYP) som metaboliserer pirfenidon bør unngås eller avbrytes;

(b) informere pasienten at røyking bør unngås eller avbrytes;

(c) informere pasienten at sam-administrasjon av pirfenidon med en induker av CYP som metaboliserer pirfenidon kan endre den terapeutiske effekten av pirfenidon;

(d) informere pasienten at administrasjon av pirfenidon hos pasienter som røyker resulterer i en 50 % nedgang i pirfenidon eksponering sammenlignet med pasienter som ikke røyker, og

(e) informere pasienten i at røyking kan resultere i en avtatt pirfenidon eksponering grunnet risikoen for at røyking skal indukere CYP1A2 metabolismen.

13. Pirfenidon for bruk i samsvar med avsnitt 12, hvorved pasienten er en røyker, og videre omfattende veiledning av pasienten for å vurdere nikotin-erstatning i stedet for røyking.

14. Pirfenidonet for bruk i samsvar med et av avsnittene 12-13, ytterligere omfattende oppmuntring av pasienter som røyker til å slutte å røyke før behandling med pirfenidon.

15. Pirfenidonet for bruk i samsvar med et av avsnittene 1-14, hvorved den terapeutisk effektive mengden av pirfenidon er en total daglig dose på omtrent 2400 mg.

16. Pirfenidon for bruk i samsvar med et av avsnittene 1-15, hvorved pirfenidonet blir administrert tre ganger daglig ved en total daglig dose på omtrent 2400 mg.

17. Pirfenidon for bruk i samsvar med et av avsnittene 1-16, hvorved CYP omfatter CYP1A2.

18. Pirfenidon for bruk i samsvar med et av avsnittene 1-17, hvorved pasienten lider av idopatisk lungefibrose (IPF).

19. Pirfenidon for bruk i samsvar med et av avsnittene 1-18, hvorved pirfenidonet blir sam-administrert med mat.

Patentkrav

1. Pirfenidon for bruk ved behandling av en pasient som har behov for pirfenidon-behandling, **karakterisert** ved at behandlingen omfatter å unngå eller avbryte samtidig bruk eller sam-administrasjon av en sterk inducer av cytokrom P450 1A2 (CYP1A2) for å unngå redusert eksponering for pirfenidon, idet en sterk inducer er sigarett-røyk røyking eller rifampicin.

2. Bruk av pirfenidon i framstillingen av et medikament for behandling av en pasient som har behov for pirfenidon-behandling, **karakterisert** ved at behandlingen omfatter å unngå eller avbryte samtidig bruk eller sam-administrasjon av en sterk inducer av cytokrom P450 1A2 (CYP1A2) for å unngå redusert eksponering for pirfenidon, idet den sterke induseren er sigaretttrøyk, røyking eller rifampicin.

3. Pirfenidon for bruk eller bruk i samsvar med krav 1 eller 2 **karakterisert** ved å at behandlingen omfatter å unngå samtidig bruk eller sam-administrasjon av en sterk inducer for cytokrom P450 1A2 (CYP1A2).

4. Pirfenidon for bruk eller bruk i samsvar med krav 1 eller 2, hvor pasienten unngår samtidig bruk eller sam-administrasjon av den sterke induseren for cytokrom P450 1A2 (CYP1A2).

5. Pirfenidon for bruk eller bruk i samsvar med krav 1 eller 2, hvor pasienten er en røyker som avbryter røykingen for å unngå redusert eksponering for pirfenidon.

6. Pirfenidon for bruk eller bruk i samsvar med krav 5, hvor pasienten avbryter røyking innen 4 uker før administrasjonen av pirfenidon.

7. Pirfenidon for bruk eller bruk i samsvar med krav 5, hvor pasienten avbryter røyking samtidig med starten for administrasjon av pirfenidon.

8. Pirfenidon for bruk eller bruk i samsvar med krav 1 eller 2, hvor pasienten er en røyker og unngår røyking når det brukes pirfenidon.

9. Pirfenidon for bruk eller bruk i samsvar med krav 1 eller 2, **karakterisert** ved at behandlingen omfatter å avbryte eller unngå samtidig bruk eller sam-administrasjon av rifampicin.

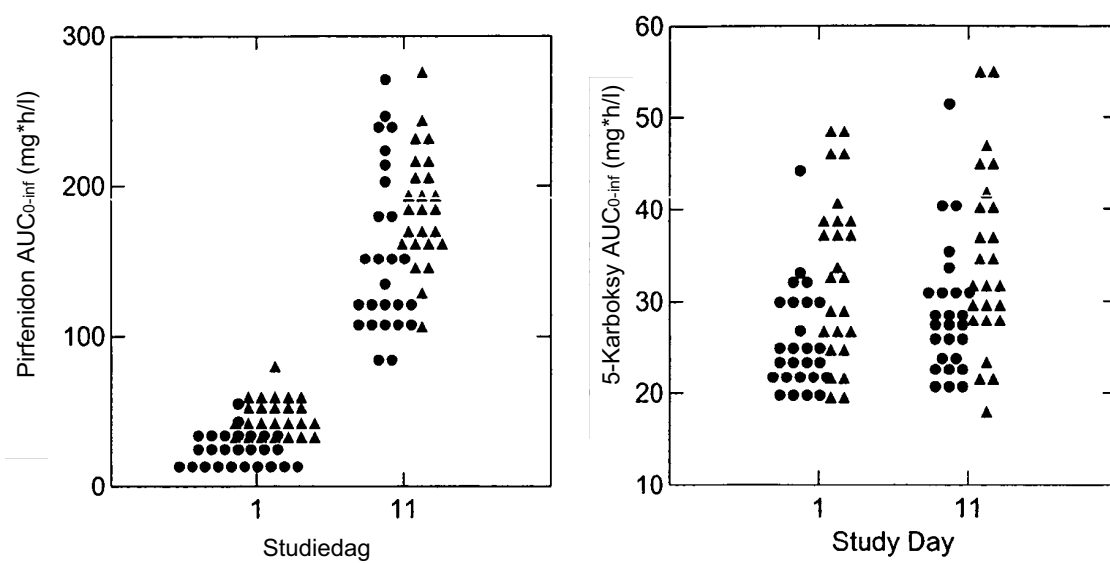
10. Pirfenidon for bruk eller bruk i samsvar med krav 1 eller 9, hvor pasienten lider av en sykdom valgt blant lungefibrose, idopatisk lungefibrose, idopatisk interstitiell lungebetennelse, autoimmune lungesykdommer, benign prostata hypertrofi, koronar- eller myokardinfarkt, atrieflimmer, hjerneinfarkt, myokardfibrose, muskel-skjelett fibrose, sammenvoksninger etter kirurgi, leverkirrose, renal fibrotisk sykdom, fibrotisk vaskulær sykdom, skleroderma, Hermansky-Pudlak syndrom, nevrofibromatose, Alzheimers sykdom, diabetisk retinopati, eller hudlesjoner, lymfeknute-fibrose i forbindelse med HIV, kronisk obstruktiv lungesykdom (COPD), betennelseslungefibrose, reumatisk artritt; revmatoid spondylitt; artrose; urinsyregikt, andre artrittiske forhold; sepsis; septisk sjokk; *****endoloxic shock; gram-negativ sepsis; toksisk sjokk-syndrom; myofasciell smerte-syndrom (MPS); Shigellose; astma; lungesviktsyndrom; inflammatorisk tarmsykdom; Crohns sykdom; psoriasis; eksem; ulcerøs kolitt; glomerulær nefritt; skleroderma; kronisk tyreoiditt; Graves sykdom; Ormonds sykdom; autoimmun gastritt; myasthenia gravis; autoimmun hemolytisk anemi; autoimmun nøytropeni; trombocytopeni; pankreasfibrose; kronisk aktiv hepatitt inkludert hepatisk fibrose; akutt eller kronisk renal sykdom; renal fibrose; diabetisk nefropati; irritabel tarm-syndrom; pyresis; restenose; cerebral malaria; slag eller iskemisk skade; nevralg traume; Alzheimers sykdom; Huntingtons sykdom; Parkinsons sykdom; akutt eller kronisk smerte; allergier, inkludert allergisk rhinitt eller allergisk konjunktivitt; hjertehypertrofi, kronisk hjertesvikt; akutt koronar- syndrom; kakeksi; malaria; lepra; leishmaniasis; Lyme sykdom; Reiters syndrom; akutt synovitis; muskel-degenerasjon, bursitt; tendonitt; seneskjedebetennelse; brokkdannet, skadd eller prolapsset intervertebral disk syndrom; osteopetrose; trombose; silicosis; pulmonær sarkose; bein-resorpsjons-sykdommer, så som osteoporose eller multiple myelom-relaterte bein-lidelser; kreft, inkludert men ikke begrenset til metastatisk bryst-karsinom, kolorektal-karsinom, ondartet melanom, magekreft, eller ikke-småcellet lungekreft; transplantat-versus-vert reaksjon; eller autoimmune sykdommer, så som multippel sklerose, lupus eller fibromyalgi; AIDS eller andre virale sykdommer så som Helvetesild, Herpes Simple I eller II, influensavirus, Severe Acute Respiratory Syndrom (SARS) eller cytomegalovirus; eller diabetes mellitus, proliferative lidelser (inkludert både benign eller ondartete hyperplasier), akutt myelogen leukemi, kronisk myelogen leukemi, Kaposi's sarkom, metastatisk melanom, multiple myelomer, brystkreft, inkludert metastatisk bryst-karsinom; kolorektal-karsinom; ondartet melanom; magekreft; ikke-småcellet lungekreft (NSCLC); bein-metastaser; smerte-lidelsers inkludert nevro-muskulær smerte, hodepine, kreftsmerte, tannpine eller artritt-smerte; angiogenetiske lidelser inkludert solid tumor angiogenese, okulær neovaskularisasjon, eller infantil hemangiom; lidelser i forbindelse med de syklooksigenase- eller lipooksigenase-signaliserende rutene, inkludert lidelser i forbindelse med syklooksigenase-2 (inkludert ødem, feber, analgesi, eller smerte); organ-hypoksi;

thrombin-indusert trombocyttagregasjon; eller protozoale sykdommer.

11. Pirfenidon for bruk eller bruk i samsvar med krav 1 eller 10, hvor pasienten har idopatisk lungefibrose.

12. Pirfenidon for bruk eller bruk i samsvar med krav 1 eller 11, hvor pirfenidonet blir administrert ved en total daglig dose på 2400 mg eller 2403 mg per dag.

13. Pirfenidon for bruk eller bruk i samsvar med krav 1 eller 12, hvor hver dose av administrert pirfenidon er 801 mg.



Figur 1