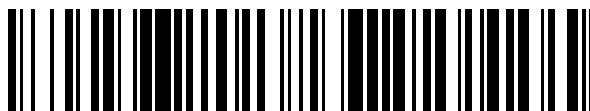


19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 578 715**

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 12166074 (0)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.04.2016** **EP 2500019**

54 Título: **Tratamiento con pirfenidona modificado para pacientes con fibrosis**

30 Prioridad:

10.11.2008 US 113107 P

22.04.2009 US 428393

27.07.2009 US 228943 P

03.09.2009 US 553292

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

29.07.2016

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 2 578 715 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 modificado para pacientes con fibrosis

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

- 15 La fibrosis pulmonar puede estar causada por un número de afecciones diferentes, incluyendo sarcoidosis, neumonitis por hipersensibilidad, enfermedad vascular del colágeno y exposición a inhalantes. 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.

- 20 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 la química de la sangre.

- 25 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.

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.

- 30 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 informan sobre un protocolo para la reducción escalonada y la reexposición a medicamentos tras un acontecimiento adverso.

- 35 La función hepática anormal puede manifestarse como anomalías en los niveles de los marcadores biológicos 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, octubre de 2007.

Sumario

- 40 La invención proporciona pirfenidona para uso en tratar a un paciente que sufre de fibrosis, habiendo presentado dicho paciente una anomalía de Grado 2 en una o ambas de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa, (AST) que es mayor que 2,5 veces y menor que o igual a 5 veces el límite superior de lo normal, después de administración de pirfenidona, en la que a dicho paciente se le administra pirfenidona a dosis de al menos 1600 mg/día.

- 45 La invención también proporciona el uso de pirfenidona en la elaboración de un medicamento para tratar un paciente que sufre de fibrosis, habiendo presentado dicho paciente una anomalía de Grado 2 en una o ambas de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa, (AST) que es mayor que 2,5 veces y menor que o igual a 5 veces el límite superior de lo normal, después de administración de pirfenidona, en la que a dicho paciente se le administra pirfenidona a dosis de al menos 1600 mg/día.

- 50 Un aspecto de la divulgación proporciona una dosis terapéuticamente efectiva de pirfenidona para usar en administración a un paciente que ha presentado marcadores biológicos anormales de función hepática después de administración de pirfenidona para el tratamiento de la fibrosis, por ejemplo fibrosis pulmonar idiopática (FPI). En algunas realizaciones, se identifica 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 objetivo completa original de pirfenidona, por ejemplo aproximadamente 2.400 mg/día o 2.403 mg/día. En tales pacientes, la dosis de pirfenidona se reduce o suspende hasta que los niveles de los

marcadores biológicos anormales se aproximen o estén dentro de un intervalo normal, tras lo que se administran a los pacientes dosis crecientes de pirfenidona, hasta la dosis objetivo completa original. Como alternativa, la dosis de pirfenidona no se reduce en absoluto, pero los marcadores biológicos del hígado continúan supervisándose. En otra realización, tras una reducción o suspensión de la dosis temporal opcional, se administró a los pacientes pirfenidona a una dosis permanentemente reducida de 1.602 mg/día. Como se usa en el presente documento, "dosis objetivo completa original" significa la dosis terapéuticamente efectiva aprobada por la U.S. Food and Drug Administration o por una agencia similar en un país extranjero, opcionalmente otro diferente a Japón. En algunas realizaciones, la dosis objetivo completa original es de aproximadamente 2.400 mg/día o 2.403 mg/día de pirfenidona, o de aproximadamente 34 mg/kg/día (por ejemplo 33-35 mg/kg/día), o desde 2.200 hasta 2.600 mg/día de pirfenidona, o desde 31 mg/kg/día hasta 37 mg/kg/día. La dosis diaria total se administra una, dos o tres veces al día.

De este modo, la divulgación proporciona pirfenidona para usar en administración 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. Algunas realizaciones implican continuar la dosis total objetivo, por ejemplo de 2.400 mg/día o 2.403 mg/día, sin suspenderse temporalmente o sin reducirse la dosis. Los marcadores biológicos de función hepática del paciente pueden continuar supervisándose. Algunas realizaciones implican (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) administrar la 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 la pirfenidona se administra 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 marcadores biológicos de la función hepática vuelvan a Grado 0 o Grado 1 y (b) administrar la dosis objetivo completa original 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, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de Grado 2 de la función hepática del siguiente modo: (a) administrar aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día de pirfenidona durante aproximadamente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática vuelvan a Grado 0 o a Grado 1, (b) administrar aproximadamente 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona durante aproximadamente una semana y (c) administrar la dosis objetivo completa original 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 diaria total se administra tres veces al día, con alimento.

En algunas realizaciones, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de Grado 2 de la función hepática del siguiente modo: (a) suspender la administración de pirfenidona durante una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática vuelvan a Grado 0 o Grado 1, (b) administrar aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día de pirfenidona durante aproximadamente una semana, (c) administrar aproximadamente 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona durante aproximadamente una semana y (d) administrar la dosis objetivo completa original 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 diaria total 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 u 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 aproximadamente 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 aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día de pirfenidona durante aproximadamente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales y (b) administrar aproximadamente 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 marcadores biológicos de la función hepática vuelvan a Grado 0 o Grado 1, (b) administrar aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día de pirfenidona durante aproximadamente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales y (c) administrar aproximadamente 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 aún 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 aproximadamente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática vuelvan a Grado 0 o Grado 1 y (b) administrar aproximadamente 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona al paciente durante un periodo 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.

La divulgación también proporciona pirfenidona para usar en administración a un paciente a dosis de 2400 mg/día a 2403 mg/día tras identificar que el paciente ha presentado una anomalía de Grado 1 de la función hepática tras la administración de pirfenidona. Algunas realizaciones implican continuar la dosis de objetivo completo, por ejemplo de 2400 mg/día a 2403 mg/día, sin suspender temporalmente ni reducir la dosis. Los marcadores biológicos del paciente de la función hepática pueden continuar supervisándose. Algunas realizaciones implican (a) administrar una dosis más baja de 2400 mg/día durante un periodo de tiempo, por ejemplo, una semana, dos semanas, tres semanas, cuatro semanas, un mes, seis meses, o dos meses, seguido por administrar una dosis de 2400 mg/día o 2403 mg/día. En realizaciones específicas, la pirfenidona se suspende temporalmente antes de la etapa (a).

En algunas realizaciones, la pirfenidona se administra a un paciente que presenta una anomalía de Grado 1 de la función hepática del siguiente modo: (a) administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática vuelvan a Grado 0 y (b) administrar la dosis de objetivo completo 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. Preferentemente, la dosis diaria total se administra tres veces al día, con alimento.

En algunas realizaciones, la pirfenidona se administra a un paciente que presenta una anomalía de Grado 1 de la función hepática del siguiente modo: (a) administrar aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día de pirfenidona durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática vuelvan a Grado 0 y (b) administrar aproximadamente 1600 mg/día u 1602 mg/día de pirfenidona durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana y (c) administrar la dosis objetivo completa original durante un periodo 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 diaria total se administra tres veces al día, con alimento.

En algunas realizaciones, la pirfenidona se administra a un paciente que presenta una anomalía de Grado 1 de la función hepática del siguiente modo: (a) suspender la pirfenidona durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática vuelvan a Grado 0, (b) administrar aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día de pirfenidona durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, (c) administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana y (d) administrar la dosis objetivo completa original durante un periodo 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 diaria total se administra tres veces al día, con alimento.

Como alternativa, se administra pirfenidona a un paciente a una dosis reducida de forma permanente, por ejemplo 800 u 801 mg/día, o 1.600 o 1.602 mg/día. En algunas realizaciones, se administra pirfenidona a una persona que presenta una anomalía de Grado 1 de la función hepática del siguiente modo: administrar aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día de pirfenidona durante un periodo 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 1 de la función hepática del siguiente modo: (a) administrar aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día de pirfenidona durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales y (b) administrar aproximadamente 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona al paciente durante un periodo 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 1 de la función hepática del siguiente modo: (a) suspender la pirfenidona durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática vuelvan a Grado 0, (b) administrar aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día de pirfenidona durante aproximadamente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales y (c) administrar aproximadamente 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona al paciente durante un periodo 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 aún otras realizaciones, la pirfenidona se administra a un paciente que presenta una anomalía de Grado 1 de la función hepática del siguiente modo: (a) suspender la pirfenidona durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática vuelvan a Grado 0, (b) administrar aproximadamente 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona al paciente durante un periodo 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.

5 En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, cualquiera de las dosis reducidas de pirfenidona puede ser administrada durante un periodo de 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, aproximadamente dos semanas o hasta que el nivel de uno de los biomarcadores de la función hepática retorne a los límites normales, o hasta que los biomarcadores o la función hepática retorne a los límites normales.

10 En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, el paciente puede tener tejido lesional fibrótico. Un paciente tal es un paciente que se beneficiaría de administración de pirfenidona. En una realización, el paciente está sufriendo de fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, enfermedades pulmonares autoinmunes, hipertrofia benigna de próstata, infarto coronario o de miocardio, fibrilación auricular, infarto cerebral, fibrosis de miocardio, fibrosis musculoesquelética, adhesiones postquirúrgicas, cirrosis hepática, enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica, esclerodermia, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética y/o lesiones de la piel. En una realización, el paciente está sufriendo de fibrosis de los nódulos linfáticos asociada con VIH. En otra realización, el paciente es una persona que se beneficiaría de administración de pirfenidona, opcionalmente con la condición de que el paciente no esté sufriendo de fibrosis pulmonar idiopática.

20 En algunas realizaciones, el marcador biológico de la función hepática es alanina transaminasa, aspartato transaminasa, bilirrubina y/o fosfatasa alcalina. Se ha observado gamma-glutaril transferasa elevada en algunos pacientes que reciben pirfenidona, sin insuficiencia hepática clínica y así la gamma-glutaril transferasa elevada sola no es necesariamente un signo de insuficiencia hepática. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, los marcadores biológicos de la función hepática pueden excluir la gamma-glutaril transferasa. En otra realización, el nivel anormal de alanina transaminasa, aspartato transaminasa o fosfatasa alcalina está aumentado más de aproximadamente 2,5 veces comparado con el límite superior de la normalidad (LSN). En una realización relacionada, el nivel anormal de alanina transaminasa o aspartato transaminasa o fosfatasa alcalina está aumentado más de aproximadamente 2,5 veces a 5 veces comparado con el límite superior de la normalidad (LSN), es decir una "anomalía de Grado 2 de la función hepática". En algunas realizaciones, el nivel anormal de la bilirrubina puede estar aumentado más de aproximadamente 1,5 a 3 veces comparado con el límite superior de la normalidad (LSN), es decir una "anomalía de función hepática de Grado 2".

30 En algunas realizaciones los marcadores biológicos anormales de la función hepática, por ejemplo alanina transaminasa y/o aspartato transaminasa elevadas y/o bilirrubina elevada, se acompañan de signos clínicos de función hepática alterada, tales como ictericia.

35 Aspectos y ventajas adicionales serán obvios para los expertos 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 diversas formas, la descripción siguiente incluye realizaciones específicas entendiendo que la divulgación es ilustrativa y no se pretende limitar la invención a las realizaciones específicas descritas en el presente documento.

Descripción detallada

La presente invención está definida por la expresión de las reivindicaciones.

40 La invención proporciona pirfenidona para usar en administrar una dosis completa terapéuticamente efectiva a un paciente que ha presentado niveles anormales de marcadores biológicos de la función hepática después de que el paciente se haya tratado con pirfenidona. Debido a que las anomalías de la función hepática pueden ser indicativas de lesión hepática inducida por fármacos (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 fármaco. De acuerdo con la presente invención, incluso los pacientes que presentan función hepática anormal pueden continuar tomando pirfenidona a la dosis objetivo completa 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 objetivo completa de fármaco y en consecuencia el potencial de un efecto terapéutico beneficioso.

50 El paciente de acuerdo con la presente invención puede sufrir de cualquier enfermedad para la que pueda ser útil la terapia con pirfenidona para mejorar los síntomas. Un paciente tal es un paciente que se beneficiaría de la administración de pirfenidona. Estas enfermedades incluyen: enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar inflamatoria ((IPF), artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; osteoartritis, gota; otras enfermedades artríticas; sepsis; choque séptico; choque endotóxico; sepsis gram-negativa; síndrome de choque tóxico; síndrome de dolor miofascial (MPS); Shigelosis; asma; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; enfermedad inflamatoria del intestino; enfermedad de Crohn; soriasis; eczema; colitis ulcerativa; nefritis glomerular; esclerodermia; tiroiditis crónica; enfermedad de Graves; enfermedad de Omond; gastritis autoinmune; miastenia gravis; anemia hemolítica autoinmune; neutropenia autoinmune; trombocitopenia; fibrosis pancreática; hepatitis activa crónica incluyendo fibrosis hepática; enfermedad renal aguda y crónica; fibrosis renal; síndrome del intestino irritable; pirexia; reestenosis; malaria cerebral; apoplejía y daño isquémico; traumatismo neural; enfermedad de

- Alzheimer; enfermedad de Huntington, enfermedad de Parkinson; dolor agudo y crónico; alergias, incluyendo rinitis alérgica y conjuntivitis alérgica; hipertrofia cardíaca; insuficiencia cardíaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; malaria; lepra; leishmaniasis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinovitis aguda; degeneración muscular; bursitis; tendinitis; tenosinovitis; síndrome del disco intervertebral herniado, roto o prolapsado;
- 5 osteopetrosis; trombosis; silicosis; sarcosis pulmonar; enfermedades de resorción ósea, tales como osteoporosis o trastornos óseos relacionados con mieloma múltiple; cáncer, incluyendo carcinoma pulmonar metastásico, carcinoma colorrectal, melanoma maligno, cáncer gástrico, cáncer pulmonar de células no pequeñas (NSCLC), metástasis óseas y similares; trastornos del dolor incluyendo dolor neuromuscular, dolor de cabeza, dolor canceroso, dolor dental y dolor artrítico; trastornos angiogénicos incluyendo angiogénesis de tumores sólidos,
- 10 neovascularización ocular y hemangioma infantil; afecciones asociadas con las rutas de señalización de ciclooxigenasa y lipooxigenasa, incluyendo afecciones asociadas con prostaglandina endoperoxidase sintasa-2 (incluyendo anemia, fiebre, analgesia y dolor), hipoxia de órganos; agregación de plaquetas inducida por trombina; enfermedades protozoarias.
- Las divulgaciones opcionalmente incluyen 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 las divulgaciones descritas en el presente documento, AST y/o ALT pueden estar elevados, por ejemplo hasta un nivel de Grado 2 o de Grado 3. En algunas realizaciones, la elevación es a un nivel de grado 1. Como alternativa, AST y bilirrubina pueden estar elevadas, o
- 15 AST o ALP pueden estar elevadas, o AST y GGT pueden estar elevadas, o ALT y bilirrubina pueden estar elevadas, o ALT y ALP pueden estar elevadas, o ALT y GGT pueden estar elevadas, por ejemplo hasta un nivel de Grado 1, Grado 2, o Grado 3. Como alternativa, tres marcadores biológicos de la función hepática pueden estar elevados, por ejemplo ALT y AST y bilirrubina, o ALT y AST y ALP, pueden estar elevados hasta un nivel de Grado 1, Grado 2, o Grado 3. En cualquiera de las realizaciones descritas en el presente documento, los marcadores biológicos de la función hepática pueden excluir la gamma glutamil transferasa.
- 20 En algunas realizaciones, 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 aproximadamente 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-24 mg/kg/día), o desde 1.400-1.800 mg/día de pirfenidona, o desde 20 mg/kg/día hasta 26 mg/kg/día, durante un período de tiempo. En algunas realizaciones, a la etapa (a) le sigue (b) administrar la dosis objetivo completa original. En otras realizaciones, la dosis objetivo completa original 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, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 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 todos los marcadores biológicos o la función hepática hayan vuelto a estar dentro de los límites normales. En algunas realizaciones, la
- 35 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 divulgación incluye medir uno o más marcadores biológicos de la función hepática durante la etapa (a) y/o la etapa (b).
- 40 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 al menos aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 11 mg/kg/día (por ejemplo 10-12 mg/kg/día), o desde 600-1000 mg/día, o desde 700-900 mg/día, o desde 8 mg/kg/día hasta 15 mg/kg/día, durante un periodo de tiempo, (b) administrar al menos aproximadamente 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-24
- 45 mg/kg/día), o desde 1.400-1.800 mg/día de pirfenidona, o desde 20 mg/kg/día a 26 mg/kg/día, durante un período de tiempo y (c) administrar la dosis objetivo completa original. En algunas realizaciones, el período de tiempo de la etapa (a) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 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 al 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, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 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 al Grado 1, o hasta que los
- 50 marcadores biológicos o la función hepática hayan vuelto a estar dentro de los límites normales, o al Grado 1. En algunas realizaciones, la etapa (c) 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 divulgación 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).
- 55 En algunas 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 un período de tiempo, (b) administrar al menos aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 11 mg/kg/día (por ejemplo 10-12 mg/kg/día), o desde 600-1000 mg/día, o desde 700-900 mg/día, o desde 8 mg/kg/día a 15 mg/kg/día, durante
- 60

un período de tiempo, (c) administrar al menos aproximadamente 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-24 mg/kg/día), o desde 1.400-1.800 mg/día de pirfenidona, o desde 20 mg/kg/día hasta 26 mg/kg/día, 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, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 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 al 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, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 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 al Grado 1. En algunas realizaciones, el período de tiempo de la etapa (c) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 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 al Grado 1, o hasta que todos los marcadores biológicos o función hepática hayan vuelto a estar dentro de los límites normales, o al 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).

En algunas realizaciones, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de Grado 1 de la función hepática del siguiente modo: (a) administrar al menos aproximadamente 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-24 mg/kg/día), o desde 1.400-1.800 mg/día de pirfenidona, o desde 20 mg/kg/día hasta 26 mg/kg/día, durante un período de tiempo y (b) administrar la dosis objetivo completa original. En algunas realizaciones, el período de tiempo de la etapa (a) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 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 todos los marcadores biológicos o la función hepática hayan 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 divulgación incluye medir uno o más marcadores biológicos de la función hepática durante la etapa (a) y/o la etapa (b).

En algunas realizaciones, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de Grado 1 de la función hepática del siguiente modo: (a) administrar al menos aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 11 mg/kg/día (por ejemplo 10-12 mg/kg/día), o desde 600-1000 mg/día, o desde 700-900 mg/día, o desde 8 mg/kg/día a 15 mg/kg/día, durante un período de tiempo, (b) administrar al menos aproximadamente 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-24 mg/kg/día), o desde 1.400-1.800 mg/día de pirfenidona, o desde 20 mg/kg/día a 26 mg/kg/día, durante un período de tiempo y (c) administrar la dosis objetivo completa original. En algunas realizaciones, el período de tiempo de la etapa (a) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 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 al Grado 1, o hasta que todos los marcadores biológicos o función hepática haya 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, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 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 al Grado 1, o hasta que todos los marcadores biológicos o función hepática hayan vuelto a estar dentro de los límites normales, o al Grado 1. En algunas realizaciones, la etapa (c) 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 divulgación 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, se administra pirfenidona a un paciente que presenta una anomalía de Grado 1 de la función hepática del siguiente modo: (a) suspender la pirfenidona durante un período de tiempo, (b) administrar al menos aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 11 mg/kg/día (por ejemplo 10-12 mg/kg/día), o desde 600-1000 mg/día, o desde 700-900 mg/día, o desde 8 mg/kg/día a 15 mg/kg/día, durante un período de tiempo, (c) administrar al menos aproximadamente 1.600 mg/día o 1.602 mg/día de pirfenidona, o aproximadamente 23 mg/kg/día (por ejemplo 22-24 mg/kg/día), o desde 1.400-1.800 mg/día de pirfenidona, o desde 20 mg/kg/día hasta 26 mg/kg/día, 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,

- aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 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 al Grado 1, o hasta que todos los marcadores biológicos o 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, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 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 al Grado 1, o hasta que todos los marcadores biológicos o 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 (c) es 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, aproximadamente una semana, aproximadamente dos semanas, aproximadamente tres semanas, aproximadamente cuatro semanas, aproximadamente 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 al 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 divulgación 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 (n.º 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 diversos 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: 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 está 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 AST elevada 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 del cuerpo 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 diversas 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 en pacientes mayores con enfermedad de Paget. Sin embargo, niveles elevados de ALP normalmente reflejan enfermedad del árbol biliar.
- 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

	Grado				
Toxicidad	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)					

5 El LSN para diversos 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, páginas 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

10 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.

15 "Anomalías de la 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.

"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.

20 "Anomalías de la función hepática de Grado 3" incluyen elevaciones de ALT, AST, ALP, o GGT mayores que 5 veces y menores que o iguales a 20 veces el LSN. Las anomalías de función hepática de Grado 3 también incluyen niveles de elevaciones de bilirrubina mayores que 3 veces y menores que o iguales a 10 veces el LSN.

25 "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.

30 La presente divulgación proporciona pirfenidona para tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática y que recibe una dosis objetivo completa de pirfenidona, en donde la dosis objetivo completa es 2.400 o 2.403 mg de pirfenidona al día. De acuerdo con la invención, a un paciente con función hepática anormal 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 administración al paciente de la dosis objetivo completa de 2.400 o 2.403 mg de pirfenidona al día.

La presente divulgación también proporciona pirfenidona para usar en el tratamiento de pacientes que presentan anomalías de la función hepática de Grado 1 en uno o más marcadores biológicos de la función hepática después de la administración de pirfenidona. La pirfenidona es para administrar al paciente a dosis de 2.400 o 2.403 mg/día o para administrar al paciente a dosis de 1.600 o 1.602 mg/día. Preferentemente, el paciente puede recibir pirfenidona para el tratamiento de fibrosis pulmonar idiopática. Como alternativa, el paciente puede sufrir de una afección para la que la administración de pirfenidona puede ser beneficiosa. Opcionalmente, los pacientes pueden recibir dosis reducidas o tratamiento discontinuo durante un periodo de tiempo y después reanudar la administración de pirfenidona.

Se contempla que los usos divulgados en el presente documento incluyan 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.

Los intervalos se pueden expresar en el presente documento a partir de “alrededor de” o “aproximadamente” un valor particular y/o hasta “alrededor de” o “aproximadamente” otro valor particular. Cuando un intervalo tal se expresa, otra realización incluye a partir del valor particular o a partir del otro valor particular. De forma similar cuando los valores se expresan como aproximaciones, por el uso del precedente “alrededor de”, se entenderá que el valor particular forma otra realización.

Se apreciará que la divulgación proporciona pirfenidona como un medicamento en el que el modelo de administración del medicamento comprende la administración de acuerdo con cualquiera de las divulgaciones descritas en el presente documento.

Se apreciará que la divulgación proporciona pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática o un paciente que se beneficiaría de administración de pirfenidona de acuerdo con cualquiera de los regímenes de tratamiento según se describen anteriormente con respecto a las divulgaciones para administrar pirfenidona a un paciente para tratar la fibrosis pulmonar idiopática o a un paciente que se beneficiaría de administración de pirfenidona. La pirfenidona se envasa y presenta para usar en un tratamiento a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática o a un paciente que se beneficiaría de administración de pirfenidona de acuerdo con tales regímenes de tratamiento. La pirfenidona se administra al paciente de acuerdo con los regímenes de tratamiento como se describen anteriormente. El paciente es uno que ha presentado marcadores biológicos anormales de la función hepática en después de administración de pirfenidona como se describe anteriormente con respecto a las divulgaciones para administrar pirfenidona a un paciente para tratar fibrosis pulmonar idiopática o a un paciente que se beneficiaría de la administración de pirfenidona.

En particular, la divulgación incluye pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática o de un paciente que se beneficiaría de administración de pirfenidona, habiendo presentado dicho paciente una anomalía de Grado 1 o Grado 2 en uno o más marcadores biológicos de la función hepática tras la administración de pirfenidona, en el que a dicho paciente se administra 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, a dicho paciente se le administra pirfenidona a dosis inferiores a 2.400 mg/día durante un período de tiempo.

La divulgación incluye adicionalmente pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática o de un paciente que se beneficiaría de administración de pirfenidona, habiendo presentado dicho paciente una anomalía de Grado 1 o Grado 2 en uno o más marcadores biológicos de la función hepática tras la administración de pirfenidona, en el que a dicho paciente se 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 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 o a un paciente que se beneficiaría de administración de pirfenidona de acuerdo con cualquiera de los regímenes de tratamiento como se han descrito anteriormente con respecto a cualquiera de la divulgación. Los medicamentos fabricados de acuerdo con esta divulgación son para su uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática o de un paciente que se beneficiaría de administración de pirfenidona de 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 las divulgaciones para administrar pirfenidona a un paciente para tratar la fibrosis pulmonar idiopática o a un paciente que se beneficiaría de la administración de pirfenidona.

En particular, la divulgación incluye el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática o a un paciente que se beneficiaría de administración de pirfenidona, habiendo presentado dicho paciente una anomalía de Grado 1 o Grado 2 en uno o más marcadores biológicos de la función hepática, 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 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 divulgación relacionado con pirfenidona para usar en tratar a un paciente con 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

Los pacientes comienzan el tratamiento de pirfenidona recibiendo dosis crecientes de pirfenidona durante un período de 15 días hasta que se alcanza la dosis de mantenimiento completa. 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, entonces 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 protector solar que proteja al menos contra los rayos UV-A con un factor de protección solar (SPF) de 50. Además, los pacientes deben 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 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 cápsulas 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 durante hasta 72 semanas. Algunos pacientes se tratan 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 administrar broncodilatadores para las medidas de pruebas de 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 alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST) o bilirrubina en el estado basal o tras el comienzo del aumento de la dosis de pirfenidona hasta la semana 6 e incluyendo la semana 6, debe obtenerse un análisis de sangre de química de seguridad entre las

semanas 8 y 10.

Ejemplo comparativo 1

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

5 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 en la prueba de la función hepática anormales son candidatos a la modificación de dosis. Como se ha descrito en el Ejemplo 1, se realizan pruebas de química en suero a intervalos planificados durante el período de tratamiento para vigilar diversos parámetros, incluyendo marcadores biológicos de la función hepática tales como alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP) y gamma glutamil transferasa (GGT).

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

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

20 Opcionalmente se realizan pruebas de química 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 comparativo 2

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

30 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 función hepática son candidatos a la modificación de la dosis. Como se describe en el Ejemplo 1, se realizan pruebas de química en suero a intervalos planificados durante el período de tratamiento para supervisar 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).

35 Si un paciente experimenta un incremento de Grado 2 en una cualquiera de AST, ALT o bilirrubina, se suspende la dosis de pirfenidona. Después de la suspensión de la dosis de pirfenidona, el paciente sufre supervisión adicional de AST, ALT y bilirrubina. La dosificación de pirfenidona se suspende al menos hasta que AST, ALT y bilirrubina son todas de Grado 1 o están dentro de los límites normales (Grado 0). La dosis de pirfenidona puede estar suspendida durante un período de tiempo después de que AST, ALT y bilirrubina hayan alcanzado el Grado 1 o el Grado 0.

40 Después de que AST, ALT y bilirrubina se han resuelto al Grado 0 o Grado 1, si el paciente no ha tomado fármacos durante 14 días o más, la dosis de pirfenidona se vuelve a incrementar de una manera coherente con el aumento de dosis inicial, hasta una dosis de 6 o 9 cápsulas al día, es decir 1.602 mg/día o 2.403 mg/día. Como alternativa, después de que AST, ALT y bilirrubina se han resuelto al Grado 0 o Grado 1, la dosis de pirfenidona se reinstaura a una dosis de 6 cápsulas al día, es decir 1.602 mg/día y se vuelve a incrementar después de 1 semana hasta un máximo de 9 cápsulas al día.

45 Opcionalmente se realizan pruebas de química en suero a intervalos planificados durante el período de intensificación, por ejemplo semanalmente o cada 2 semanas, o cada mes, para supervisar 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).

Ejemplo comparativo 3

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

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 función hepática son candidatos a la

modificación de la dosis. Como se describe en el Ejemplo 1, se realizan pruebas de química en suero a intervalos planificados durante el período de tratamiento para controlar diversos parámetros, incluyendo los marcadores biológicos de la función hepática, tales como alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP) y gamma-glutamil transferasa (GGT).

- 5 Si un paciente experimenta un incremento de Grado 2 en una cualquiera de AST, ALT o bilirrubina, la dosis de pirfenidona se reduce a dos cápsulas de 267 mg de pirfenidona tres veces al día, es decir 1.602 mg/día. Mientras que recibe la dosis de pirfenidona reducida, el paciente sufre supervisión adicional de AST, ALT y bilirrubina. La dosis de pirfenidona reducida se continúa al menos hasta que hasta que AST, ALT y bilirrubina son todas de Grado 1 o están dentro de los límites normales (Grado 0). La dosis de pirfenidona reducida puede administrarse durante un
- 10 período después de que AST, ALT y bilirrubina han alcanzado el Grado 1 o el Grado 0.

Tras 1 semana de tratamiento con 1.602 mg/día, si AST, ALT y bilirrubina se han resuelto al Grado 0 o Grado 1, la dosis de pirfenidona puede volver a aumentarse hasta un máximo de 9 cápsulas al día, es decir 2.403 mg.

Ejemplo comparativo 4

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

15 Se trató a los pacientes con pirfenidona de acuerdo con el Ejemplo 1. Durante el transcurso del tratamiento con pirfenidona, algunos pacientes presentaron resultados en la prueba de función hepática anormales. Como se describe en el Ejemplo 1, los análisis de bioquímica en suero se realizaron a intervalos planificados durante el período de tratamiento para supervisar diversos parámetros, incluyendo los marcadores biológicos de la función

20 hepática tales como alanina transaminasa (ALT), aspartato transaminasa (AST), bilirrubina, fosfatasa alcalina (ALP) y gamma-glutamil transferasa (GGT).

Si un paciente presentaba un incremento de Grado 1 o de Grado 2 en una cualquiera de AST, ALT o bilirrubina, la dosis de pirfenidona no se redujo para algunos pacientes. El paciente continuó recibiendo la dosis objetivo completa de 2.403 mg/día. Mientras que recibía la dosis objetivo completa, se supervisó al paciente en sus niveles de AST,

25 ALT y bilirrubina.

Ejemplo comparativo 5

Incidencia de anomalía de la función hepática y respuesta al régimen de dosificación

Anomalías de Grado 1 en la función hepática

30 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 en la función hepática basal 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 en la prueba de función hepática de Grado 1 tuvieron un acontecimiento adverso emergente de tratamiento de AST o ALT incrementada. En un paciente, la dosis del fármaco 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 AST o

35 ALT de Grado 1 volvió al 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 ALT volvió al Grado 0. El tercer paciente tuvo dosis del medicamento de estudio reducida a 801 mg/día, completando al final el estudio a 1.602 mg/día, momento en el que los niveles de ALT volvieron al Grado 0. Los pacientes que quedan (46 pacientes) no recibieron ninguna modificación de dosis.

Anomalías de Grado 2 en la función hepática

40 Quince pacientes desarrollaron una anomalía en la prueba de función hepática de Grado 2 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 tratamiento de AST o ALT incrementada o hepatitis. Las elevaciones en la prueba de función hepática para los tres pacientes que quedan no se documentaron como un acontecimiento

45 adverso (se trata más adelante).

De los doce pacientes, dos pacientes recibieron administración continuada de pirfenidona a la dosis diaria completa 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 sufrió una reducción de dosis por razones no relacionadas (irritación y diarrea), no por pruebas de la función hepática anómalas y finalizó el

50 estudio con una elevación de Grado 1.

Dos pacientes tuvieron una reducción de dosis temporal o una suspensión temporal de la dosis de pirfenidona y se volvieron a exponer y la dosis se incrementó de nuevo a dosis completa. Completaron el estudio a la dosis completa de 2.403 mg/día con enzimas hepáticas normales.

Siete pacientes sufrieron una reducción de dosis permanente de pirfenidona, en algunos casos tras una suspensión

temporal del fármaco; 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. Todos los siete pacientes completaron el estudio con resolución de transaminasas, salvo por un paciente que tenía una elevación de Grado 1 al finalizar el estudio.

Un paciente interrumpió el tratamiento debido a pruebas de función hepática anormales 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 después se reanudaron los 1.602 mg/día. Para este paciente, sin embargo, el tratamiento se suspendió permanentemente porque una elevación de AST de Grado 2 coincidía con una elevación de ALT de Grado 3 en las pruebas de función hepática.

De los tres pacientes cuyas elevaciones de la prueba de función hepática no se documentaron como un acontecimiento adverso, uno tenía elevación de AST y ALT de Grado 1 basal y experimentó una elevación de Grado 1 de los niveles de AST en la última evaluación documentada. Este paciente no recibió 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 transaminasas de Grado 2 suspendió temporalmente el tratamiento por oclusión de la arteria cerebral aguda. Los niveles de transaminasas volvieron a lo normal una vez que la dosis se incrementó de nuevo a 2.403 mg/día y el paciente completó el estudio en dosis completa con transaminasas normales. El tercer paciente no tuvo anomalías en la prueba de función hepática mientras estaba en tratamiento hasta el día 422, después el paciente experimentó una elevación de AST de Grado 2 y de ALT de Grado 1 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

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 cuales tuvieron un acontecimiento adverso emergente de tratamiento de AST y/o ALT aumentadas. Dos de los cuatro pacientes interrumpieron el fármaco de estudio por pruebas de la función hepática elevadas. En ambos ejemplos, las anomalías no se habían solucionado, con las anomalías de Grado 2 y de Grado 3 que seguían documentándose. Los otros dos pacientes tuvieron anomalías de Grado 1 en la revisión y/o a nivel basal. Un paciente cesó por trasplante de pulmón en cuyo momento los últimos valores documentados mostraron una anomalía de Grado 1. El otro paciente interrumpió el fármaco de estudio (decisión del investigador) y después suspendió el fármaco de estudio (decisión del promotor) Las elevaciones de AST y ALT se habían normalizado en el último valor documentado.

Aspectos de la presente divulgación

1. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), habiendo presentado dicho paciente una anomalía de Grado 2 en uno o más marcadores biológicos de la función hepática después de la administración de pirfenidona, en el que (a) se administra pirfenidona a dicho paciente a dosis de al menos 1.600 mg/día o 1.602 mg/día.

2. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), habiendo presentado dicho paciente una anomalía de Grado 2 en uno o más marcadores biológicos de la función hepática después de la administración de pirfenidona, en el que (a) se administra pirfenidona a dicho paciente a dosis de 2.400 mg/día o 2.403 mg/día.

3. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con el aspecto 1, en el que, antes de la etapa (a), se administra pirfenidona a dicho paciente a dosis inferiores a 1.600 mg/día durante un periodo de tiempo.

4. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con el aspecto 2, en el que, antes de la etapa (a), se administra pirfenidona a dicho paciente a dosis inferiores a 2.400 mg/día durante un periodo de tiempo.

5. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 4, en el que, antes de la etapa (a), la administración de pirfenidona al paciente se suspende durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales.

6. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 5, en el que, antes de la etapa (a), se administra pirfenidona a aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día al paciente durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales.

7. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 4, en el que, antes de la etapa (a), se administra pirfenidona a aproximadamente 1.600 mg/día o 1.602 mg/día al paciente durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los marcadores biológicos

de la función hepática estén dentro de los límites normales.

8. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 7, en el que la pirfenidona se administra tres veces al día con alimento.

5 9. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 8, en el que dichos uno o más marcadores biológicos de función hepática están seleccionados a partir del grupo que consiste en alanina transaminasa, aspartato transaminasa y bilirrubina.

10. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente de acuerdo con cualquiera de los aspectos 1 a 9 en el que dichos uno o más marcadores biológicos de función hepática son alanina transaminasa y aspartato transaminasa.

10 11. Uso de pirfenidona en la elaboración de un medicamento para tratar a un paciente con fibrosis pulmonar idiopática (FPI), habiendo presentado dicho paciente una anomalía de Grado 2 en uno o más marcadores biológicos de la función hepática después de la administración de pirfenidona, en el que (a) se administra pirfenidona a dicho paciente a dosis de al menos 1.600 mg/día o 1.602 mg/día.

15 12. Uso de acuerdo con el aspecto 11, en el que, antes de la etapa (a), se administra pirfenidona a dicho paciente a dosis inferiores a 1600 mg/día durante un periodo de tiempo.

13. Uso de acuerdo con el aspecto 11, en el que, antes de la etapa (a), se administra pirfenidona a dicho paciente a dosis de 2.400 mg/día o de 2.403 mg/día.

14. Uso de acuerdo con el aspecto 12, en el que, antes de la etapa (a), se administra pirfenidona a dicho paciente a dosis inferiores a 2.400 mg/día durante un periodo de tiempo.

20 15. Uso de acuerdo con cualquiera de los aspectos 10 a 12, en el que, antes de la etapa (a), la administración de pirfenidona al paciente se suspende durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales.

25 16. Uso de acuerdo con cualquiera de los aspectos 10 a 13, en el que, antes de la etapa (a), se administra pirfenidona a aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día al paciente durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales y opcionalmente se administra pirfenidona a aproximadamente 1.600 mg/día o 1.602 mg/día al paciente durante un periodo de tiempo, opcionalmente aproximadamente una semana, o hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales.

30 17. Uso de acuerdo con cualquiera de los aspectos 10 a 16, en el que dichos uno o más marcadores biológicos de función hepática son alanina transaminasa y aspartato transaminasa.

REIVINDICACIONES

1. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente que sufre de fibrosis, habiendo presentado dicho paciente una anomalía de Grado 2 en una o ambas de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) que es mayor que 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 en dosis de al menos 1.600 mg/día.
2. Uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento en el tratamiento de un paciente que sufre de fibrosis, habiendo presentado dicho paciente una anomalía de Grado 2 en una o ambas de alanina transaminasa (ALT) y aspartato transaminasa (AST) que es mayor que 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 en dosis de al menos 1.600 mg/día.
3. Pirfenidona para su uso o uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que (a) se administra a dicho paciente pirfenidona a dosis de 2.200 a 2.600 mg/día.
4. Pirfenidona para su uso o uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que (a) se administra a dicho paciente pirfenidona a dosis de 2.400 a 2.403 mg/día.
5. Pirfenidona para su uso o uso de acuerdo con la reivindicación 1 o 2, en el que (a) se administra a dicho paciente pirfenidona a dosis inferiores a 1.600 mg/día durante un periodo de tiempo.
6. Pirfenidona para su uso o uso de acuerdo con la reivindicación 4, en el que, antes de la etapa (a), se administra a dicho paciente pirfenidona en dosis inferiores a 2.400 mg/día durante un periodo de tiempo.
7. Pirfenidona para su uso o uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que, antes de la etapa (a), la administración de pirfenidona al paciente se suspende hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales.
8. Pirfenidona para su uso o uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que, antes de la etapa (a), la administración de pirfenidona al paciente se suspende hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales y se administra pirfenidona a aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día al paciente hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales y se administra pirfenidona a aproximadamente 1.600 mg/día o 1.602 mg/día al paciente hasta que los marcadores biológicos de la función hepática estén dentro de los límites normales.
9. Pirfenidona para su uso o uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que la pirfenidona se administra tres veces al día con alimento.
10. Pirfenidona para su uso o uso de acuerdo con cualquier reivindicación anterior, en el que el paciente que se beneficiaría de la administración de pirfenidona sufre de una afección seleccionada a partir del grupo que consiste en fibrosis pulmonar y fibrosis hepática, fibrosis de miocardio, fibrosis musculoesquelética, adhesiones postquirúrgicas, cirrosis hepática, enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica, esclerodermia, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, fibrosis de los nódulos linfáticos asociada con VIH, fibrosis pancreática, fibrosis renal.
11. Pirfenidona para su uso o uso de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 10, en el que el paciente que se beneficiaría de la administración de pirfenidona sufre de fibrosis pulmonar idiopática (FPI).