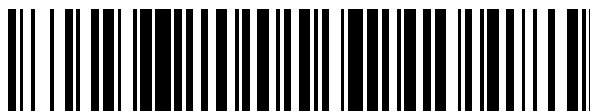


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 525 543**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **06.11.2009** **E 11001414 (9)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **15.10.2014** **EP 2343070**

54 Título: **Tratamiento con pirfenidona en pacientes con función hepática atípica**

30 Prioridad:

10.11.2008 US 113107 P

27.07.2009 US 228943 P

03.09.2009 US 553292

22.04.2009 US 428393

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:

26.12.2014

73 Titular/es:

INTERMUNE, INC. (100.0%)

3280 Bayshore Boulevard

Brisbane, CA 94005-1021, US

72 Inventor/es:

BRADFORD, WILLIAMSON ZIEGLER y

SZWARCBERG, JAVIER

74 Agente/Representante:

CARPINTERO LÓPEZ, Mario

ES 2 525 543 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Tratamiento con pirfenidona en pacientes con función hepática atípica

Antecedentes

Campo de la divulgación

- 5 La divulgación se refiere, en general, a la pirfenidona y a sus usos para reducir los efectos adversos asociados con el tratamiento de enfermedades y trastornos. Más particularmente, la divulgación se refiere a la pirfenidona y a sus usos para reducir la función hepática anormal asociada con la terapia con 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona ("pirfenidona").

Breve descripción de la tecnología relacionada

- 10 Las patentes de EE.UU. N° 3.974.281, 4.042.699 y 4.052.509 generalmente se refieren a la administración de pirfenidona. Las Patentes de EE.UU. N° 5.310.562, 5.518.729 y 5.716.632, todas de Margolin.

- La fibrosis pulmonar puede producirse por una serie de afecciones diferentes, incluyendo sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedad vascular del colágeno, y exposición por inhalación. La fibrosis pulmonar idiopática (FPI) es una entidad distinta, caracterizada por dificultad al respirar, anomalías radiográficas, y pérdida progresiva de la función pulmonar. Es invariablemente progresiva, e implica un pronóstico grave con una esperanza media de vida de 2 a 3 años.

- La pirfenidona se ha administrado a pacientes de FPI. En un estudio de uso compasivo, Raghu et al. ("Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label phase II study." Am J Respir Crit Care Med 159:1061-1069, 1999) informó sobre la administración de pirfenidona. No se observaron acontecimientos adversos hematológicos ni en los valores de la bioquímica en sangre.

- Nagai et al. realizaron un estudio no controlado y abierto de pirfenidona en pacientes ("Open label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis." Internal Medicine 41:1118-1123, 2002). Durante el tratamiento, no se notificaron disfunciones hepáticas, anomalías hematológicas ni reacciones alérgicas o de shock.

- 25 Moises et al. "A double-blind, multicenter study comparing pirfenidone y prednisone fo moderate-to-severe pulmonary fibrosis." Chest 124:1165, 2003 informaron sobre la administración de pirfenidona.

- Azuma et al. "Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis." Am J Respir Crit Care Med 171:1040-1047, 2005) describen la administración de pirfenidona hasta un máximo de 1.800 mg/día de pirfenidona e informa sobre un protocolo para la reducción escalonada y la reexposición a medicamentos tras un acontecimiento adverso.

- La función hepática anormal puede manifestarse como anomalías en los niveles de los biomarcadores de la función hepática, incluyendo alanina transaminasa, aspartato transaminasa, bilirrubina, y/o fosfatasa alcalina, y puede ser un indicador de lesión hepática inducida por medicamentos. Véase FDA Draft Guidance for Industry. Drug-Induced Liver Injury: Premarketing Clinical Evaluation, October 2007.

Sumario

- Un aspecto de la invención proporciona pirfenidona para su uso en la administración de una dosis terapéuticamente efectiva de pirfenidona a un paciente que ha presentado biomarcadores anormales de función hepática, de acuerdo con las reivindicaciones tras la administración de pirfenidona para el tratamiento de la fibrosis, por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática (FPI) como se establece en las reivindicaciones. En algunas realizaciones, es identificado un paciente que presenta un nivel considerablemente anormal de uno, dos, tres, o más marcadores biológicos de la función hepática, por ejemplo el nivel de una anomalía de grado 2, tras la administración de una dosis total objetivo original de pirfenidona, por ejemplo 2.400 mg/día o 2.403 mg/día. En tales pacientes, la dosis de pirfenidona es reducida o suspendida hasta que los niveles de los biomarcadores anormales se aproximen o estén dentro de un campo normal, tras lo cual la pirfenidona es para administrar a pacientes dosis crecientes de pirfenidona, hasta la dosis total objetivo original. Alternativamente, la dosis de pirfenidona no se reduce en absoluto, pero los marcadores biológicos del hígado continúan siendo supervisados. En otra realización, tras una reducción o suspensión temporal opcional de la dosis, la pirfenidona es para administrar a pacientes pirfenidona a una dosis permanentemente reducida de 1.602 mg/día. Como aquí se usa, "dosis original total objetivo" significa la dosis terapéuticamente efectiva aprobada por la U.S. Food and Drug Administration o agencia similar en un país extranjero, opcionalmente otro diferente a Japón. En algunas realizaciones, la dosis original total objetivo es de 2.400 mg/día o 2.403 mg/día de pirfenidona, o 34 mg/kg/día (por ejemplo 33-35 mg/kg/día) de acuerdo con las reivindicaciones, o a partir de 2.200 a 2.600 mg/día de pirfenidona, o desde 31 mg/kg/día hasta 37 mg/kg/día de acuerdo con las reivindicaciones. La dosis total es administrada una, dos o tres veces al día.

De este modo, la invención proporciona pirfenidona para administrar pirfenidona a un paciente a dosis de 2.400

mg/día o 2.403 mg/día tras identificar que el paciente ha presentado una anomalía de grado 2 en la función hepática tras la administración de pirfenidona. En algunas realizaciones, la invención implica continuar la dosis total objetivo, por ejemplo de 2.400 mg/día o 2.403 mg/día, sin suspenderse temporalmente o reducirse la dosis. Los biomarcadores de función hepática del paciente pueden continuar siendo supervisados. En algunas realizaciones la invención implica (a) administrar una dosis inferior a 2.400 mg/día durante un período de tiempo, por ejemplo, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, un mes, seis semanas, o dos meses, seguido de (b) administración de una dosis de 2.400 mg/día o 2.403 mg/día. En realizaciones específicas, la pirfenidona se suspende temporalmente antes de la etapa (a).

En algunas realizaciones de la invención, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de grado 2 de la función hepática del siguiente modo: (a) administrar 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona durante una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática vuelvan a grado 0 o grado 1, y (b) administrar la dosis total original objetivo durante al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. Preferiblemente, la dosis diaria total es administrada tres veces al día, con alimento.

En algunas realizaciones de la invención, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de grado 2 de la función hepática del siguiente modo: (a) administrar 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática vuelva a grado 0 o grado 1, (b) administrar 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona durante una semana, y (c) administrar la dosis total original objetivo durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. Preferiblemente, la dosis total se administra tres veces al día, con alimentos.

En algunas realizaciones de la invención, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de grado 2 de la función hepática del siguiente modo: (a) suspender la administración pirfenidona durante una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática vuelvan a grado 0 o grado 1, (b) administrar 800 mg/día u 801 mg/día de pirfenidona durante una semana, (c) administrar 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona durante una semana, y (d) administrar la dosis total original objetivo durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. Preferentemente, la dosis total diaria se administra tres veces al día, con alimento.

Como alternativa, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de grado 2 de la función hepática a una dosis reducida de forma permanente, por ejemplo 800 o 801 mg/día, o 1.600 o 1.602 mg/día. En algunas realizaciones, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de grado 2 de la función hepática del siguiente modo: administrando 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. En algunas realizaciones, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de grado 2 de la función hepática del siguiente modo: (a) administrar 800 mg/día u 801 mg/día de pirfenidona durante una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de los límites normales, y (b) administrar 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona al paciente durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años.

En otras realizaciones, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de grado 2 de la función hepática del siguiente modo: (a) suspender la pirfenidona durante una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática vuelvan a grado 0 o grado 1, (b) administrar 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona durante una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática estén dentro de los límites normales, y (c) administrar 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona al paciente durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años. En otras realizaciones, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de grado 2 de la función hepática del siguiente modo: (a) suspender la pirfenidona durante una semana, o hasta que los biomarcadores de la función hepática vuelvan a grado 0 o grado 1, y (b) administrar 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona al paciente durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años.

En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, cualquiera de las dosis reducidas de pirfenidona pueden administrarse durante un período de tiempo de 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, dos semanas, o hasta que el nivel de al menos un marcador biológico de la función hepática haya vuelto a estar dentro de los límites normales, o hasta que todos los marcadores biológicos o la función hepática hayan vuelto a estar dentro de los límites normales.

El marcador biológico de la función hepática es alanina transaminasa, y/o aspartato transaminasa, y como opción bilirrubina, y/o fosfatasa alcalina. Se han observado niveles elevados de la gamma glutamil transferasa en algunos

pacientes que reciben pirfenidona, sin deficiencia clínica del hígado, y por eso los niveles elevados de la gamma glutamil transferasa por sí solo no son necesariamente un signo de deficiencia hepática. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, los marcadores biológicos de función hepática pueden excluir la gamma glutamil transferasa. El nivel anormal de alanina transaminasa o aspartato transaminasa y opcionalmente de fosfatasa alcalina está aumentado más de 2,5 veces respecto al límite superior del normal (LSN). El nivel anormal de alanina transaminasa o aspartato transaminasa, y opcionalmente fosfatasa alcalina está aumentado más de 2,5 a 5 veces respecto al límite superior de la normalidad (LSN), esto es, una "anomalía de grado 2 de la función hepática". El nivel anormal de bilirrubina puede estar aumentado más de 1,5 a 3 veces comparado con el límite superior de la normalidad (LSN), por ejemplo, una "anomalía de función hepática de grado 2".

En algunas realizaciones los marcadores biológicos anormales de la función hepática, por ejemplo alanina transaminasa y/o aspartato transaminasa elevados y opcionalmente bilirrubina elevada, se acompañan de signos clínicos de alteración de la función hepática, tal como ictericia.

Aspectos y ventajas adicionales serán obvios para los expertos ordinarios en la técnica a partir de una revisión de la siguiente descripción detallada, tomada junto con los ejemplos. Mientras que la invención es susceptible de realizaciones en varias formas, la descripción siguiente incluye realizaciones específicas entendiendo que la divulgación es ilustrativa.

Descripción detallada

La invención proporciona pirfenidona para administrar una dosis completa terapéuticamente efectiva de pirfenidona a un paciente que ha presentado niveles anormales de marcadores biológicos de la función hepática después de que el paciente haya recibido tratamiento con pirfenidona como se establece en las reivindicaciones. A causa de que las anomalías de la función hepática pueden ser indicativas de lesión hepática inducida por medicamentos (hepatotoxicidad), es importante determinar si las anomalías reflejan lesión hepática o meramente indican toxicidad que se solucionará con el tiempo mientras se continúe tomando el medicamento. De acuerdo con la presente invención, incluso los pacientes que presentan función hepática anormal pueden continuar tomando pirfenidona a la dosis completa objetivo original, opcionalmente después de un período corto de suspensión de pirfenidona o tomando la pirfenidona a dosis reducidas. Este régimen de administración tiene la ventaja de maximizar el tiempo de la dosis completa objetivo de medicamento y en consecuencia el potencial de un efecto terapéutico beneficioso.

La invención incluye opcionalmente identificar la función anormal del hígado en un paciente que está recibiendo pirfenidona, y supervisar los marcadores biológicos de la función hepática en un paciente que está recibiendo una dosis reducida de pirfenidona. En cualquiera de los aspectos de la invención descrita en el presente documento, los niveles de AST y/o ALT pueden estar elevados, por ejemplo hasta un nivel de grado 2. Los niveles de AST y bilirrubina pueden estar elevados, o los niveles de AST o ALP pueden estar elevados, o los niveles de AST y GGT pueden estar elevados, o los niveles de ALT y bilirrubina pueden estar elevados, o los niveles de ALT y ALP pueden estar elevados, o los niveles de ALT y GGT pueden estar elevados, por ejemplo hasta un nivel de grado 2. Tres marcadores biológicos de la función hepática, por ejemplo, ALT y AST y bilirrubina, o ALT y AST y ALP, pueden estar elevados hasta un grado 2. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, los marcadores biológicos de la función hepática pueden excluir la gamma glutamil transferasa.

En algunas realizaciones de la invención, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de grado 2 de la función hepática tras la administración de pirfenidona del siguiente modo: (a) administrar al menos 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona, o 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-24 mg/kg/día) según lo abarcado por las reivindicaciones, o desde 1.400-1.800 mg/día de pirfenidona, o a partir de 20 mg/kg/día hasta 26 mg/kg/día según lo abarcado por las reivindicaciones, durante un período de tiempo. En algunas realizaciones, a la etapa (a) del sigue (b) administrar la dosis total original objetivo. En otras realizaciones, la dosis total original objetivo se continúa sin una reducción o suspensión temporal de la dosis. En algunas realizaciones, el período de tiempo de la etapa (a) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, 1 mes, o hasta que el nivel de al menos un marcador biológico de función hepática haya vuelto a estar dentro de los límites normales, o hasta que los marcadores biológicos o la función hepática haya vuelto a estar dentro de los límites normales. En algunas realizaciones, la etapa (b) se lleva a cabo durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años, o más. Opcionalmente la invención incluye medir uno o más marcadores biológicos de la función hepática durante la etapa (a) y/o la etapa (b).

En algunas realizaciones de la invención, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de grado 2 de la función hepática del siguiente modo: (a) administrar al menos 800 mg/día o 801 mg/día de pirfenidona, o 11 mg/kg/día (por ejemplo 10-12 mg/kg/día) hasta donde abarcan las reivindicaciones, o de 600-1000 mg/día, o de 700-900 mg/día, o de 8 mg/kg/día a 15 mg/kg/día hasta donde abarcan las reivindicaciones, durante un período de tiempo, (b) administrar al menos 1.600 mg/día o 1.602 mg/día pirfenidona, o 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-2 mg/kg/día) hasta donde abarcan las reivindicaciones, o de 1.400-1.800 mg/día de pirfenidona, o de 20 mg/kg/día a 26 mg/kg/día hasta donde abarcan las reivindicaciones, durante un período de tiempo, y (c) administrar la dosis completa original objetivo. En algunas realizaciones, el período de tiempo de la etapa (a) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, 1 mes, o hasta que el nivel de al menos un

marcador biológico de la función hepática haya vuelto a estar dentro de los límites normales, o grado 1, o hasta que todos los marcadores biológicos o la función hepática hayan vuelto a estar dentro de los límites normales, o al grado 1. En algunas realizaciones, el período de tiempo de la etapa (b) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, 1 mes, o hasta que el nivel de al menos un marcador biológico de la función hepática haya vuelto a estar dentro de los límites normales, o grado 1, o hasta que los marcadores biológicos o la función hepática hayan vuelto a estar dentro de los límites normales. En algunas realizaciones, la etapa (c) es llevado a cabo durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años, o más. Opcionalmente la invención incluye medir uno o más marcadores biológicos de la función hepática durante la etapa (a) y/o la etapa (b) y/o la etapa (c).

En algunas realizaciones de la invención, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de grado 2 de la función hepática del siguiente modo: (a) suspender la pirfenidona durante un período de tiempo, (b) administrar al menos 800 mg/día o 801 mg/día pirfenidona, o 11 mg/kg/día (por ejemplo 10-12 mg/kg/día) hasta donde abarcan las reivindicaciones, o de 600-1000 mg/día, o de 700-900 mg/día, o de 8 mg/kg/día a 15 mg/kg/día hasta donde abarcan las reivindicaciones, durante un período de tiempo, (c) administrar al menos 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona, o 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-24 mg/kg/día) hasta donde abarcan las reivindicaciones, o de 1.400-1.800 mg/día de pirfenidona, o de 20 mg/kg/día a 26 mg/kg/día hasta donde abarcan las reivindicaciones, durante un período de tiempo, y (d) administrar la dosis completa original objetivo. En algunas realizaciones, el período de tiempo de la etapa (a) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, 1 mes, o hasta que el nivel de al menos un marcador biológico de la función hepática haya vuelto a estar dentro de los límites normales, o grado 1, o hasta que todos los marcadores biológicos o la función hepática hayan vuelto a estar dentro de los límites normales, o grado 1. En algunas realizaciones, el período de tiempo de la etapa (b) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, 1 mes, o hasta que el nivel de al menos un marcador biológico de la función hepática haya vuelto a estar dentro de los límites normales, o grado 1, o hasta que todos los marcadores biológicos o la función hepática hayan vuelto a estar dentro de los límites normales, o grado 1. En algunas realizaciones, el período de tiempo de la etapa (c) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, 1 mes, o hasta que el nivel de al menos un marcador biológico de la función hepática ha vuelto a estar dentro de los límites normales, o grado 1, o hasta que todos los marcadores biológicos o función hepática ha vuelto a estar dentro de los límites normales, o grado 1. En algunas realizaciones, la etapa (d) se lleva a cabo durante un período de tiempo de al menos una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas o un mes, dos meses, o tres meses, o un año, o dos años, o tres años, o cuatro años, o cinco años, o siete años, o diez años, o más. Opcionalmente la invención incluye medir uno o más marcadores biológicos de la función hepática durante la etapa (a) y/o la etapa (b) y/o la etapa (c) y/o la etapa (d).

La pirfenidona puede proporcionarse en forma de comprimidos o cápsulas o cualquier otra forma de dosis oral, y típicamente se formula para administración oral. Ejemplos de formulaciones en cápsulas se describen en el documento WO 2007/038315 (nº de solicitud internacional. PCT/US2006/037057).

La terapia de pirfenidona puede estar asociada con efectos adversos, incluyendo irritación por fotosensibilidad, anorexia (disminución del apetito), molestias estomacales, náuseas, ardor de estómago, sopor (somnolencia), fatiga, infección del tracto respiratorio superior, fiebre, sangre oculta en orina positiva, elevación de los niveles de la proteína C reactiva (CRP), reducción de peso, dolor de cabeza, estreñimiento, y malestar. La función anormal del hígado también puede suceder como un efecto adverso (EA) en pacientes que reciben pirfenidona. Antes de recibir pirfenidona, la función hepática basal del paciente puede ser, y típicamente es, normal. La función hepática puede determinarse mediante varios medios conocidos en la técnica, tales como análisis de la bioquímica en sangre que miden marcadores biológicos de la función hepática. Ejemplos de marcadores biológicos de la función hepática incluyen, pero no están limitados a, alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gamma glutamil transferasa (GGT).

La alanina transaminasa (ALT), también llamada transaminasa piruvato glutámico de suero (SGPT) o alanina aminotransferasa (ALAT), cataliza la transferencia de un grupo aminoácido de alanina a α -cetoglutarato para producir piruvato y glutamato. Cuando el hígado esta dañado, los niveles de ALT en la sangre pueden subir debido a la fuga de ALT a la sangre de hepatocitos dañados o necrosados.

La aspartato transaminasa (AST) también llamada transaminasa oxaloacética glutámica de suero (SGOT o GOT) o aspartato aminotransferasa (ASAT), cataliza la transferencia de un grupo aminoácido de aspartato a α -cetoglutarato para producir oxaloacetato y glutamato. La AST puede aumentar en respuesta al daño hepático. La elevación de la AST también puede deberse a daños en otras fuentes, incluyendo glóbulos rojos, músculo cardíaco, músculo esquelético, tejido renal, y tejido cerebral. La proporción de AST a ALT puede usarse como un marcador biológico de daño hepático.

La bilirrubina es un catabolito del grupo hemo que se elimina por el hígado. La conjugación de bilirrubina con ácido glucurónico por los hepatocitos produce bilirrubina directa, un producto soluble en agua que es fácilmente eliminado del cuerpo. La bilirrubina indirecta no está conjugada, y la suma de la bilirrubina directa e indirecta constituye la bilirrubina total. Niveles elevados de bilirrubina total pueden ser indicativos de deficiencia hepática.

La fosfatasa alcalina (ALP) hidroliza grupos fosfato de varias moléculas y está presente en las células que revisten los conductos biliares del hígado. Los niveles de ALP en plasma pueden aumentar en respuesta a lesión hepática, y son más elevados en niños en crecimiento y pacientes mayores con enfermedad de Paget. Sin embargo, niveles elevados de ALP normalmente reflejan enfermedad del árbol biliar.

- 5 Los grados de los efectos adversos para la función anormal de hígado se definen en el presente documento mediante los Criterios Comunes de Toxicidad modificados (CTC) proporcionados en la Tabla 1. Véanse los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos v3.0 (CTCAE) publicados el 9 de agosto de 2006 por el National Cancer Institute.

Tabla 1. Criterios comunes de toxicidad modificados

Toxicidad	Grado				
	0	1	2	3	4
ALT	DLN	>LSN-2.5 x LSN	>2.5-5 x LSN	>5-20 x LSN	>20 x LSN
AST	DLN	> LSN-2.5 x LSN	>2.5-5 x LSN	>5-20 x LSN	>20 x LSN
Bilirrubina	DLN	> LSN-1.5 x LSN	>1.5-3 x LSN	>3-10 x LSN	>10 x LSN
ALP	DLN	> LSN-2.5 x LSN	>2.5-5 x LSN	>5-20 x LSN	>20 x LSN
GGT	DLN	> LSN-2.5 x LSN	>2.5-5 x LSN	>5-20 x LSN	>20 x LSN
(DLN= dentro de los límites normales; LSN= límite superior de la normalidad)					

- 10 El LSN para varios indicadores de la función hepática depende del ensayo usado, la población de pacientes y del intervalo de valores normales de cada laboratorio para el marcador biológico específico, pero el profesional experto lo puede determinar fácilmente. Valores a modo de ejemplo para intervalos normales para una población adulta saludable se exponen en la Tabla 2 a continuación. Véase Cecil Textbook of Medicine, pp. 2317-2341, W.B. Saunders & Co. (1985).

Tabla 2

ALT	8-20 U/L
AST	8-20 U/L
Bilirrubina	0,2-1,0 mg/dl 3.4-17,1 µmol/l
ALP	20-70 U/L
GGT	Hombres: 9-50 U/l Mujeres: 8-40 U/l

- 20 Los niveles de grado 0 se caracterizan por niveles del marcador biológico dentro de los límites normales (DLN). Función hepática "Normal", como se usa en el presente documento, se refiere a efectos adversos de grado 0. Función hepática "Anormal", como se usa en el presente documento, se refiere al grado 1 y a los efectos adversos anteriores.

- 30 "Las anomalías de función hepática de grado 1 " incluyen elevaciones de ALT, AST, ALP, o GGT superiores al LSN y menores que o iguales a 2,5 veces el LSN. Las anomalías de la función hepática de grado 1 también incluyen elevaciones de los niveles de bilirrubina mayores que el LSN y menores que o iguales a 1,5 veces el LSN.

- 35 "Anomalías de la función hepática de grado 2" incluyen elevaciones de alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), fosfatasa alcalina (ALP), o gamma glutamil transferasa (GGT) mayores que 2,5 veces y menores que o iguales a 5 veces el límite superior del normal (LSN). También incluyen elevaciones de los niveles de bilirrubina mayores que 1,5 veces y menores que o iguales a 3 veces el LSN.

"Anomalías de la función hepática de grado 3" incluyen elevaciones de ALT, AST, ALP, o GGT mayores que 5 veces menos que o iguales a 20 veces el LSN. Las anomalías de función hepática de grado 3 también incluyen niveles de

elevaciones de bilirrubina mayores a 3 veces y menores que o iguales a 10 veces el LSN.

"Anomalías de la función hepática de grado 4" incluyen elevaciones de ALT, AST, ALP, o GGT mayores que 20 veces el LSN. Anomalías de la función hepática de grado 4 también incluyen elevaciones de niveles de bilirrubina mayores que 10 veces el LSN.

- 5 La presente divulgación proporciona pirfenidona para tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática y que recibe una dosis completa objetivo de pirfenidona, en donde la dosis completa objetivo es 2.400 o 2.403 mg de pirfenidona al día. De acuerdo con la invención, a un paciente con función hepática anormal como se establece en las reivindicaciones se le administra una segunda dosis de pirfenidona, en la que la segunda dosis es 1.600 o 1.602 mg de pirfenidona al día hasta que la función hepática esté dentro de los límites normales, seguido de la
10 administración al paciente de la dosis completa objetivo de 2.400 o 2.403 mg de pirfenidona al día.

Se contempla que la divulgación del presente documento incluye realizaciones que incluyen cualquier combinación de uno o más de los elementos, características y etapas opcionales adicionales, descritos adicionalmente en el presente documento (incluyendo los descritos en los ejemplos), a menos que se indique otra cosa.

- 15 Se apreciará que la invención proporciona pirfenidona como un medicamento en el que el modelo de administración del medicamento comprende la administración de acuerdo con cualquiera de los modos descritos en el presente documento.

- Se apreciará que la divulgación proporciona pirfenidona para su uso al tratar un paciente con fibrosis pulmonar idiopática de acuerdo con cualquiera de los regímenes de tratamiento antes descritos con respecto a la invención para la administración de pirfenidona a un paciente para tratar la fibrosis pulmonar idiopática. La pirfenidona se
20 envasa y presenta para su uso en un tratamiento a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática de acuerdo con tales regímenes de tratamiento. El paciente es uno que ha presentado marcadores biológicos anormales de la función hepática en el ejemplo 1. Durante el curso del tratamiento de pirfenidona, los pacientes exhiben la divulgación para administración de de pirfenidona a un paciente para tratar la fibrosis pulmonar idiopática.

- 25 En particular, la divulgación incluye pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática, dicho paciente habiendo presentado una anomalía de grado 2 en uno o más marcadores biológicos de la función hepática tras la administración de pirfenidona como establecido en las reivindicaciones, en donde se administra pirfenidona a dicho paciente a dosis de 2.400 mg/día o 2.403 mg/día. Opcionalmente, antes de la administración de pirfenidona a dosis de 2.400 mg/día o 2.403 mg/día, a dicho paciente se le administra pirfenidona a dosis inferiores a 2.400 mg/día durante un período de tiempo.

- 30 La divulgación además incluye pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática, dicho paciente habiendo presentado una anomalía de grado 2 en uno o más marcadores biológicos de la función hepática tras la administración de pirfenidona como expuesto en las reivindicaciones, en donde a dicho paciente se le administra pirfenidona a dosis de 1.600 mg/día o 1.602 mg/día. Opcionalmente, antes de la administración de pirfenidona a dosis inferiores a 1.600 mg/día o 1.602 mg/día, se administra a dicho paciente
35 pirfenidona a dosis inferiores a 1.600 mg/día durante un período de tiempo.

- Se apreciará que la divulgación proporciona el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática de acuerdo con cualquiera de los regímenes de tratamiento como se han descrito anteriormente con respecto a cualquiera de la invención. Los medicamentos fabricados de acuerdo con este aspecto de la invención son para su uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática de
40 acuerdo con tales regímenes de tratamiento. El medicamento fabricado de este modo se administra al paciente de acuerdo con los regímenes de tratamiento como se han descrito anteriormente. El paciente es uno que ha presentado marcadores biológicos anormales de la función hepática tras la administración de pirfenidona como se ha descrito anteriormente con respecto a la invención para administrar pirfenidona a un paciente para tratar la fibrosis pulmonar idiopática o a un paciente que se beneficiaría de la administración de pirfenidona.

- 45 En particular, la divulgación incluye el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática, habiendo presentado dicho paciente una anomalía de grado 2 en uno o más marcadores biológicos de la función hepática tras la administración de pirfenidona, en el que se administra a dicho paciente pirfenidona a dosis de 2.400 mg/día o 2.403 mg/día. Opcionalmente, antes de la administración de pirfenidona a dosis de 2.400 mg/día o 2.403 mg/día, se administra pirfenidona a dicho paciente a dosis inferiores a
50 2.400 mg/día durante un período de tiempo.

- Respecto a los aspectos de la divulgación relacionados con pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática y para el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática, las preferencias expresadas con respecto a las realizaciones preferidas del aspecto de la invención relacionado con pirfenidona para administrar pirfenidona para tratar a un paciente con
55 fibrosis pulmonar idiopática se aplican del mismo modo. De un modo similar, los ejemplos se refieren a la pirfenidona para su uso para tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática y al uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática.

Ejemplos

Los siguientes ejemplos se proporcionan a efectos ilustrativos.

Ejemplo 1

Régimen de dosificación de pirfenidona

- 5 Los pacientes comienzan el tratamiento de pirfenidona recibiendo dosis crecientes de pirfenidona durante un período de 15 días hasta que se alcanza la dosis completa de mantenimiento. Específicamente, desde los días 1 a 7, se administra a los pacientes una cápsula de 267 mg de pirfenidona tres veces al día. Durante los días 8 a 14, los pacientes reciben dos cápsulas de 267 mg de pirfenidona tres veces al día. Desde el día 15 en adelante, los pacientes son tratados con tres cápsulas de 267 mg de pirfenidona tres veces al día. La pirfenidona se administra por vía oral y cada dosis debe tomarse con alimentos. Si el paciente es incapaz de comer, la dosis de pirfenidona se tomará con leche o zumo (excluyendo zumo de pomelo).

- Se sabe que la pirfenidona causa reacciones de fotosensibilidad; por tanto durante todo el período de tratamiento, los pacientes deben usar bloqueador solar que proteja al menos contra los rayos UV-A con un factor de protección solar (SPF) de 50. Además, los pacientes deberían llevar ropa apropiada para minimizar la exposición solar y, si es posible, evitar otros medicamentos que se sabe que causan reacciones de fotosensibilidad.

- Una vez se alcanza la dosis total de mantenimiento, la pirfenidona se administra por vía oral a los pacientes tres veces al día para proporcionar una dosis diaria de 2.403 mg de pirfenidona. Cada una de las tres dosis de 801 mg de pirfenidona incluye tres cápsulas de 267 mg de pirfenidona cada una. Los contenidos de las cápsula de 267 mg de pirfenidona son pirfenidona (82,15%); croscarmelosa sódica (8,15%); celulosa microcristalina (7,39%); povidona, USP, EP (1,85%); y estearato de magnesio (0,46%).

- Los pacientes reciben pirfenidona hasta durante 72 semanas. Algunos pacientes son tratados durante más de 72 semanas. En las semanas 2, 4, 6, 12, y cada 12 semanas (\pm 2 semanas) a partir de entonces durante el período de tratamiento, con la excepción de la semana 72 y en la visita de finalización del tratamiento se somete a los pacientes a examen y se obtienen los historiales como se detalla en las etapas siguientes.

1. Se obtiene el historial del paciente para incluir una revisión de los efectos adversos (EA) y los efectos adversos graves (EAG), el uso de medicaciones concomitantes, el uso de oxígeno, las hospitalizaciones, las exacerbaciones de la FPI o la descompensación respiratoria aguda, y la dosificación.

2. Se realiza una exploración física a los pacientes y se miden las constantes vitales y el peso.

3. Se evalúa la función pulmonar mediante espirometría antes y después de la administración de broncodilatadores. Se miden la capacidad vital forzada (FVC) y el volumen espiratorio forzado en un segundo (FEV1).

4. Se realizan análisis clínicos de laboratorio, incluyendo hematología, química en suero, pruebas de embarazo para mujeres en edad fértil, y análisis de orina con examen microscópico.

5. Se administran cuestionarios, incluyendo el Cuestionario de Falta de Aliento de la Universidad de California en San Diego (UCSD SOBQ) el Cuestionario Respiratorio del Hospital St. George (SGRQ), y el Cuestionario de la Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud (WHO QOL). Tras la semana 72, solamente se realizan los UCSD SOBQ y SGRQ en las visitas programadas de la semana 12.

- Adicionalmente, cada 24 semanas comenzando con la Semana 12 (por ejemplo, las semanas 12, 36, y 60), se obtienen mediciones de electrocardiograma (ECG). Los datos de ECG se obtienen antes de la administración de broncodilatadores para medir la función pulmonar (PFT). En la visita de la semana 36, se obtienen datos farmacocinéticos (PK) para pacientes seleccionados.

- Si un paciente experimenta una elevación de grado 1 o mayor de los niveles de alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) o bilirrubina que no están dentro de la invención en la visita basal o tras el comienzo del aumento de la dosis de pirfenidona hasta, e incluida, la semana 6, debe realizarse un análisis de bioquímica en suero adicional entre las semanas 8 y 10.

Ejemplo 2

Modificación del régimen de dosificación de pirfenidona en respuesta a las elevaciones de grado 2 en la prueba de la función hepática (LFT)

- Se trata a los pacientes con pirfenidona de acuerdo con el Ejemplo 1. Durante el transcurso del tratamiento de pirfenidona, los pacientes que presentan resultados anormales en la prueba de la función hepática son candidatos a la modificación de dosis. Como se ha descrito en el Ejemplo 1, se realizan análisis de bioquímica de suero en los intervalos planificados durante el período de tratamiento para vigilar diversos parámetros, incluidos los marcadores biológicos de la función hepática tales como alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina,

fosfatasa alcalina (ALP) y gamma glutamil transferasa (GGT).

Si un paciente experimenta un incremento de grado 2 en cualquiera de AST o ALT, la dosis de pirfenidona se reduce a una cápsula de 267 mg de pirfenidona tres veces al día. Mientras recibe la dosis reducida de pirfenidona, se somete el paciente a control adicional de los niveles de AST, ALT y bilirrubina. La dosis reducida de pirfenidona se continúa al menos hasta que los niveles de AST, ALT y bilirrubina son todos de grado 1 o están dentro de los límites normales (grado 0). La dosis reducida de pirfenidona puede administrarse durante un período de tiempo después de que los niveles de AST, ALT y bilirrubina han alcanzado el grado 1 o grado 0.

En cualquier momento después de que los niveles de AST, ALT y bilirrubina han vuelto a grado 0 o grado 1, la dosis de pirfenidona puede volver a aumentarse de una manera coherente con el aumento de la dosis inicial, hasta una dosis de 6 cápsulas al día. Después de que los niveles de AST, ALT y bilirrubina se han resuelto a grado 0 o grado 1, la dosis de pirfenidona también puede volver a incrementarse de manera coherente con el aumento de la dosis inicial, hasta un máximo de 9 cápsulas al día.

Opcionalmente se realizan análisis de bioquímica en suero a intervalos planificados durante el período de intensificación, por ejemplo semanalmente o cada 2 semanas, o cada 3 semanas, o cada mes para controlar diversos parámetros, incluidos los marcadores biológicos de la función hepática tales como alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP) y gamma glutamil transferasa (GGT).

Ejemplo 3

Suspensión temporal de la dosificación de pirfenidona en respuesta a elevaciones de grado 2 en la prueba de la función hepática (LFT)

Se trata a los pacientes con pirfenidona de acuerdo con el Ejemplo 1. Durante el transcurso del tratamiento de pirfenidona, los pacientes que han presentado resultados anormales en la prueba de función hepática son candidatos a la modificación de la dosis. Como se ha descrito en el Ejemplo 1, se realizan análisis de bioquímica en suero a intervalos planificados durante el período de tratamiento para controlar diversos parámetros, incluidos los marcadores biológicos de la función hepática, tales como alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gamma-glutamil transferasa (GGT).

Si un paciente experimenta un incremento de grado 2 en cualquiera de AST o ALT, se suspende la dosis de pirfenidona. Después de la suspensión de la dosis de pirfenidona, se somete al paciente a un control adicional de los niveles de AST, ALT y bilirrubina. La dosificación de pirfenidona se suspende al menos hasta que los niveles de AST, ALT y bilirrubina son todos de grado 1 o están dentro de los límites normales (grado 0). La dosis de pirfenidona puede suspenderse durante un período de tiempo después de que los niveles de AST, ALT y bilirrubina hayan alcanzado el grado 1 o grado 0.

Después de que los niveles de AST, ALT y bilirrubina han vuelto a grado 0 o grado 1, si el paciente no ha tomado medicamentos durante 14 días o más, se vuelve a incrementar la dosis de pirfenidona de una manera coherente con el aumento de dosis inicial, hasta una dosis de 6 o 9 cápsulas al día, por ejemplo 1.602 mg/día o 2.403 mg/día. Como alternativa, después de que los niveles de AST, ALT y bilirrubina han vuelto a grado 0 o grado 1, la dosis de pirfenidona se reinstaura a una dosis de 6 cápsulas al día, por ejemplo 1.602 mg/día, y se vuelve a incrementar después de 1 semana hasta el máximo de 9 cápsulas al día.

Opcionalmente se realizan análisis de bioquímica en suero a intervalos planificados durante el período de intensificación, por ejemplo, semanalmente o cada 2 semanas, o cada mes, para controlar diversos parámetros, incluidos los marcadores biológicos de la función hepática, tales como alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gamma-glutamil transferasa (GGT).

Ejemplo 4

Modificación del régimen de dosificación de pirfenidona a 2 cápsulas tres veces al día en respuesta a las elevaciones de grado 2 en la prueba de la función hepática (LFT)

Se trata a los pacientes con pirfenidona de acuerdo con el Ejemplo 1. Durante el transcurso del tratamiento con pirfenidona, los pacientes que presentaron resultados anormales en la prueba de función hepática son candidatos a la modificación de la dosis. Como se describe en el Ejemplo 1, las pruebas de bioquímica en suero se realizaron a intervalos planificados durante el período de tratamiento para controlar diversos parámetros, incluidos los marcadores biológicos de la función hepática, tales como alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gamma-glutamil transferasa (GGT).

Si un paciente experimenta un incremento de grado 2 en cualquiera de AST o ALT, la dosis de pirfenidona se reduce a dos cápsulas de 267 mg de pirfenidona tres veces al día, por ejemplo de 1.602 mg/día. Mientras que recibe la dosis reducida de pirfenidona, se somete al paciente a un control adicional de los niveles de AST, ALT y bilirrubina. La dosis reducida de pirfenidona se continúa al menos hasta que los niveles de AST, ALT y bilirrubina son de grado 1 o se encuentran dentro de los límites normales (grado 0). La dosis reducida de pirfenidona puede administrarse

durante un período después de que los niveles de AST, ALT y bilirrubina han alcanzado el grado 1 o el grado 0.

Tras 1 semana de tratamiento con 1.602 mg/día, si los niveles de AST, ALT y bilirrubina se han resuelto a grado 0 o grado 1, la dosis de pirfenidona puede volver a aumentarse a un máximo de 9 cápsulas al día, por ejemplo 2.403 mg.

5 Ejemplo 5

Régimen de dosificación de pirfenidona sin modificar en respuesta a elevaciones de grado 1 o grado 2 en la prueba de la función hepática (LFT)

Se trató a los pacientes con pirfenidona de acuerdo con el Ejemplo 1. Durante el transcurso del tratamiento con pirfenidona, algunos pacientes presentaron resultados anormales en la prueba de función hepática. Como se describe en el Ejemplo 1, los análisis de bioquímica en suero se realizaron a intervalos planificados durante el período de tratamiento para controlar diversos parámetros, incluidos los marcadores biológicos de la función hepática tales como alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP), y gamma-glutamyl transferasa (GGT).

Si un paciente presentaba un incremento de grado 2 en cualquiera de AST o ALT, la dosis de pirfenidona no se redujo para algunos pacientes. El paciente continuó recibiendo la dosis completa objetivo de 2.403 mg/día. Mientras recibía la dosis completa objetivo, se supervisaron los niveles de AST, ALT y bilirrubina en el paciente

Ejemplo 6

Incidencia de las anomalías de la función hepática y respuesta al régimen de dosificación

Anomalías de grado 1 en la función hepática (no entran dentro de la invención)

En un estudio de 345 pacientes con fibrosis pulmonar idiopática que recibieron pirfenidona tres veces al día para una dosis total diaria de 2.403 mg/día, 49 pacientes sin una anomalía basal en la función hepática presentaron una elevación de grado 1 en los niveles de AST o ALT tras la administración de pirfenidona. De los 49 pacientes, tres pacientes con una elevación de grado 1 en la prueba de función hepática presentaron un acontecimiento de tratamiento adverso emergente durante el tratamiento de elevación de los niveles de AST o ALT. En un paciente, la dosis del medicamento de estudio se redujo a 1.602 mg/día para el resto de participación en el estudio (desde el día 51 hasta el día 602), y la anomalía de grado 1 de AST o ALT volvió a grado 0. Para el segundo paciente, la dosis del medicamento de estudio se redujo a 1.602 mg/día y luego se incrementó a 2.403 mg/día para el resto de participación en el estudio y el nivel de ALT volvió a grado 0. En el tercer paciente se redujo la dosis del medicamento de estudio a 801 mg/día, completando al final el estudio a 1.602 mg/día, en cuyo momento los niveles de ALT volvieron a grado 0. Los pacientes restantes (46 pacientes) no recibieron ninguna modificación de dosis.

Anomalías de grado 2 en la función hepática

Quince pacientes desarrollaron una anomalía de grado 2 en la prueba de función hepática en los niveles de AST y/o ALT tras la administración de pirfenidona a 2.403 mg/día. De los quince pacientes, 12 habían informado de acontecimientos adversos emergentes de AST o ALT incrementada o hepatitis. Las elevaciones en la prueba de función hepática para los tres pacientes restantes no se documentaron como un acontecimiento adverso (se trata más adelante).

De los doce pacientes, dos pacientes recibieron administración continuada de pirfenidona a la dosis completa diaria de 2.403 mg/día. La prueba de función hepática de un paciente se resolvió a un grado 0. El otro paciente tenía un historial de esteatosis y una anomalía de grado 1 anterior al tratamiento de pirfenidona y se sometió a una reducción de dosis por razones no relacionadas (irritación y diarrea), no por pruebas anómalas de la función hepática, y finalizó el estudio con una elevación de grado 1.

En dos pacientes se produjo una reducción temporal o una suspensión temporal de la dosis de pirfenidona, y fueron reexpuestos y se incrementó de nuevo a una dosis completa. Completaron el estudio a la dosis total de 2.403 mg/día con niveles normales de las enzimas hepáticas.

Siete pacientes se sometieron a una reducción permanente de la dosis de pirfenidona, en algunos casos tras una suspensión temporal del medicamento; a la finalización del estudio, 3 pacientes estaban recibiendo 801 mg/día y 4 pacientes estaban recibiendo 1.602 mg/día. Con la excepción de un paciente, no se intentó con estos pacientes la reexposición con una dosis superior. El paciente que fue reexpuesto recibió la dosis total de 2.403 mg/día, pero la dosis se redujo más tarde debido a una reaparición de elevación de grado 2 de los niveles de ALT. Los siete pacientes completaron el estudio con resolución de transaminasas, excepto un paciente que tenía una elevación de grado 1 al finalizar el estudio.

Un paciente interrumpió el tratamiento debido a pruebas anormales de función hepática en los niveles de AST y/o ALT. La dosis para este paciente se redujo inicialmente a 1.602 mg/día, después se suspendió, y luego se reanudaron los 1.602 mg/día. Para este paciente, sin embargo, el tratamiento se suspendió permanentemente

porque la elevación de grado 2 de AST coincidía con elevación de grado 3 de ALT en las pruebas de función hepática.

- 5 De los tres pacientes cuyas elevaciones de la prueba de función hepática no se documentaron como un acontecimiento adverso, uno tenía elevación basal de grado 1 de AST y ALT y experimentó una elevación de grado 1 de los niveles de AST en la última evaluación documentada. En este paciente no se realizó ninguna modificación de la dosis tras una elevación de grado 2 en los niveles de AST y/o ALT. Un segundo paciente con una elevación de grado 2 de transaminasa suspendió temporalmente el tratamiento por oclusión aguda de la arteria cerebral. Los niveles de transaminasa volvieron a lo normal una vez que la dosis se incrementó de nuevo a 2.403 mg/día, y el paciente completó el estudio con transaminasas normales. El tercer paciente no sufrió anomalías en la prueba de
- 10 función hepática mientras estaba en tratamiento hasta el día 422, después el paciente experimentó una elevación de grado 2 de los niveles de AST y de grado 1 de los niveles de ALT con insuficiencia respiratoria debido a la FPI. El medicamento de ensayo se suspendió el mismo día por insuficiencia respiratoria. El paciente fue hospitalizado el día 434 y murió el día 439 debido a la insuficiencia respiratoria.

Anomalías de grado 3 en la función hepática (no entra dentro de la invención)

- 15 Cuatro pacientes desarrollaron anomalía de función hepática de grado 3 en los niveles de AST y/o ALT tras la administración de pirfenidona, todos los cuáles presentaron un acontecimiento adverso emergente durante el tratamiento de niveles aumentados de AST y/o ALT. Dos de los cuatro pacientes interrumpieron el medicamento de estudio por pruebas elevadas de la función hepática. En ambos ejemplos, las anomalías no se habían solucionado, y las últimas anomalías documentadas fueron de grado 2 y de grado 3. Los otros dos pacientes presentaron
- 20 anomalías de grado 1 en la revisión y/o en el momento basal. Un paciente interrumpió por trasplante de pulmón en cuyo momento los últimos valores documentados mostraron una anomalía de grado 1. El otro paciente interrumpió el medicamento de estudio (decisión del investigador) y después suspendió el medicamento de estudio (decisión del promotor). Las elevaciones de AST y ALT se habían normalizado en el último valor documentado.

REIVINDICACIONES

1. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente que sufre enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica o esclerodermia, en el que dicho tratamiento **se caracteriza por** la administración de pirfenidona a un paciente que, ha presentado una anomalía de grado 2 en uno o más biomarcadores de la función hepática tras la administración de pirfenidona, habiendo presentado dicho paciente un nivel anormal de alanina transaminasa (ALT) y/o aspartato transaminasa (AST) que es superior a 2,5 veces y menor o igual a 5 veces el límite superior normal , tras la administración de pirfenidona, en el que (a) se administra a dicho paciente pirfenidona a dosis de al menos 1.600 mg/día.
2. Pirfenidona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el paciente sufre esclerodermia.
3. Pirfenidona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que la pirfenidona es administrada a dosis de 2.400 mg/día o 2.403 mg/día.
4. Pirfenidona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que (a) la pirfenidona es administrada a dosis de 2.200 a 2.600 mg/día.
5. Pirfenidona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que (a) la pirfenidona es administrada a dosis de 1.800 mg/día.
6. Pirfenidona para su uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que antes de la etapa (a), la pirfenidona es administrada a dosis inferiores a 1.600 mg/día durante un periodo de tiempo.
7. Pirfenidona para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que antes de la etapa (a) se administran aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día de pirfenidona durante aproximadamente una semana o hasta que los biomarcadores de la función hepática están dentro de los límites normales, seguido de la administración de aproximadamente 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona durante un periodo de tiempo de al menos una semana.
8. Pirfenidona para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que antes de la etapa (a) se suspende la administración de pirfenidona durante aproximadamente una semana o hasta que los biomarcadores de la función hepática vuelven a los límites normales.
9. Pirfenidona para su uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que la pirfenidona es administrada tres veces al día con alimento.