

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 809 182**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4418 (2006.01)

A61K 31/4412 (2006.01)

A61P 11/00 (2006.01)

A61K 31/135 (2006.01)

A61K 31/15 (2006.01)

A61K 31/44 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **03.12.2010** **PCT/US2010/058943**

87 Fecha y número de publicación internacional: **09.06.2011** **WO11069094**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **03.12.2010** **E 10835207 (1)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **13.05.2020** **EP 2506850**

54 Título: **Métodos de administración de terapia con pirfenidona**

30 Prioridad:

04.03.2010 US 310679 P

03.03.2010 EP 10250379

04.12.2009 US 266815 P

17.08.2010 CA 2710358

08.01.2010 US 684879

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
03.03.2021

73 Titular/es:

INTERMUNE, INC. (100.0%)

1 DNA Way

South San Francisco, CA 94080-4990, US

72 Inventor/es:

BRADFORD, WILLIAMSON, ZIEGLER y

SZWARCBERG, JAVIER

74 Agente/Representante:

VALLEJO LÓPEZ, Juan Pedro

ES 2 809 182 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

Métodos de administración de terapia con pirfenidona

5 Campo de la invención

La invención se refiere a métodos mejorados de administración de terapia con pirfenidona que implica evitar interacciones adversas de medicamentos con enoxacina, un potente inhibidor de CYP1A2.

10 Antecedentes

La pirfenidona es una molécula pequeña con un peso molecular de 185,23 Dalton cuyo nombre químico es 5-metil-1-fenil-2-(1H)-piridona. La pirfenidona tiene propiedades antifibróticas y se ha investigado por sus beneficios terapéuticos para pacientes que padecen diversas afecciones fibróticas. Está aprobado en Japón para el tratamiento de la fibrosis pulmonar idiopática (FPI) con el nombre comercial Pirespa®.

Se ha demostrado que la pirfenidona se metaboliza por varias isoformas de la proteína del citocromo P450 (CYP) [Véase el Informe sobre los resultados de la Deliberación, Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministerio de Salud, Trabajo y Bienestar, 16 de septiembre de 2008]. Específicamente, varias isoformas del citocromo P450 (CYP) (CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 y 2E1) estaban involucradas en las primeras etapas del metabolismo oxidativo de la pirfenidona.

La fluvoxamina pertenece a una clase de terapias conocidas como inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS). Los ISRS son un grupo de antidepresivos con efectos farmacológicos similares, pero con diferentes estructuras químicas. La fluvoxamina ha sido aprobada para el tratamiento del trastorno de ansiedad social (fobia social), el trastorno obsesivo compulsivo (TOC), y se ha prescrito para tratar la depresión mayor y otros trastornos de ansiedad, tales como el trastorno de pánico y el trastorno de estrés postraumático [McClellan et al., (Drugs October 2000). "Fluvoxamine An Updated Review of its Use in the Management of Adults with Anxiety Disorders". Adis Drug Evaluation 60 (4): 925-954]. Además de fluvoxamina, otros ISRS disponibles clínicamente son citalopram, fluoxetina, paroxetina y sertralina. La eliminación de estos compuestos lipofílicos se realiza predominantemente a través de la oxidación catalizada por CYP en el hígado. Los ISRS tienen el potencial de inhibir las enzimas CYP [Brosen, The pharmacogenetics of the selective serotonin reuptake inhibitors. Clin Invest 71(12):1002-1009, 1993]. Jeppesen et al. informó que la fluvoxamina es un potente inhibidor de CYP1A2 en seres humanos *in vivo* [Jeppesen et al., Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. Eur J Clin Pharmacol 51: 73-78, 1996]. También se ha demostrado que la fluvoxamina es un inhibidor muy potente del CYP1A2 *in vitro* [Brosen et al., Fluvoxamine is a potent inhibitor of cytochrome P4501A2. Biochem Pharmacol 45:1211-1214, 1993; Rasmussen et al., Selective serotonin reuptake inhibitors and theophylline metabolism in human liver microsomes: potent inhibition by fluvoxamine. Br J Clin Pharmacol 39:151-159, 1995].

40 Sumario de la invención

La invención desvelada en el presente documento se basa en el descubrimiento de una interacción farmacológica adversa entre pirfenidona y fluvoxamina.

La presente invención es como se define en las reivindicaciones y se refiere a pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con pirfenidona, caracterizado por que el tratamiento comprende reducir la dosis de pirfenidona administrada al paciente desde una dosis de aproximadamente 2400 mg/día mientras se administra de forma conjunta un inhibidor potente de CYP1A2, en el que la dosis de pirfenidona se reduce a aproximadamente 1600 mg/día, en el que el inhibidor potente de CYP1A2 es enoxacina. La presente invención también se refiere a pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con pirfenidona en el que al paciente se le administra simultáneamente una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor potente del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) y en el que el uso se caracteriza por administrar una dosis disminuida de pirfenidona al paciente, en el que la dosis disminuida es 801 mg/día de pirfenidona, en el que el inhibidor potente de CYP1A2 es enoxacina. En la medida en que otros usos de pirfenidona y otros inhibidores potentes de CYP1A2 se desvelan en el presente documento, se incluyen únicamente con fines de referencia.

También se desvelan usos y métodos mejorados para administrar pirfenidona a un paciente que necesita terapia con pirfenidona, y métodos para preparar o envasar medicamentos con pirfenidona, recipientes, envases y kits. En cualquiera de los aspectos o realizaciones, el paciente puede tener fibrosis pulmonar idiopática (FPI) y el medicamento es para el tratamiento de la FPI. En cualquiera de los aspectos o realizaciones, la cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona que se administra puede ser una dosis diaria de 2400 mg o 2403 mg al día. En cualquiera de los aspectos de la invención, la dosis diaria se puede administrar en dosis divididas tres veces al día, o dos veces al día, o alternativamente se administra en una dosis única una vez al día. En cualquiera de los aspectos de la invención, la pirfenidona se puede administrar con alimentos. Por ejemplo, la dosis diaria de 2400 mg o 2403 mg de pirfenidona al día se puede administrar de la siguiente manera: 801 mg tomados tres veces al día, con alimentos.

También se desvela un método para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que necesita terapia con pirfenidona (por ejemplo, un paciente con FPI), que implica administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona y evitar la administración de fluvoxamina a pesar de que el paciente necesita terapia con fluvoxamina.

5 También se desvela un método para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que necesita terapia con pirfenidona, que comprende suspender la administración de fluvoxamina para evitar una interacción adversa con el medicamento y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona. En una divulgación, el paciente necesita y, por lo tanto, recibe fluvoxamina, y la fluvoxamina se interrumpe simultáneamente con el inicio de la
10 administración de pirfenidona. En otra divulgación, la fluvoxamina se suspende en un plazo e al menos 3 días a 1 mes antes o después de comenzar la terapia con pirfenidona. Este período de tiempo, por ejemplo, permite un tiempo adecuado para la disminución gradual y la retirada sin efectos adversos. En un ejemplo, en un método para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona a un paciente con FPI, la divulgación proporciona una mejora que comprende evitar o interrumpir la administración de fluvoxamina y administrar una cantidad terapéuticamente
15 eficaz de pirfenidona.

Tal como se usa en el presente documento, una interacción farmacológica adversa puede incluir un aclaramiento reducido de pirfenidona, el potencial para reducir e aclaramiento de pirfenidona, mayor exposición a pirfenidona o la posibilidad de una mayor exposición a pirfenidona.

20 Por tanto, también se desvela la provisión de pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con pirfenidona, caracterizado por que el tratamiento comprende evitar, contraindicar o suspender el uso concomitante (o coadministración) de fluvoxamina. En algunas divulgaciones, el uso concomitante de fluvoxamina se evita, contraindica o suspende, con el fin de evitar un aclaramiento reducido de pirfenidona, o la posibilidad de un
25 aclaramiento reducido de pirfenidona. En algunas divulgaciones, el uso concomitante de fluvoxamina se evita, contraindica o suspende, para evitar una mayor exposición a pirfenidona, o la posibilidad de una mayor exposición a pirfenidona. La administración de pirfenidona en pacientes que usan de forma concomitante o se les está administrando fluvoxamina da como resultado un aumento de aproximadamente 6 veces en la exposición a pirfenidona. Se entiende que cualquiera de los aspectos o realizaciones o ejemplos desvelados en el presente
30 documento con respecto a los métodos de tratamiento se aplican a esta divulgación que proporciona pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente. Por ejemplo, el paciente puede ser un paciente con FPI, y la cantidad terapéuticamente efectiva administrada puede ser de 2400 o 2403 mg al día.

De forma similar, una divulgación adicional proporciona el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente que necesita terapia con pirfenidona, caracterizado por que el tratamiento comprende evitar, contraindicar o suspender el uso concomitante (o coadministración) de fluvoxamina. Se entiende que cualquiera de los aspectos o realizaciones o ejemplos desvelados en el presente documento con respecto a los métodos de
35 tratamiento o "pirfenidona para su uso" en el tratamiento de un paciente se aplican a este aspecto de la divulgación que proporciona el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento. Por ejemplo, el paciente puede ser un paciente con FPI, y la cantidad terapéuticamente efectiva administrada puede ser de 2400 o 2403 mg al día.

Tal como se usa en el presente documento, se entiende que "uso concomitante" es intercambiable con la administración concurrente o coadministración. Por tanto, se entiende que los términos abarcan la administración simultánea, o en diferentes momentos, y por la misma vía o por vías diferentes, siempre y cuando los dos agentes se
45 administren de una manera que permita que ambos agentes afecten al cuerpo al mismo tiempo. Por ejemplo, el uso concomitante puede hacer referencia a un medicamento administrado de forma concomitante, ya sea prescrito por el mismo o diferente profesional, o para la misma o diferente indicación.

También se divulga un paciente que necesita terapia con un inhibidor de CYP1A2. En algunas divulgaciones, el paciente es un paciente que necesita tratamiento con un inhibidor potente de CYP1A2 o un inhibidor de moderado a potente de CYP1A2. En algunas divulgaciones, el paciente es un paciente que necesita terapia con fluvoxamina. En algunas divulgaciones, el paciente es un paciente que evita el uso concomitante de fluvoxamina, por ejemplo, porque el uso concomitante de pirfenidona con fluvoxamina está contraindicado. En algunas divulgaciones, el paciente es un
50 paciente al que se le administró o se le está administrando un inhibidor potente de CYP1A2, o un inhibidor moderado a potente de CYP1A2, por ejemplo, fluvoxamina. En algunas divulgaciones, el paciente es un paciente que ha suspendido el uso de un inhibidor potente de CYP1A2 o un inhibidor moderado a potente de CYP1A2 antes del inicio de la terapia con pirfenidona para evitar un aclaramiento reducido (o una mayor exposición a) de pirfenidona o la posibilidad de un aclaramiento reducido de (o aumento de la exposición a) pirfenidona. En algunas divulgaciones, el paciente es un paciente que ha suspendido el uso de fluvoxamina antes del inicio de la terapia con pirfenidona para evitar un aclaramiento reducido de pirfenidona o la posibilidad de un aclaramiento reducido de pirfenidona. En algunas divulgaciones, el paciente es un paciente que ha suspendido el uso de fluvoxamina antes del inicio de la terapia con pirfenidona para evitar una mayor exposición a la pirfenidona, o la posibilidad de una mayor exposición a la pirfenidona. En algunas divulgaciones, el paciente es un paciente que ha suspendido la administración del inhibidor potente de CYP1A2 o un inhibidor moderado a potente de CYP1A2, por ejemplo, fluvoxamina, en un plazo de 1 mes o en un
60 plazo de 2 semanas, antes de comenzar la terapia con pirfenidona o concurrente el inicio de la terapia con pirfenidona. Se entiende que cualquiera de los aspectos o realizaciones o ejemplos desvelados en el presente documento con
65

respecto a los métodos de tratamiento se aplican a este aspecto de la divulgación que proporciona la caracterización de los pacientes a tratar con pirfenidona.

5 En aún otras divulgaciones, se proporciona un método para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que necesita terapia con pirfenidona y que necesita terapia con fluvoxamina, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona al paciente y administrar una terapia alternativa que no sea fluvoxamina. En una divulgación, la terapia alternativa que no es fluvoxamina es un fármaco que no es un inhibidor potente o de moderado a potente del citocromo P450 1A2 (CYP1A2). Preferentemente, dicho fármaco no es un inhibidor de moderado a potente de CYP1A2 y otra enzima CYP seleccionada del grupo que consiste en CYP3A4, CYP2C9 y/o
10 CYP2C19. En algunas divulgaciones, el fármaco alternativo se selecciona del grupo que consiste en citalopram (Celexa), escitalopram (Lexapro), fluoxetina (Prozac, Prozac semanal), paroxetina (Paxil, Paxil CR, Pexeva) y/o sertralina (Zoloft).

15 En algunas divulgaciones, la invención proporciona un método para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que necesita terapia con pirfenidona (por ejemplo, un paciente con FPI), que implica administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona y aconsejar al paciente en cualquiera de una, dos, tres o más de las siguientes formas:

- 20 (a) aconsejar al paciente que se debe evitar o suspender la fluvoxamina,
- (b) aconsejar al paciente que la administración conjunta de pirfenidona con fármacos que son inhibidores moderados a potentes de CYP1A2 puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacción adversa de pirfenidona,
- 25 (c) aconsejar al paciente que la administración conjunta de pirfenidona con fluvoxamina puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacción adversa de pirfenidona,
- (d) aconsejar al paciente que el uso de pirfenidona en pacientes tratados con fluvoxamina está contraindicado,
- 30 (e) aconsejar al paciente que la administración conjunta de pirfenidona y fluvoxamina dio como resultado un aumento promedio de 6 veces en la exposición a pirfenidona, y/o
- (f) aconsejar al paciente que los inhibidores potentes de CYP1A2 deben usarse con precaución en pacientes que reciben pirfenidona debido a la posibilidad de un aclaramiento reducido de pirfenidona.

35 En algunas divulgaciones, el método incluye además aconsejar al paciente que la administración conjunta de pirfenidona y fluvoxamina dio como resultado un aumento de 2 veces en la concentración sérica máxima promedio de pirfenidona (C_{máx}). En aún otras divulgaciones, el método también incluye evitar la administración de un inhibidor potente de CYP1A2 o suspender la administración de un inhibidor potente de CYP1A2.

40 En algunas divulgaciones, se proporciona un método para reducir la toxicidad del tratamiento con pirfenidona en un paciente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona al paciente y aconsejarle al paciente sobre cualquiera de los consejos anteriores.

45 En algunas divulgaciones, se proporciona un método para mejorar la seguridad del tratamiento con pirfenidona en un paciente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente eficaz de pirfenidona al paciente y aconsejarle al paciente sobre cualquiera de los consejos anteriores.

50 En algunas divulgaciones, se proporciona un método para reducir la interacción farmacológica adversa con el tratamiento con pirfenidona en un paciente que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona al paciente y aconsejar al paciente sobre cualquiera de los consejos anteriores.

Por tanto, en algunas divulgaciones, el uso concomitante de fluvoxamina se evita, se suspende o está contraindicado para:

- 55 (a) evitar alterar el perfil del efecto terapéutico de pirfenidona, y/o
- (b) evitar alterar el perfil de reacción adversa de pirfenidona, y/o
- (c) evitar el aumento de la exposición o la posibilidad de un aumento de la exposición, y/o
- 60 (d) evitar el aclaramiento reducido o la posibilidad de aclaramiento reducido y/o
- (e) evitar el aumento promedio de 6 veces en la exposición a pirfenidona tras la administración concomitante con fluvoxamina, y/o
- 65 (f) evitar el aumento promedio de 2 veces en la concentración sérica máxima promedio (C_{máx}) de pirfenidona tras

la administración concomitante con fluvoxamina, y/o

(g) reducir la toxicidad del tratamiento con pirfenidona y/o

5 (h) mejorar la seguridad del tratamiento con pirfenidona y/o

(i) reducir la interacción farmacológica adversa asociada al tratamiento con pirfenidona.

10 Landi *et al.* (IARC Scientific Publications 148:173-195, 1999) se refieren a CYP1A2, un miembro de la superfamilia del citocromo P450, que participa en la activación metabólica de varios carcinógenos, entre ellos aminas aromáticas y heterocíclicas, compuestos nitroaromáticos, micotoxinas y estrógenos.

15 Jeppesen *et al.* (European Journal of Clinical Pharmacology 51(1):73-78, 1996) se refieren a investigar la inhibición dependiente de la dosis de los sustratos modelo para CYP2D6, CYP2C19 y CYP1A2 por cuatro inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) comercializados: citalopram, fluoxetina, fluvoxamina and paroxetine.

20 Evaluation and Licensing Division, Pharmaceutical and Food Safety Bureau, Ministerio de sanidad, Labor and Welfare (2008) se refiere a los resultados de una revisión regulatoria realizada por la Agencia de Dispositivos Farmacéuticos y Médicos con respecto a la pirfenidona.

Banu (Clinical Review, NDA 55-535, 2010) se refiere a la reunión del Comité Asesor de Fármacos para Alergia Pulmonar.

25 Intermune, Inc: El documento informativo de pirfenidona (2010) se refiere a los documentos informativos publicados para la reunión del Comité Asesor de la Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos.

30 Kroon (American Journal of Health-System Pharmacy 64 (18): 1917-1921, 2007) se refiere a una revisión de los mecanismos para las interacciones farmacológicas con el tabaquismo y las interacciones farmacocinéticas y farmacodinámicas clínicamente significativas con el tabaquismo.

Hemeryck *et al.* (Current Drug Metabolism 3(1):13-37, 2002) se refiere a la evidencia *in vitro* e *in vivo* del potencial de los ISRS para causar interacciones farmacológicas mediadas por CYP.

35 El documento US 7,566,729 B1 (Bradford Williamson Zieger et al., 2009) se refiere a la provisión de métodos para administrar pirfenidona a un paciente que ha exhibido biomarcadores anormales de la función hepática en respuesta a la administración de pirfenidona.

40 El documento WO 98/14169 A1 (Brigham & Women's Hospital, 1998) se refiere a métodos y compuestos para el tratamiento del sangrado uterino anormal mediante el uso de compuestos que bloquean la respuesta de las células del estroma uterino a los factores de crecimiento angiogénicos al interferir con los propios factores de crecimiento o inhibiendo o bloqueando los receptores en las células epiteliales o estromales uterinas a esos factores de crecimiento.

Breve descripción del dibujo

45 La **Figura 1** representa un gráfico de puntos simétricos de las estimaciones de la AUC_{0-∞} mediante círculos del día de estudio que indican los fumadores, los triángulos indican los no fumadores.

Descripción detallada de la invención

50 La presente invención es como se define en las reivindicaciones y se refiere a pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con pirfenidona, caracterizado por que el tratamiento comprende reducir la dosis de pirfenidona administrada al paciente desde una dosis de aproximadamente 2400 mg/día mientras se administra de forma conjunta un inhibidor potente de CYP1A2, en el que la dosis de pirfenidona se reduce a aproximadamente 1600 mg/día, en el que el inhibidor potente de CYP1A2 es enoxacina. La presente invención también se refiere a pirfenidona
55 para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con pirfenidona en el que al paciente se le administra simultáneamente una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor potente del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) y en el que el uso se caracteriza por administrar una dosis disminuida de pirfenidona al paciente, en el que la dosis disminuida es 801 mg/día de pirfenidona, en el que el inhibidor potente de CYP1A2 es enoxacina. En la medida en que otros usos de pirfenidona y otros inhibidores potentes de CYP1A2 se desvelan en el presente documento, se incluyen únicamente con fines de referencia.
60

65 La pirfenidona es un agente antifibrótico activo por vía oral. Los resultados de los experimentos *in vitro* indicaron que la pirfenidona se metaboliza principalmente por CYP1A2 (aproximadamente 48 %) con otros múltiples CYP que contribuyen también (cada uno <13 %) (es decir, 1A1, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C18, 2C19, 2D6, 2E1, 2J2, 3A4, 3A5, 4A11 y 4F2). La administración oral de pirfenidona da como resultado la formación de cuatro metabolitos, 5 hidroximetil-pirfenidona, 5 carboxi-pirfenidona, 4'-hidroxi-pirfenidona y el metabolito 5 O-acil glucurónido de 5 carboxi-

pirfenidona. En seres humanos, solo pirfenidona y 5-carboxi-pirfenidona están presentes en el plasma en cantidades significativas; ninguno de los otros metabolitos se produce en cantidades suficientes para permitir el análisis PK. No hay metabolitos humanos únicos.

- 5 La fluvoxamina es un potente inhibidor de CYP1A2 y CYP2C19, y un inhibidor moderado de CYP2C9, CYP2D6 y CYP3A4 [Hemeryck *et al.*, Selective Serotonin Reuptake Inhibitors and Cytochrome P-450 Mediated Drug-Drug Interactions: An Update. *Current Drug Metabolism* 3(1): 13-37, 2002].

- 10 La invención desvelada en el presente documento se basa en el descubrimiento de una interacción farmacológica adversa entre pirfenidona y fluvoxamina. Las interacciones farmacológicas adversas representan el 3-5 % de las reacciones farmacológicas adversas intrahospitalarias prevenibles y contribuyen de manera importante al número de visitas a la sala de emergencias e ingresos hospitalarios [Leape LL *et al.*, *JAMA* 1995;274(1):35-43; Raschetti R *et al.* *Eur J Clin Pharmacol* 1999;54(12):959-963].

- 15 Los datos notificados en el presente documento muestran que la administración conjunta de pirfenidona con fluvoxamina daba como resultado un aumento promedio de 6 veces la exposición (AUC, o área bajo la curva) a pirfenidona. También dio como resultado en un aumento promedio de 2 veces en la $C_{máx}$, la concentración máxima media en plasma. Dependiendo de las circunstancias, la guía preliminar de la FDA sugiere que existe una interacción farmacológica cuando las comparaciones indican una exposición sistémica doble o mayor para un fármaco cuando se administra en combinación con el segundo fármaco, en comparación con cuando se administra de forma individual. FDA Preliminary Concept Paper, "Drug Interaction Studies - Study Design, Data Analysis, and Implications for Dosing and Labeling," 1 de octubre de 2004.

Definiciones

- 25 Las expresiones "cantidad terapéuticamente eficaz", tal como se usa en el presente documento, hacen referencia a una cantidad de un compuesto suficiente para tratar, mejorar o prevenir la enfermedad o afección identificada, o para exhibir un efecto terapéutico, profiláctico o inhibidor detectable. El efecto puede detectarse mediante, por ejemplo, una mejora en el estado clínico o reducción de los síntomas. La cantidad efectiva precisa para un sujeto dependerá del peso corporal, el tamaño y la salud del sujeto; la naturaleza y la extensión de la afección; y la terapéutica o combinación de terapias seleccionadas para la administración. Cuando la U.S. Food and Drug Administration (FDA) ha aprobado un fármaco, una "cantidad terapéuticamente efectiva" se refiere a la dosis aprobada por la FDA o su agencia extranjera equivalente para el tratamiento de la enfermedad o afección identificada.

- 35 Tal como se usa en el presente documento, un paciente "que necesita terapia con pirfenidona" es un paciente que se beneficiaría de la administración de pirfenidona. El paciente puede estar sufriendo cualquier enfermedad o afección para la cual la terapia con pirfenidona pueda ser útil para mejorar los síntomas. Dichas enfermedades o afecciones incluyen fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial idiopática, enfermedades pulmonares autoinmunes, hipertrofia prostática benigna, infarto coronario o miocárdico, fibrilación auricular, infarto cerebral, fibrosis miocárdica, fibrosis musculoesquelética, adherencias posquirúrgicas, cirrosis hepática, enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica, esclerodermia, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética y/o lesiones cutáneas, fibrosis de ganglios linfáticos asociada al VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar inflamatoria, artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; artrosis; gota, otras afecciones artríticas; septicemia; shock séptico; shock endotóxico; sepsis gramnegativa; síndrome de choque tóxico; síndrome de dolor miofacial (MPS); Shigelosis; asma; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; psoriasis; eccema; colitis ulcerosa; nefritis glomerular; esclerodermia; tiroiditis crónica; enfermedad de Graves; enfermedad de Ormond; gastritis autoinmunitaria; miastenia grave; anemia hemolítica autoinmunitaria; neutropenia autoinmunitaria; trombocitopenia; fibrosis pancreática; hepatitis activa crónica, incluida fibrosis hepática; enfermedad renal aguda y crónica; fibrosis renal; nefropatía diabética; síndrome de intestino irritable; piresis; reestenosis; paludismo cerebral; accidente cerebrovascular y lesión isquémica; 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; paludismo; lepra; leishmaniosis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinovitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinovitis; síndrome de hernia, rotura o prolapso de disco intervertebral; osteopetrosis; trombosis; silicosis; sarcosis pulmonar; enfermedad de reabsorción ósea, tales como osteoporosis o trastornos óseos relacionados con el mieloma múltiple; cáncer, incluidos, entre otros, carcinoma de mama metastásico, carcinoma colorrectal, melanoma maligno, cáncer gástrico y cáncer de pulmón no microcítico; reacción de injerto contra huésped; y enfermedades autoinmunes, tal como esclerosis múltiple, lupus y fibromialgia; SIDA y otras enfermedades virales, tales como herpes zóster, herpes simple I o II, virus de la gripe, síndrome respiratorio agudo severo (SARS) y citomegalovirus; y diabetes mellitus. Además, los métodos de las realizaciones pueden usarse para tratar trastornos proliferativos (incluyendo hiperplasias tanto benignas como malignas), incluyendo leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, sarcoma de Kaposi, melanoma metastásico, mieloma múltiple, cáncer de mama, incluyendo carcinoma de mama metastásico; carcinoma colorrectal; melanoma maligno; cáncer gástrico; cáncer de pulmón no microcítico (CPNM); metástasis óseas y similares; trastornos del dolor, incluido dolor neuromuscular, cefalea, dolor por cáncer, dolor dental y dolor por artritis; trastornos angiogénicos, incluida angiogénesis tumoral sólida, neovascularización ocular y hemangioma infantil; afecciones asociadas a las vías de

señalización de la ciclooxigenasa y la lipoxigenasa, incluyendo afecciones asociadas a la prostaglandina endoperoxido sintasa-2 (incluyendo edema, fiebre, analgesia y dolor); hipoxia orgánica; agregación plaquetaria inducida por trombina; enfermedades por protozoos.

- 5 Tal como se usa en el presente documento, se entiende que un paciente que necesita "terapia de fluvoxamina" es un paciente que necesita "terapia con inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina (ISRS)". Dichos pacientes incluyen pacientes que padecen trastorno de ansiedad social (fobia social), trastorno obsesivo compulsivo (TOC), depresión, trastornos de ansiedad, trastorno de pánico y trastorno de estrés postraumático.
- 10 Para las enzimas CYP, la FDA generalmente define un "inhibidor potente" como uno que causó un aumento de > 5 veces en los valores de AUC en plasma o una disminución de más del 80 % en el aclaramiento de sustratos de CYP (no limitado al sustrato de CYP sensible) en las evaluaciones clínicas. La FDA generalmente define un "inhibidor moderado" como aquel que causó un aumento > 2- pero <5 veces en los valores de la AUC o una disminución del 50-80 % en el aclaramiento de sustratos sensibles de CYP cuando el inhibidor se administró a la dosis más alta aprobada y el intervalo de dosificación más corto en las evaluaciones clínicas.
- 15

Inhibidores y sustratos de CYP

- 20 En cualquiera de las divulgaciones del presente documento, incluyendo, entre otros, proporcionar pirfenidona para el tratamiento de un paciente, el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente que necesita terapia con pirfenidona y los métodos de tratamiento incluyendo asesoramiento, advertencias, interrupción o titulación decreciente de la dosis, los envases y kits, y/o los métodos de preparación o envasado de pirfenidona, la pirfenidona, usos, métodos, envases, kits, consejo, advertencias, suspensión o titulación de la dosis pueden aplicarse no solo a la fluvoxamina sino también a cualquier otro fármaco que sea un inhibidor moderado a potente del CYP1A2.

- 25 Como otras alternativas más, en cualquiera de las realizaciones divulgadas en el presente documento, incluyendo, aunque sin limitación, pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente, el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente que necesita terapia con pirfenidona y los métodos de tratamiento incluyendo asesoramiento, advertencias, interrupción o titulación decreciente de la dosis, los envases y kits, y/o los métodos de preparación o envasado de pirfenidona, la pirfenidona, usos, métodos, envases, kits, consejo, advertencias, suspensión o titulación de la dosis pueden aplicarse no solo a la fluvoxamina sino también a cualquier otro fármaco que sea un inhibidor potente del CYP1A2 o un sustrato de CYP1A2.
- 30

- 35 El CYP1A2 metaboliza muchos fármacos de uso común, incluyendo teofilina, imipramina, propranolol y clozapina. Estos fármacos se conocen habitualmente como "sustratos" para CYP1A2. Los sustratos de CYP1A2 adicionales incluyen, aunque sin limitación, acetaminógeno, amitriptilina, cafeína, clordiazepóxido, cinacalcet, clomipramina, clopidogrel, ciclobenzaprina, desipramina, diazepam, duloxetine, erlotinib, estradiol, flutamida, haloperidol, levobupivacaína, metadona, mirtazapina, naproxeno, nortriptilina, olanzapina, ondansetrón, ramelteon, riluzol, ropinirol, ropivacaína, tacrina, tizanidina, verapamilo y warfarina.

- 40 Los inhibidores de CYP1A2 incluyen fluvoxamina, cimetidina, amiodarona, equinácea, enoxacina, norfloxacin, anticonceptivos orales, tacrina, ticlopidina y muchos antibióticos fluoroquinolonas. Los inhibidores moderados de CYP1A2 incluyen ciprofloxacino, mexiletina, propafenona y zileuton. Los inhibidores de CYP1A2 adicionales incluyen atazanavir, citalopram, claritromicina, diltiazem, eritromicina, etinilestradiol, isoniazida, ketoconazol, metoxsalen, ácido nalidixico, noretindrona, omeprazol, paroxetina, tipranavir y troleandomicina. Otros inhibidores de CYP1A2 incluyen aciclovir, cafeína, famotidina, flutamida, zumo de uva, lidocaína, lomefloxacino, moclobemida, ofloxacino, perfenazina, fenacetina, propafenona, ropinirol, tocainida y verapamilo.
- 45

Evitar o suspender la administración de un fármaco para evitar interacciones farmacológicas adversas con pirfenidona

- 50 Tal como se usa en el presente documento, se considera que el término "evitar" y sus formas tienen como alternativa los términos abstener, desistir, contener y retener y sus formas. En algunos casos, los términos alternativos serán equivalentes. Por ejemplo, "evitar" significa "retener". Merriam-Webster Online Dictionary, 11ª ed., 24 de noviembre de 2009. Tal como se usa en el presente documento, se considera que el término "suspender" y sus formas tienen como alternativa que los términos cesar, detener, suspender y abandonar. En los métodos desvelados en el presente documento, las etapas de evitar y/o suspender pueden realizarse antes de la terapia con pirfenidona. Por ejemplo, la administración imperiosa o inminente de pirfenidona puede ser la causa inmediata de evitar y/o suspender las etapas. Como otro ejemplo, la administración concurrente de pirfenidona puede ser la causa inmediata de suspender y/o evitar adicionalmente las etapas.
- 55

- 60 La divulgación proporciona un método para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que necesita terapia con pirfenidona (por ejemplo, un paciente con FPI), que implica administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona y evitar o contraindicar la administración de un inhibidor de CYP1A2. En algunas divulgaciones, el inhibidor de CYP1A2 es un inhibidor potente de CYP1A2. En algunas divulgaciones, el inhibidor de CYP1A2 es un inhibidor de moderado a potente de CYP1A2. En algunas divulgaciones, el fármaco es fluvoxamina.
- 65

La divulgación proporciona un método para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que necesita terapia con pirfenidona (por ejemplo, un paciente con FPI), que implica administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona y evitar o contraindicar la administración de un inhibidor potente de CYP1A2.

- 5 La divulgación proporciona un método para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que necesita terapia con pirfenidona (por ejemplo, un paciente con FPI), que implica administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona y evitar o contraindicar la administración de un sustrato de CYP1A2.

- 10 La divulgación proporciona un método para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que necesita terapia con pirfenidona, que comprende suspender la administración de un fármaco que es un inhibidor potente de CYP1A2 para evitar una interacción farmacológica adversa y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona. En otras divulgaciones, la invención proporciona un método para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que necesita terapia con pirfenidona, que comprende suspender la administración de un fármaco que es un inhibidor de CYP1A2, por ejemplo, un inhibidor de moderado a potente de CYP1A2.

- 15 Se divulga un método para administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona a un paciente con FPI, la divulgación proporciona una mejora que comprende evitar, contraindicar o suspender la administración del medicamento que es un inhibidor de CYP y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona.

- 20 En algunas divulgaciones, el fármaco que es un inhibidor de CYP se suspende simultáneamente con el inicio de la administración de pirfenidona. En otras divulgaciones, el fármaco que es un inhibidor de CYP se suspende en un plazo de al menos 3 días a 1 mes antes o después de comenzar la terapia con pirfenidona. Este período de tiempo, por ejemplo, permite un tiempo adecuado para la disminución gradual y la retirada sin efectos adversos.

- 25 Por tanto, se divulga la provisión de pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con pirfenidona, caracterizado por que el tratamiento comprende evitar, contraindicar o suspender el uso concomitante (o coadministración) de un inhibidor potente de CYP1A2; o un inhibidor de moderado a potente de CYP1A2. En algunas divulgaciones, se evita el uso concomitante del inhibidor de CYP1A2, contraindica o suspende, con el fin de evitar un aclaramiento reducido de pirfenidona, o la posibilidad de un aclaramiento reducido de pirfenidona. En algunas divulgaciones, el uso concomitante del inhibidor de CYP1A2 se evita, se contraindica o se suspende, para evitar una mayor exposición a pirfenidona, o la posibilidad de una mayor exposición a pirfenidona. La administración de pirfenidona en pacientes que usan de forma concomitante o se les está administrando fluvoxamina da como resultado un aumento de aproximadamente 6 veces en la exposición a pirfenidona. Se entiende que cualquier divulgación en el presente documento con respecto a los métodos de tratamiento se aplica a esta divulgación que proporciona pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente. Por ejemplo, el paciente puede ser un paciente con FPI, y la cantidad terapéuticamente efectiva administrada puede ser de 2400 o 2403 mg al día.

- 40 De forma similar, una divulgación adicional proporciona el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente que necesita terapia con pirfenidona, caracterizado por que el tratamiento comprende evitar, contraindicar o suspender el uso concomitante (o coadministración) de un inhibidor de CYP1A2. Se entiende que la divulgación con respecto a los métodos de tratamiento o "pirfenidona para su uso" en el tratamiento de un paciente se aplica a la divulgación que proporciona el uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento. Por ejemplo, el paciente puede ser un paciente con FPI, y la cantidad terapéuticamente efectiva administrada puede ser de 2400 o 2403 mg al día.

- 45 En algunas divulgaciones, el paciente es un paciente necesita tratamiento con un inhibidor de CYP1A2. En algunas divulgaciones, el paciente es un paciente necesita tratamiento con un inhibidor potente de CYP1A2. En algunas divulgaciones, el paciente es un paciente necesita tratamiento con un inhibidor de moderado a potente de CYP1A2. En algunas realizaciones, el paciente es un paciente que necesita terapia con fluvoxamina. En algunas divulgaciones, el paciente es un paciente que evita el uso concomitante del inhibidor de CYP1A2, por ejemplo, porque el uso concomitante de pirfenidona con el inhibidor de CYP1A2 está contraindicado o debe usarse con precaución. En algunas divulgaciones, el paciente es un paciente al que se le administró o se le está administrando el inhibidor de CYP1A2. En algunas divulgaciones, el paciente es un paciente que está suspendiendo el uso del inhibidor de CYP1A2 antes del inicio de la terapia con pirfenidona para evitar un aclaramiento reducido (o una mayor exposición) de pirfenidona o la posibilidad de un aclaramiento reducido (o mayor exposición a) de pirfenidona. En algunas divulgaciones, el paciente es un paciente que está suspendiendo la administración del inhibidor de CYP1A2, en un plazo de 1 mes o en un plazo de 2 semanas, antes de comenzar la terapia con pirfenidona o concurrente el inicio de la terapia con pirfenidona. Se entiende que las divulgaciones descritas en el presente documento con respecto a los métodos de tratamiento se aplican a estas divulgaciones que proporcionan la caracterización de los pacientes que se van a tratar con pirfenidona.

- 60 En algunas divulgaciones, se evita el uso concomitante del inhibidor de CYP1A2, se suspende o está contraindicado para:

- 65 (a) evitar alterar el perfil del efecto terapéutico de pirfenidona, y/o

(b) evitar alterar el perfil de reacción adversa de pirfenidona, y/o

(c) evitar el aumento de la exposición o la posibilidad de un aumento de la exposición, y/o

5 (d) evitar el aclaramiento reducido o la posibilidad de aclaramiento reducido y/o

(e) evitar el aumento promedio de 6 veces en la exposición a pirfenidona tras la administración concomitante con fluvoxamina, y/o

10 (f) evitar el aumento promedio de 2 veces en la concentración sérica máxima promedio (C_{máx}) de pirfenidona tras la administración concomitante con fluvoxamina, y/o

(g) reducir la toxicidad del tratamiento con pirfenidona y/o

15 (h) mejorar la seguridad del tratamiento con pirfenidona y/o

(i) reducir la interacción farmacológica adversa asociada al tratamiento con pirfenidona.

20 En algunas divulgaciones en las que se suspende la fluvoxamina para evitar una interacción farmacológica adversa, la fluvoxamina se suspende al menos 3 días antes o después de comenzar la terapia con pirfenidona. En varias divulgaciones, la fluvoxamina se suspende en un plazo de al menos 4 días o al menos 5 días o al menos 6 días o al menos 7 días (o una semana) o al menos 8 días o al menos 9 días o al menos 10 días o al menos 11 días o al menos 12 días o al menos 13 días o al menos 14 días (o dos semanas) o al menos 15 días o al menos 16 días o al menos 17 días o al menos 18 días o al menos 19 días o al menos 20 días o al menos 21 días (o tres semanas) o al menos 22 días o al menos 23 días o al menos 24 días o al menos 25 días o al menos 26 días o al menos 27 días o al menos 28 días (o cuatro semanas) o al menos 29 días o al menos 30 días o al menos un mes, antes o después de comenzar la terapia con pirfenidona. En algunas realizaciones, la fluvoxamina se suspende no antes de un mes, 3 semanas, 2 semanas o 1 semana antes de comenzar la terapia con pirfenidona. Preferentemente, se permite suficiente tiempo para disminuir gradualmente y/o retirar la terapia con fluvoxamina.

30 En algunas divulgaciones en las que el fármaco que se suspende es un inhibidor de CYP, el fármaco se suspende en un plazo de al menos 3 días antes o después de comenzar la terapia con pirfenidona. En varias divulgaciones, el fármaco que es un inhibidor de CYP se suspende en un plazo de al menos 4 días o al menos 5 días o al menos 6 días o al menos 7 días (o una semana) o al menos 8 días o al menos 9 días o al menos 10 días o al menos 11 días o al menos 12 días o al menos 13 días o al menos 14 días (o dos semanas) o al menos 15 días o al menos 16 días o al menos 17 días o al menos 18 días o al menos 19 días o al menos 20 días o al menos 21 días (o tres semanas) o al menos 22 días o al menos 23 días o al menos 24 días o al menos 25 días o al menos 26 días o al menos 27 días o al menos 28 días (o cuatro semanas) o al menos 29 días o al menos 30 días o al menos un mes, antes o después de comenzar la terapia con pirfenidona. En algunas divulgaciones, el fármaco que es un inhibidor de CYP se suspende no antes de un mes, 3 semanas, 2 semanas o 1 semana antes de comenzar la terapia con pirfenidona. Preferentemente, se permite suficiente tiempo para disminuir gradualmente y/o retirar el fármaco tras la suspensión.

45 Algunas divulgaciones proporcionan un método para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que necesita terapia con pirfenidona, que comprende suspender la administración del sustrato de CYP1A2 para evitar una interacción farmacológica adversa y administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona. En algunas divulgaciones, el fármaco que es un sustrato de CYP1A2 se suspende simultáneamente con el inicio de la administración de pirfenidona. En otras divulgaciones, el fármaco que es un sustrato de CYP1A2 se suspende en un plazo de al menos 3 días a 1 mes antes o después de comenzar la terapia con pirfenidona. Este período de tiempo, por ejemplo, permite un tiempo adecuado para la disminución gradual y la retirada sin efectos adversos.

50 En algunas divulgaciones en las que se suspende un sustrato de CYP1A2 para evitar una interacción farmacológica adversa, el sustrato de CYP1A2 se suspende en un plazo de al menos 3 días antes o después de comenzar la terapia con pirfenidona. En varias divulgaciones, el sustrato de CYP1A2 se suspende en un plazo de al menos 4 días o al menos 5 días o al menos 6 días o al menos 7 días (o una semana) o al menos 8 días o al menos 9 días o al menos 10 días o al menos 11 días o al menos 12 días o al menos 13 días o al menos 14 días (o dos semanas) o al menos 15 días o al menos 16 días o al menos 17 días o al menos 18 días o al menos 19 días o al menos 20 días o al menos 21 días (o tres semanas) o al menos 22 días o al menos 23 días o al menos 24 días o al menos 25 días o al menos 26 días o al menos 27 días o al menos 28 días (o cuatro semanas) o al menos 29 días o al menos 30 días o al menos un mes, antes o después de comenzar la terapia con pirfenidona. En algunas divulgaciones, el sustrato de CYP1A2 se suspende no antes de un mes, 3 semanas, 2 semanas o 1 semana antes de comenzar la terapia con pirfenidona. Preferentemente, se permite suficiente tiempo para disminuir gradualmente y/o retirar la terapia del sustrato de CYP1A2.

65 *Seleccionar un fármaco alternativo para administrar simultáneamente con la terapia con pirfenidona*

Otras divulgaciones proporcionan un método para administrar la terapia con pirfenidona a un paciente que necesita

terapia con pirfenidona y que necesita terapia con un fármaco que es un inhibidor potente de CYP1A2, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona al paciente y administrar una terapia alternativa que no sea un inhibidor potente de CYP1A2.

- 5 Aún otras divulgaciones proporcionan un método para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que necesita terapia con pirfenidona y que necesita terapia con un fármaco que es un sustrato de CYP1A2, que comprende administrar una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona al paciente y administrar una terapia alternativa que no sea un sustrato de CYP1A2.

10 *Mejorar la administración de pirfenidona aconsejando o advirtiendo al paciente*

Se puede mejorar la administración de una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona a un paciente que necesita terapia con pirfenidona. En algunas divulgaciones, se aconseja al paciente que la administración conjunta de pirfenidona con un fármaco que es un inhibidor potente de CYP1A2 puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas de pirfenidona. En algunas divulgaciones, se aconseja al paciente que la administración conjunta de pirfenidona con un fármaco que es un sustrato de CYP1A2 puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas de pirfenidona.

- 20 En algunas divulgaciones, se aconseja al paciente que el uso de pirfenidona en pacientes tratados con fluvoxamina está contraindicado. En algunas divulgaciones, se aconseja al paciente que la administración conjunta de pirfenidona y fluvoxamina dio como resultado un aumento de 6 veces en la exposición a pirfenidona.

Dosificación y modificaciones de dosis

- 25 En varias divulgaciones, se proporciona un método de administración simultánea de pirfenidona y fluvoxamina en el que al paciente se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva de fluvoxamina y una dosis de pirfenidona que disminuye en relación con un paciente que no toma fluvoxamina. En algunas divulgaciones, dicha dosis disminuida de pirfenidona es inferior a 2400 mg/día. Por ejemplo, la dosis disminuida es de aproximadamente 2136 mg al día, 1869 mg al día, 1602 mg al día, 1335 mg al día, o 1068 mg al día (por ejemplo, 8, 7, 6, 5, 4 o 3 cápsulas al día, donde cada cápsula es de aproximadamente 267 mg). En algunas divulgaciones, al paciente ya se le está administrando fluvoxamina. En otras divulgaciones, al paciente ya se le está administrando pirfenidona. En divulgaciones relacionadas, la dosis de pirfenidona disminuye antes de la administración de fluvoxamina.

- 35 En aún otras divulgaciones, se proporciona un método para administrar pirfenidona y un inhibidor potente de CYP1A2 simultáneamente, en el que se administra al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva del inhibidor potente de CYP1A2 y una dosis de pirfenidona que disminuye en relación con un paciente que no toma el inhibidor potente de CYP1A2. En algunas divulgaciones, dicha dosis disminuida de pirfenidona es inferior a 2400 mg/día. Por ejemplo, la dosis disminuida es de aproximadamente 2136 mg al día, 1869 mg al día, 1602 mg al día, 1335 mg al día, o 1068 mg al día (por ejemplo, 8, 7, 6, 5, 4 o 3 cápsulas al día, donde cada cápsula es de aproximadamente 267 mg). En algunas divulgaciones, al paciente ya se le está administrando el inhibidor potente de CYP1A2. En otras divulgaciones, al paciente ya se le está administrando pirfenidona. En divulgaciones relacionadas, la dosis de pirfenidona disminuye antes de la administración del inhibidor potente de CYP1A2.

- 45 En varias divulgaciones, se proporciona un método para administrar pirfenidona y un sustrato de CYP1A2 simultáneamente en el que al paciente se le administra una cantidad terapéuticamente efectiva del sustrato de CYP1A2 y una dosis de pirfenidona que disminuye en relación con un paciente que no toma el sustrato de CYP1A2. En algunas divulgaciones, dicha dosis disminuida de pirfenidona es inferior a 2400 mg/día. Por ejemplo, la dosis disminuida es de aproximadamente 2136 mg al día, 1869 mg al día, 1602 mg al día, 1335 mg al día, o 1068 mg al día (por ejemplo, 8, 7, 6, 5, 4 o 3 cápsulas al día, donde cada cápsula es de aproximadamente 267 mg). En algunas divulgaciones, al paciente ya se le está administrando el sustrato de CYP1A2. En otras divulgaciones, al paciente ya se le está administrando pirfenidona. En divulgaciones relacionadas, la dosis de pirfenidona disminuye antes de la administración del sustrato de CYP1A2.

- 55 En algunas divulgaciones, la cantidad de pirfenidona que se administra es de 2400 o 2403 mg/día. La pirfenidona se puede dosificar en una cantidad total de aproximadamente 50 a aproximadamente 2400 mg al día. La dosis puede dividirse en dos o tres dosis durante el día o administrarse en una sola dosis diaria. Las cantidades específicas de la cantidad diaria total de la terapéutica contemplada para los métodos desvelados incluyen aproximadamente 50 mg, aproximadamente 100 mg, aproximadamente 150 mg, aproximadamente 200 mg, aproximadamente 250 mg, aproximadamente 267 mg, aproximadamente 300 mg, aproximadamente 350 mg, aproximadamente 400 mg, aproximadamente 450 mg, aproximadamente 500 mg, aproximadamente 534 mg, aproximadamente 550 mg, aproximadamente 600 mg, aproximadamente 650 mg, aproximadamente 700 mg, aproximadamente 750 mg, aproximadamente 800 mg, aproximadamente 850 mg, aproximadamente 900 mg, aproximadamente 950 mg, aproximadamente 1000 mg, aproximadamente 1050 mg, aproximadamente 1068 mg, aproximadamente 1100 mg, aproximadamente 1150 mg, aproximadamente 1200 mg, aproximadamente 1250 mg, aproximadamente 1300 mg, aproximadamente 1335 mg, aproximadamente 1350 mg, aproximadamente 1400 mg, aproximadamente 1450 mg, aproximadamente 1500 mg, aproximadamente 1550 mg, aproximadamente 1600 mg, aproximadamente 1650 mg,

aproximadamente 1700 mg, aproximadamente 1750 mg, aproximadamente 1800 mg, aproximadamente 1850 mg, aproximadamente 1869 mg, aproximadamente 1900 mg, aproximadamente 1950 mg, aproximadamente 2000 mg, aproximadamente 2050 mg, aproximadamente 2100 mg, aproximadamente 2136 mg, aproximadamente 2150 mg, aproximadamente 2200 mg, aproximadamente 2250 mg, aproximadamente 2300 mg, aproximadamente 2350 mg y aproximadamente 2400 mg.

Las dosis de pirfenidona se pueden administrar alternativamente como una dosis medida en mg/kg. Las dosis contempladas de mg/kg de la terapéutica desvelada incluyen de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 40 mg/kg. Los intervalos específicos de dosis en mg/kg incluyen de aproximadamente 1 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 5 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 20 mg/kg, de aproximadamente 10 mg/kg a aproximadamente 30 mg/kg y de aproximadamente 15 mg/kg a aproximadamente 25 mg/kg.

En una divulgación, una cantidad de dosis de pirfenidona se toma con alimentos. En otra realización, se indica al paciente que administre la dosis de pirfenidona con alimentos.

En algunas divulgaciones, se proporciona un método para optimizar la terapia con pirfenidona que comprende titular de forma decreciente la dosis de pirfenidona administrada a un paciente en relación con una dosis administrada previamente en el paciente, en el que la administración conjunta de fluvoxamina al paciente no da como resultado un aumento de la exposición a pirfenidona. En algunas divulgaciones, la dosis se reduce en aproximadamente 100 mg/día. En otras divulgaciones, la dosis se reduce en aproximadamente 150 mg/día, o aproximadamente 200 mg/día o aproximadamente 250 mg/día o aproximadamente 267 mg/día o aproximadamente 300 mg/día o aproximadamente 350 mg/día o aproximadamente 400 mg/día/día o aproximadamente 450 mg/día o aproximadamente 500 mg/día o aproximadamente 550 mg/día o aproximadamente 600 mg/día o aproximadamente 650 mg/día o aproximadamente 700 mg/día o aproximadamente 750 mg/día o aproximadamente 800 mg/día (a una dosis diaria total de aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día), o aproximadamente 850 mg/día o aproximadamente 900 mg/día o aproximadamente 950 mg/día o aproximadamente 1000 mg/día, o aproximadamente 1050 mg/día o aproximadamente 1100 mg/día, o aproximadamente 1150 mg/día o aproximadamente 1200 mg/día, o aproximadamente 1250 mg/día, o aproximadamente 1300 mg/día o aproximadamente 1350 mg/día o aproximadamente 1400 mg/día o aproximadamente 1450 mg/día o aproximadamente 1500 mg/día o aproximadamente 1600 mg/día (a una dosis diaria total de aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día) o más.

En algunas divulgaciones, se proporciona un método para optimizar la terapia con pirfenidona que comprende titular de forma decreciente la dosis de pirfenidona administrada a un paciente en relación con una dosis administrada previamente en el paciente, en el que la administración conjunta de un inhibidor potente de CYP1A2 al paciente no da como resultado una exposición aumentada a pirfenidona. En algunas divulgaciones, la dosis se reduce en aproximadamente 100 mg/día. En otras divulgaciones, la dosis se reduce en aproximadamente 150 mg/día, o aproximadamente 200 mg/día o aproximadamente 250 mg/día o aproximadamente 267 mg/día o aproximadamente 300 mg/día o aproximadamente 350 mg/día o aproximadamente 400 mg/día/día o aproximadamente 450 mg/día o aproximadamente 500 mg/día o aproximadamente 550 mg/día o aproximadamente 600 mg/día o aproximadamente 650 mg/día o aproximadamente 700 mg/día o aproximadamente 750 mg/día o aproximadamente 800 mg/día (a una dosis diaria total de aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día), o aproximadamente 850 mg/día o aproximadamente 900 mg/día o aproximadamente 950 mg/día o aproximadamente 1000 mg/día, o aproximadamente 1050 mg/día o aproximadamente 1100 mg/día, o aproximadamente 1150 mg/día o aproximadamente 1200 mg/día, o aproximadamente 1250 mg/día, o aproximadamente 1300 mg/día o aproximadamente 1350 mg/día o aproximadamente 1400 mg/día o aproximadamente 1450 mg/día o aproximadamente 1500 mg/día o aproximadamente 1600 mg/día (a una dosis diaria total de aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día) o más.

En algunas divulgaciones, se proporciona un método para optimizar la terapia con pirfenidona que comprende titular de forma decreciente la dosis de pirfenidona administrada a un paciente en relación con una dosis administrada previamente en el paciente, en el que la administración conjunta de un sustrato de CYP1A2 al paciente no da como resultado una exposición aumentada a pirfenidona. En algunas divulgaciones, la dosis se reduce en aproximadamente 100 mg/día. En otras divulgaciones, la dosis se reduce en aproximadamente 150 mg/día, o aproximadamente 200 mg/día o aproximadamente 250 mg/día o aproximadamente 267 mg/día o aproximadamente 300 mg/día o aproximadamente 350 mg/día o aproximadamente 400 mg/día/día o aproximadamente 450 mg/día o aproximadamente 500 mg/día o aproximadamente 550 mg/día o aproximadamente 600 mg/día o aproximadamente 650 mg/día o aproximadamente 700 mg/día o aproximadamente 750 mg/día o aproximadamente 800 mg/día (a una dosis diaria total de aproximadamente 1600 mg/día o 1602 mg/día), o aproximadamente 850 mg/día o aproximadamente 900 mg/día o aproximadamente 950 mg/día o aproximadamente 1000 mg/día, o aproximadamente 1050 mg/día o aproximadamente 1100 mg/día, o aproximadamente 1150 mg/día o aproximadamente 1200 mg/día, o aproximadamente 1250 mg/día, o aproximadamente 1300 mg/día o aproximadamente 1350 mg/día o aproximadamente 1400 mg/día o aproximadamente 1450 mg/día o aproximadamente 1500 mg/día o aproximadamente 1600 mg/día (a una dosis diaria total de aproximadamente 800 mg/día u 801 mg/día) o más.

En algunas divulgaciones, se proporciona un método para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que recibe terapia con fluvoxamina, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de

fluvoxamina y administrar al paciente una dosis diaria de pirfenidona que sea inferior a 2400 mg o 2403 mg al día, por ejemplo 1600 mg o 1602 mg al día. En algunas divulgaciones, la dosis de pirfenidona disminuye antes de la administración de fluvoxamina. De forma similar, en cualquiera de las divulgaciones anteriores relacionadas con otros inhibidores de CYP1A2 o sustratos de CYP1A2, la dosis diaria de pirfenidona que sea inferior a 2400 mg o 2403 mg al día puede ser, por ejemplo 1600 mg o 1602 mg al día.

En algunas divulgaciones, se proporciona un método para optimizar la terapia con pirfenidona que comprende titular de forma decreciente la dosis de pirfenidona administrada a un paciente en relación con una dosis administrada previamente en el paciente, en el que la administración conjunta de fluvoxamina al paciente no da como resultado un aumento de la exposición a pirfenidona. Se entiende que, en tales divulgaciones que comprenden titulación decreciente de la dosis, tras la suspensión de fluvoxamina, la dosis se titula nuevamente de forma creciente a una dosis que no sea inferior a 2400 o 2403 mg/día. Como se ha señalado anteriormente, en cualquiera de las divulgaciones descritas en el presente documento, incluyendo, pero sin limitaciones, la suspensión o la titulación decreciente de la dosis, los envases y kits, y/o los métodos de preparación o envasado de pirfenidona, la pirfenidona, usos, métodos, envases, kits, consejo, advertencias, suspensión o titulación de la dosis pueden aplicarse no solo a la fluvoxamina sino también a cualquier otro fármaco que sea un inhibidor moderado a potente del CYP1A2.

Envases, kits, métodos de envasado y métodos de administración

En otra divulgación, se proporciona un envase o kit que comprende pirfenidona, opcionalmente en un recipiente y un prospecto, etiqueta del envase, instrucciones u otro etiquetado, incluyendo una cualquiera, dos, tres o más de la siguiente información o recomendaciones:

- (a) se debe evitar o suspender el uso de fluvoxamina,
- (b) la administración conjunta de pirfenidona con fármacos que son inhibidores de moderados a potentes de CYP1A2, puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas de pirfenidona,
- (c) la administración conjunta de pirfenidona con fluvoxamina puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas de pirfenidona,
- (d) el uso de pirfenidona en pacientes tratados con fluvoxamina está contraindicado,
- (e) la administración conjunta de pirfenidona y fluvoxamina dio como resultado un aumento promedio de 6 veces en la exposición a pirfenidona, y/o
- (f) los inhibidores potentes de CYP1A2 deben usarse con precaución en pacientes que reciben pirfenidona debido a la posibilidad de un aclaramiento reducido de pirfenidona.

En algunas divulgaciones, la información o recomendación puede incluir que la administración conjunta de pirfenidona y fluvoxamina dio como resultado un aumento de 2 veces en la concentración sérica máxima promedio de pirfenidona (C_{máx}).

El prospecto, etiqueta del envase, las instrucciones u otro etiquetado pueden comprender además instrucciones para tratar la FPI mediante la administración de pirfenidona, por ejemplo, a una dosis de 2400 mg o 2403 mg al día.

Una divulgación relacionada proporciona un método para preparar o envasar un medicamento de pirfenidona que comprende envasar pirfenidona, opcionalmente en un recipiente, junto con un prospecto o etiqueta del paquete o instrucciones, incluyendo uno cualquiera, dos, tres o más de la información o recomendaciones anteriores.

En algunas divulgaciones, se proporciona un método para tratar FPI que comprende proporcionar, vender o administrar cualquiera de los kits desvelados en el presente documento a un hospital, médico o paciente.

En algunas divulgaciones, se proporciona un kit que comprende fluvoxamina y un prospecto, etiqueta del envase, instrucciones u otro etiquetado que comprende una cualquiera, dos, tres o más de las siguientes advertencias:

- (a) el uso de fluvoxamina y pirfenidona está contraindicado
- (b) el uso de pirfenidona en pacientes tratados con fluvoxamina está contraindicado, y/o
- (c) la administración conjunta de pirfenidona y fluvoxamina dio como resultado un aumento promedio de 6 veces en la exposición a pirfenidona.
- (d) La administración conjunta de pirfenidona y fluvoxamina dio como resultado un aumento promedio de 2 veces en la concentración sérica máxima de pirfenidona.

En algunas divulgaciones, se proporciona un método para tratar a un paciente que necesita fluvoxamina que comprende proporcionar o administrar cualquiera de los kits desvelados en el presente documento que comprende fluvoxamina a un hospital, médico o paciente.

Una divulgación relacionada proporciona un método para administrar un ISRS a un paciente que lo necesite, comprendiendo la mejora suspender la administración de fluvoxamina, por ejemplo, concurrente con el inicio de la administración de pirfenidona, y, opcionalmente, la administración de un ISRS que no es un inhibidor de moderado a potente de CYP1A2.

La invención se entenderá más completamente con referencia a los siguientes ejemplos. En la medida en que los ejemplos incluyen cualquier sujeto-materia que quede fuera del alcance de las reivindicaciones, se incluye solo con fines de referencia.

5

Ejemplos

Ejemplo 1

10 Se realizó un estudio abierto de fase 1 para determinar los impactos de la fluvoxamina en la farmacocinética y la seguridad de la pirfenidona en sujetos sanos.

15 **Diseño del estudio.** El estudio fue un estudio abierto, de fase 1 de grupos paralelos en sujetos sanos. Cincuenta y cuatro sujetos debían inscribirse en dos grupos, compuestos por 27 sujetos que eran fumadores (Grupo 1) y 27 sujetos que no eran fumadores (Grupo 2). El tabaquismo induce la actividad de CYP1A2. Cada grupo (fumadores y no fumadores) debía incluir un mínimo de nueve mujeres y nueve hombres y se intentó inscribir un número igual de cada sexo en cada grupo. Cada sujeto debía recibir una dosis única de 801 mg de pirfenidona los días 1 y 11. La dosificación de fluvoxamina se inició el día 2 y se ajustó a la dosis final de acuerdo con el siguiente programa:

- 20 • Días 2-4: 50 mg de fluvoxamina al acostarse
- Días 5-7: 50 mg de fluvoxamina dos veces al día (por la mañana y al acostarse)
- Días 8-11: 50 mg de fluvoxamina por la mañana y 100 mg al acostarse

25 Todos los análisis farmacocinéticos (PK) se llevaron a cabo utilizando métodos de PK de la población utilizando la maximización de las expectativas paramétricas de Monte-Carlo implementado en el programa de software de código abierto S ADAPT 1.5.6 (Bauer *et al.*, AAPS Journal 9(1):E60-83, 2007). El modelo estructural para el análisis se obtuvo de un análisis PK preliminar poblacional. Este modelo PK poblacional se ajustó a los datos de concentración plasmática de pirfenidona y 5 carboxipirfenidona de los días 1 y 11 por separado. Una vez que se definió un modelo PK de población final, las estimaciones de $AUC_{0-\infty}$ se generaron mediante la simulación de perfiles de PK en plasma y se compararon para las diferencias estadísticamente significativas entre días (para evaluar el efecto de la administración conjunta de fluvoxamina) y entre grupos (para evaluar el efecto del tabaquismo).

30 Como criterio de valoración principal del estudio, se analizaron las diferencias en las estimaciones de la $AUC_{0-\infty}$ de pirfenidona y 5 carboxipirfenidona entre los días 1 y 11, y entre los fumadores y los no fumadores para determinar su significación. El análisis del efecto de la fluvoxamina (es decir, el día 1 frente al día 11) se analizó utilizando los criterios de la FDA para la bioequivalencia de los datos apareados (FDA 2003). La relación de $AUC_{0-\infty}$ del día 11 a la del día 1 se utilizó para evaluar la interacción entre el estado de tabaquismo y la administración conjunta de fluvoxamina. Si otras características del sujeto (como el tamaño del cuerpo o la edad) también estaba asociada a la relación de $AUC_{0-\infty}$ del día 11 a la del día 1, también se analizó la significación de estas covariables. La significación de las diferencias en las estimaciones de la $AUC_{0-\infty}$ de pirfenidona y 5-carboxipirfenidona el día 1 en fumadores y no fumadores se probó mediante regresión lineal multivariable para tener en cuenta los efectos de otras covariables significativas.

35 **Resultados farmacocinéticos.** En los análisis PK se incluyeron cincuenta y uno de los 54 sujetos incluidos en el estudio. Se eliminaron tres sujetos de los análisis PK porque no cumplían con el requisito especificado por el protocolo para el cumplimiento adecuado del régimen de dosificación de fluvoxamina. Dos sujetos suspendieron el estudio precozmente debido a eventos adversos y un sujeto solo tomó el 73 % de la dosis de fluvoxamina requerida por el protocolo. Los 51 sujetos tenían el complemento completo de muestras de PK disponibles para el análisis. Cada sujeto tenía dos perfiles cada día: uno para pirfenidona y uno para 5-carboxipirfenidona. Hubo un total de 1224 muestras (12 por sujeto al día); cada muestra se analizó para pirfenidona y 5-carboxipirfenidona para un total de 2448 concentraciones.

40 Se obtuvo un ajuste robusto a los datos utilizando el modelo estructural de PK poblacional. En general, los ajustes de los datos fueron excelentes: el 98 % de los perfiles individuales tenían valores de r^2 superiores a 0,9 y no hubo sesgo sistemático en los ajustes.

55 Las estadísticas resumen de $AUC_{0-\infty}$ estratificadas al día de estudio se proporcionan en la Tabla 1. En la Figura 1 se proporcionan gráficos simétricos de densidad de puntos de los valores de $AUC_{0-\infty}$ de pirfenidona y 5-carboxipirfenidona frente al día estudio, identificado por el estado tabaquismo. La administración conjunta de fluvoxamina dio como resultado un aumento significativo en la $AUC_{0-\infty}$ de pirfenidona ($p < 0,00001$). No hubo un efecto estadísticamente significativo de la administración conjunta de fluvoxamina sobre la $AUC_{0-\infty}$ de 5-carboxipirfenidona.

60

Tabla 1 Comparación de $AUC_{0-\infty}$ entre días de estudio (n = 51)

Día de estudio	Estadística	$AUC_{0-\infty}$ (mg•h/l)	
		Pirfenidona ^a	5-carboxi-pirfenidona ^b
1: Pre-fluvoxamina	Media (SD)	34,9 (16,9)	29,3 (8,22)
	Mediana (25 ^a - 75 ^a)	34,7 (21,4-45,9)	26,9 (22,0-33,7)
11: Post-fluvoxamina	Media (SD)	171 (47,7)	31,7 (8,96)
	Mediana (25 ^a - 75 ^a)	167 (126-206)	29,4 (25,4-36,5)
^a valor p <0,00001 (prueba t apareada) ^b valor p = 0,168 (prueba t apareada) $AUC_{0-\infty}$ = área bajo la curva de concentración-tiempo de cero a infinito; SD = desviación típica.			

También hubo una gran diferencia aparente en las estimaciones de $C_{\text{máx}}$ pre-fluvoxamina y post-fluvoxamina; la $C_{\text{máx}}$ de pirfenidona fue mayor después de la administración de fluvoxamina, mientras que la $C_{\text{máx}}$ de 5-carboxipirfenidona fue menor después de la administración de fluvoxamina. La media (IC del 95 %) para la relación entre la $C_{\text{máx}}$ el día 11 y la $C_{\text{máx}}$ el día 1 fue 2,09 (1,94 - 2,25) para pirfenidona y 0,369 (0,349 - 0,390) para 5-carboxi-pirfenidona.

Las estadísticas resumen de la relación entre la $AUC_{0-\infty}$ el día 11 y la $AUC_{0-\infty}$ en el día 1, estratificadas por el estado de tabaquismo, se proporcionan en la Tabla 2. Si bien tanto los fumadores como los no fumadores se vieron afectados por la administración conjunta de fluvoxamina, los fumadores parecían tener un aumento más pronunciado en la exposición a pirfenidona, como lo demuestra la mayor relación de la AUC del día 11 al día 1. Dado que hubo un desequilibrio en la demografía entre fumadores y no fumadores (los fumadores eran más jóvenes, de mayor peso predominantemente varones), el impacto de estas variables sobre la relación entre la $AUC_{0-\infty}$ de la pirfenidona el día 11 y la $AUC_{0-\infty}$ el día 1 se probó mediante regresión lineal múltiple. Usando la retroeliminación (valor p para la retirada = 0,10), el estado de tabaquismo fue el único predictor significativo de la relación entre la $AUC_{0-\infty}$ de la pirfenidona el día 11 y la $AUC_{0-\infty}$ el día 1; el tamaño corporal, el sexo y la edad no fueron significativos.

Tabla 2 Comparación de la relación entre la $AUC_{0-\infty}$ el día 11 y la $AUC_{0-\infty}$ el día 1 según el estado de tabaquismo

Estado de tabaquismo	Estadística	Pirfenidona	5-carboxi-pirfenidona
Fumadores	N	26	26
	Media (SD)	7,32 (2,12)	1,12 (0,0951)
	Mediana (25 ^a - 75 ^a)	7,07 (6,12-8,25)	1,13 (1,04-1,19)
No fumadores	N	25	25
	Media (SD)	4,13 (1,15)	1,05 (0,114)
	Mediana (25 ^a - 75 ^a)	3,99 (3,26-4,68)	1,03 (0,978-1,11)
$AUC_{0-\infty}$ = área bajo la curva de concentración-tiempo de cero a infinito; SD = desviación típica.			

En resumen, el diseño y la ejecución de este estudio permitieron un análisis robusto e informativo de los efectos de la inhibición de CYP1A2 en la farmacocinética de pirfenidona. La administración del potente inhibidor de CYP fluvoxamina dio como resultado una interacción farmacológica significativa y un aumento notable de la exposición a pirfenidona. Es probable que los fumadores experimenten una exposición significativamente menor a la pirfenidona (en ausencia de la interacción farmacológica) presumiblemente debido a los efectos inductores del tabaquismo.

La administración conjunta de fluvoxamina dio como resultado una interacción farmacológica significativa de tal manera que la exposición ($AUC_{0-\infty}$) a pirfenidona fue, en promedio, casi 6 veces mayor después de diez días de dosificación con fluvoxamina. Los sujetos también experimentaron, en promedio, un aumento de dos veces en la $C_{\text{máx}}$ después de la administración de fluvoxamina.

Si bien la presente invención se ha descrito en términos de diversas realizaciones y ejemplos, se entiende que los expertos en la materia idearán variaciones y mejoras. La invención es tal como se define en las reivindicaciones. Las siguientes divulgaciones numeradas se incluyen solo con fines de referencia:

1. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con pirfenidona, caracterizado por que el tratamiento comprende evitar, contraindicar o suspender el uso concomitante de fluvoxamina.

2. El uso de pirfenidona en la fabricación de un medicamento para tratar a un paciente que necesita terapia con pirfenidona, caracterizado por que el tratamiento comprende evitar, contraindicar o suspender el uso concomitante de fluvoxamina.

3. La pirfenidona del párrafo 1 o el uso del párrafo 2 en el que el paciente es un paciente que ha evitado el uso concomitante de fluvoxamina porque el uso concomitante de pirfenidona con fluvoxamina está contraindicado.

4. La pirfenidona del párrafo 1 o el uso del párrafo 2, en el que el paciente es un paciente que ha suspendido el uso de fluvoxamina antes del inicio de la terapia con pirfenidona con el fin de evitar el aclaramiento reducido de [o aumento de la exposición] pirfenidona.

5. La pirfenidona o el uso de uno cualquiera de los párrafos 1 a 3, en el que la administración de fluvoxamina al paciente está contraindicada o se evita con el fin de evitar un aclaramiento reducido de [o una mayor exposición] pirfenidona.

6. La pirfenidona o el uso del párrafo 4, en el que el paciente ha suspendido la administración de fluvoxamina en un plazo de 1 mes antes de comenzar la terapia con pirfenidona.

7. La pirfenidona o el uso del párrafo 4, en el que el paciente ha suspendido la administración de fluvoxamina en un plazo de 2 semanas antes de comenzar la terapia con pirfenidona.

8. La pirfenidona o el uso de uno cualquiera de los párrafos 1 a 7 en el que el paciente sufre de una enfermedad seleccionada de entre fibrosis pulmonar, fibrosis pulmonar idiopática, neumonía intersticial idiopática, enfermedades pulmonares autoinmunes, hipertrofia prostática benigna, infarto coronario o miocárdico, fibrilación auricular, infarto cerebral, fibrosis miocárdica, fibrosis musculoesquelética, adherencias posquirúrgicas, cirrosis hepática, enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica, esclerodermia, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética o lesiones cutáneas, fibrosis de ganglios linfáticos asociada al VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar inflamatoria, artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; artrosis; gota, otras afecciones artríticas; septicemia; shock séptico; shock endotóxico; sepsis gramnegativa; síndrome de choque tóxico; síndrome de dolor miofacial (MPS); Shigelosis; asma; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; psoriasis; eccema; colitis ulcerosa; nefritis glomerular; esclerodermia; tiroiditis crónica; enfermedad de Grave; enfermedad de Ormond; gastritis autoinmunitaria; miastenia grave; anemia hemolítica autoinmunitaria; neutropenia autoinmunitaria; trombocitopenia; fibrosis pancreática; hepatitis activa crónica, incluida fibrosis hepática; enfermedad renal aguda o crónica; fibrosis renal; nefropatía diabética; síndrome de intestino irritable; piresis; reestenosis; paludismo cerebral; accidente cerebrovascular o lesión isquémica; traumatismo neural; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo o crónico; alergias, incluyendo rinitis alérgica o conjuntivitis alérgica; hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; paludismo; lepra; leishmaniosis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinovitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinovitis; síndrome de hernia, rotura o prolapso de disco intervertebral; osteopetrosis; trombosis; silicosis; sarcosis pulmonar; enfermedad de reabsorción ósea, tales como osteoporosis o trastornos óseos relacionados con el mieloma múltiple; cáncer, incluidos, entre otros, carcinoma de mama metastásico, carcinoma colorrectal, melanoma maligno, cáncer gástrico o cáncer de pulmón no microcítico; reacción de injerto contra huésped; o enfermedades autoinmunes, tal como esclerosis múltiple, lupus o fibromialgia; SIDA u otras enfermedades virales, tales como herpes zóster, herpes simple I o II, virus de la gripe, síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o citomegalovirus; o diabetes mellitus, trastornos proliferativos (incluidas hiperplasias benignas o malignas), leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, sarcoma de Kaposi, melanoma metastásico, mieloma múltiple, cáncer de mama, incluyendo carcinoma de mama metastásico; carcinoma colorrectal; melanoma maligno; cáncer gástrico; cáncer de pulmón no microcítico (CPNM); metástasis de hueso; trastornos del dolor, incluido dolor neuromuscular, cefalea, dolor por cáncer, dolor dental o dolor por artritis; trastornos angiogénicos, incluida angiogénesis tumoral sólida, neovascularización ocular o hemangioma infantil; afecciones asociadas a las vías de señalización de la ciclooxigenasa o la lipoxigenasa, incluyendo afecciones asociadas a la prostaglandina endoperoxido sintasa-2 (incluyendo edema, fiebre, analgesia o dolor); hipoxia orgánica; agregación plaquetaria inducida por trombina; o enfermedades por protozoos.

9. La pirfenidona o el uso de uno cualquiera de los párrafos 1 a 7 en el que el paciente tiene fibrosis pulmonar idiopática (FPI).

10. La pirfenidona o el uso de uno cualquiera de los párrafos 1 a 9, en el que la pirfenidona se administra a una dosis diaria total de 2400 mg o 2403 mg al día.

11. La pirfenidona o el uso de uno cualquiera de los párrafos 1 a 10, en el que cada dosis de pirfenidona administrada es 801 mg.

12. La pirfenidona o el uso del párrafo 11, en el que la pirfenidona es para administración al paciente tres veces al día, con alimentos.

La invención es tal como se define en las reivindicaciones. Las siguientes divulgaciones numeradas se incluyen solo con fines de referencia:

- 5 1A. Un método para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona y evitar la administración de fluvoxamina.
2A. El método del párrafo 1A en el que el paciente tiene fibrosis pulmonar idiopática (FPI).
3A. El método del párrafo 1A en el que la cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona es una dosis diaria de 2400 mg o 2403 mg al día.
- 10 4A. El método del párrafo 1A en el que se administran 800 u 801 mg de pirfenidona al paciente tres veces al día, con alimentos.
5A. Un método para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que lo necesite, que comprende suspender la administración de fluvoxamina para evitar una interacción farmacológica adversa y administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona.
- 15 6A. El método del párrafo 5A en el que el paciente tiene fibrosis pulmonar idiopática (FPI).
7A. El método del párrafo 5A en el que la cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona es una dosis diaria de 2400 mg o 2403 mg al día.
8A. El método del párrafo 5A en el que se administran 800 u 801 mg de pirfenidona al paciente tres veces al día, con alimentos.
- 20 9A. El método del párrafo 5A en el que la fluvoxamina se suspende en el plazo de 1 mes antes de comenzar la terapia con pirfenidona.
10A. El método del párrafo 5A en el que la fluvoxamina se suspende en un plazo de 2 semanas antes de comenzar la terapia con pirfenidona.
- 25 11A. Un método para administrar terapia con pirfenidona a un paciente que lo necesite, que comprende administrar al paciente una cantidad terapéuticamente efectiva de pirfenidona y uno o más de los siguientes:

(a) aconsejar al paciente que se debe evitar o suspender la fluvoxamina,
(b) aconsejar al paciente que la administración conjunta de pirfenidona con fármacos que son inhibidores moderados a potentes de CYP1A2 puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacción adversa de pirfenidona,
30 (c) aconsejar al paciente que la administración conjunta de pirfenidona con fluvoxamina puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacción adversa de pirfenidona,
(d) aconsejar al paciente que el uso de pirfenidona en pacientes tratados con fluvoxamina está contraindicado,
(e) aconsejar al paciente que la administración conjunta de pirfenidona y fluvoxamina dio como resultado un
35 aumento de 6 veces en la exposición a pirfenidona, o
f) aconsejar al paciente que los inhibidores potentes de CYP1A2 deben usarse con precaución en pacientes que reciben pirfenidona debido a la posibilidad de un aclaramiento reducido de pirfenidona.
- 40 12A. El método del párrafo 11A en el que se aconseja al paciente que se debe evitar o suspender la fluvoxamina.
13A. El método del párrafo 11A en el que se aconseja al paciente que la administración conjunta de pirfenidona con fármacos que son inhibidores moderados a potentes de CYP1A2 puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas de pirfenidona.
- 45 14A. El método del párrafo 11A, en el que se aconseja al paciente que la administración conjunta de pirfenidona con fluvoxamina puede alterar el efecto terapéutico o el perfil de reacciones adversas de pirfenidona.
15A. El método del párrafo 11A en el que se aconseja al paciente que el uso de pirfenidona en pacientes tratados con fluvoxamina está contraindicado.
- 50 16A. El método del párrafo 11A en el que se aconseja al paciente que la administración conjunta de pirfenidona y fluvoxamina dio como resultado un aumento de 6 veces en la exposición a pirfenidona.
17A. El método del párrafo 16A comprende además aconsejar al paciente que la administración conjunta de pirfenidona y fluvoxamina dio como resultado un aumento de 2 veces en la concentración sérica máxima ($C_{\text{máx}}$) promedio de pirfenidona.
- 55 18A. El método del párrafo 11A en el que se aconseja al paciente que los inhibidores potentes de CYP1A2 deben usarse con precaución en pacientes que reciben pirfenidona debido a la posibilidad de un aclaramiento reducido de pirfenidona.
19A. El método del párrafo 18A comprende además evitar la administración de un inhibidor potente de CYP1A2.
20A. El método del párrafo 18A que comprende además suspender la administración de un inhibidor potente de CYP1A2.

REIVINDICACIONES

1. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con pirfenidona, **caracterizada por que** el tratamiento comprende reducir la dosis de pirfenidona administrada al paciente desde una dosis de aproximadamente 2400 mg/día mientras se administra conjuntamente un inhibidor potente de CYP1A2, en donde la dosis de pirfenidona se reduce en aproximadamente 1600 mg/día, en donde el inhibidor potente de CYP1A2 es enoxacina.
2. Pirfenidona para su uso en el tratamiento de un paciente que necesita terapia con pirfenidona en donde al paciente se le administra simultáneamente una cantidad terapéuticamente efectiva de un inhibidor potente del citocromo P450 1A2 (CYP1A2) y en el que el uso se **caracteriza por** administrar una dosis disminuida de pirfenidona al paciente, en donde la dosis disminuida es 801 mg/día de pirfenidona, en donde el inhibidor potente de CYP1A2 es enoxacina.
3. La pirfenidona para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1 o 2, en donde el paciente necesita terapia con el inhibidor potente de CYP1A2.
4. La pirfenidona para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el paciente tiene fibrosis pulmonar idiopática (FPI).
5. La pirfenidona para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el paciente tiene una afección fibrótica.
6. La pirfenidona para su uso de cualquiera de las reivindicaciones 1-3, en donde el paciente sufre una enfermedad seleccionada de entre fibrosis pulmonar idiopática, fibrosis pulmonar, neumonía intersticial idiopática, enfermedades pulmonares autoinmunes, hipertrofia prostática benigna, infarto coronario o miocárdico, fibrilación auricular, infarto cerebral, fibrosis miocárdica, fibrosis musculoesquelética, adherencias posquirúrgicas, cirrosis hepática, enfermedad fibrótica renal, enfermedad vascular fibrótica, esclerodermia, síndrome de Hermansky-Pudlak, neurofibromatosis, enfermedad de Alzheimer, retinopatía diabética o lesiones cutáneas, fibrosis de ganglios linfáticos asociada al VIH, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), fibrosis pulmonar inflamatoria, artritis reumatoide; espondilitis reumatoide; artrosis; gota, otras afecciones artríticas; septicemia; shock séptico; shock endotóxico; sepsis gramnegativa; síndrome de choque tóxico; síndrome de dolor miofacial (MPS); Shigelosis; asma; síndrome de dificultad respiratoria del adulto; enfermedad inflamatoria intestinal; enfermedad de Crohn; psoriasis; eccema; colitis ulcerosa; nefritis glomerular; esclerodermia; tiroiditis crónica; enfermedad de Grave; enfermedad de Ormond; gastritis autoinmunitaria; miastenia grave; anemia hemolítica autoinmunitaria; neutropenia autoinmunitaria; trombocitopenia; fibrosis pancreática; hepatitis activa crónica, incluida fibrosis hepática; enfermedad renal aguda o crónica; fibrosis renal; nefropatía diabética; síndrome de intestino irritable; piresis; reestenosis; paludismo cerebral; accidente cerebrovascular o lesión isquémica; traumatismo neural; enfermedad de Alzheimer; enfermedad de Huntington; enfermedad de Parkinson; dolor agudo o crónico; alergias, incluyendo rinitis alérgica o conjuntivitis alérgica; hipertrofia cardíaca, insuficiencia cardíaca crónica; síndrome coronario agudo; caquexia; paludismo; lepra; leishmaniosis; enfermedad de Lyme; síndrome de Reiter; sinovitis aguda; degeneración muscular, bursitis; tendinitis; tenosinovitis; síndrome de hernia, rotura o prolapsos de disco intervertebral; osteopetrosis; trombosis; silicosis; sarcosis pulmonar; enfermedad de reabsorción ósea, tales como osteoporosis o trastornos óseos relacionados con el mieloma múltiple; cáncer, incluidos, entre otros, carcinoma de mama metastásico, carcinoma colorrectal, melanoma maligno, cáncer gástrico o cáncer de pulmón no microcítico; reacción de injerto contra huésped; o enfermedades autoinmunes, tal como esclerosis múltiple, lupus o fibromialgia; SIDA u otras enfermedades virales, tales como herpes zóster, herpes simple I o II, virus de la gripe, síndrome respiratorio agudo severo (SARS) o citomegalovirus; o diabetes mellitus, trastornos proliferativos (incluidas hiperplasias benignas o malignas), leucemia mielógena aguda, leucemia mielógena crónica, sarcoma de Kaposi, melanoma metastásico, mieloma múltiple, cáncer de mama, incluyendo carcinoma de mama metastásico; carcinoma colorrectal; melanoma maligno; cáncer gástrico; cáncer de pulmón no microcítico (CPNM); metástasis de hueso; trastornos del dolor, incluido dolor neuromuscular, cefalea, dolor por cáncer, dolor dental o dolor por artritis; trastornos angiogénicos, incluida angiogénesis tumoral sólida, neovascularización ocular o hemangioma infantil; afecciones asociadas a las vías de señalización de la ciclooxigenasa o la lipoxigenasa, incluyendo afecciones asociadas a la prostaglandina endoperoxido sintasa-2 (incluyendo edema, fiebre, analgesia o dolor); hipoxia orgánica; agregación plaquetaria inducida por trombina; o enfermedades por protozoos.
7. La pirfenidona para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde la pirfenidona se administra en dosis divididas tres veces al día con alimentos.
8. La pirfenidona para su uso de una cualquiera de las reivindicaciones 1-6, en donde una cápsula que contiene 267 mg de pirfenidona se administra al paciente tres veces al día.

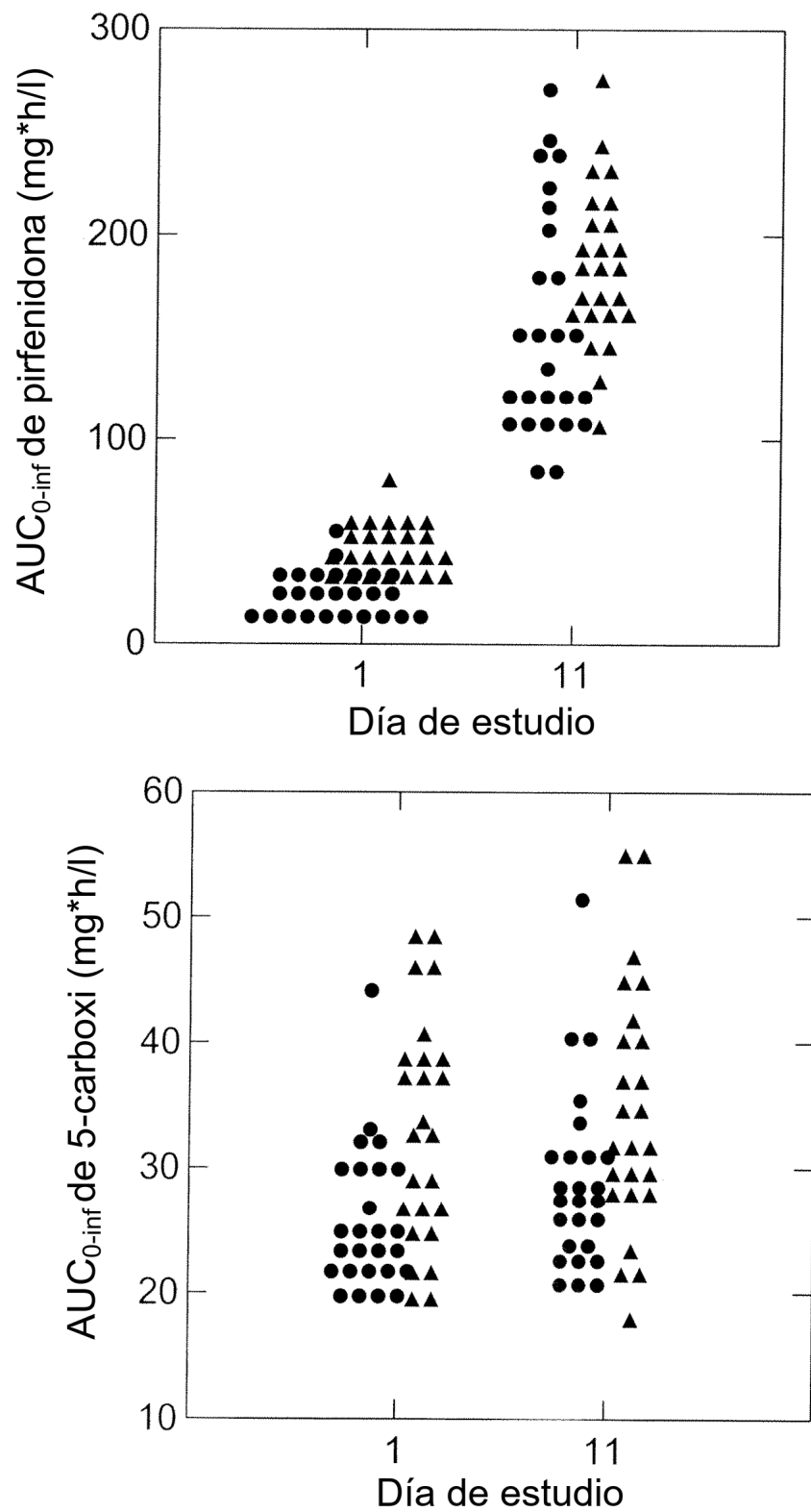


Figura 1