



(12) **PATENT**

(19) NO

(11) **324395**

(13) **B1**

NORGE

(51) Int Cl.

A61K 31/496 (2006.01)

A61P 9/04 (2006.01)

Patentstyret

(21)	Søknadsnr	20020008	(86)	Int.inng.dag og søknadsnr	2000.07.03 PCT/GB00/02551
(22)	Inng.dag	2002.01.02	(85)	Videreføringsdag	2002.01.02
(24)	Løpedag	2000.07.03	(30)	Prioritet	1999.07.02, GB, 9915625
(41)	Alm.tilgj	2002.02.27			
(45)	Meddelt	2007.10.01			

(73)	Innehaver	Cortendo AB, Gruvgatan 6, S-421 30 Västra Frölunda, SE
(72)	Oppfinner	Per Marin, Västra Frölunda, SE Sten Sorensen, Västervångsvägen 22, S-239 40 Falsterbo, SE
(74)	Fullmektig	Oslo Patentkontor AS, Postboks 7007 Majorstua , 0306 OSLO

(54)	Benevnelse	Anvendelse av ketoconazol ved fremstilling av et medikament til behandling av hjertesvikt
(56)	Anførte publikasjoner	D1: US 4,603,141 D2: Kardiologiia, 1989 Sep; 29(9); 81-3 (Sammendrag PMID:2593479 - PubMed)
(57)	Sammendrag	

Foreliggende oppfinnelse gjelder bruken av en cortisol antagonist ved fremstillingen av et medikament for behandling av hjertesvikt så vel som en metode for behandling av hjertesvikt som omfatter administrering av en cortisol antagonist og et produkt som inneholder (a) en cortisol antagonist og (b) et andre medikament som en kombinert tilberedning for samtidig, separat eller sekvensiell bruk ved behandlingen av hjertesvikt eller for å forbedre hjertefunksjonen og redusere intoleransen overfor øvelser.

Foreliggende oppfinnelse gjelder anvendelse av ketoconazol til fremstilling av et medikament for behandling av hjertesvikt.

Hjertesvikt, som generelt blir karakterisert ved en hindret
5 hjertefunksjon og intoleranse overfor fysiske øvelser, affiserer et meget stort antall personer over hele verden, spesielt i den vestlige verden. Hjertesvikt og dens komplikasjoner er ansvarlig for prematur død hos en del av pasientene, og reduserer likeså den totale livskvaliteten
10 betydelig. Hjertesvikt finnes hos begge kjønn, unge og gamle, men er spesielt utpreget hos menn og eldre eller middelaldrende personer.

Hjertesvikt kan være forårsaket av en rekke forskjellige underliggende hjertesykdommer. Hjertesvikt og hendelser
15 som kan være en faktor til å forårsake hjertesvikt, innbefatter sykdom i hjerteklaffene, stenose i hjerteklaffene, sykdom i hjertemuskelen, myokardial ischemi eller infarkt, kardiomyopati og innfiltrerende eller inflammatoriske prosesser enten i hjertemuskelen, endokardiet eller epikardiet.
20

Siden hjertesvikt er en hyppig og alvorlig lidelse, er det gjort betydelige anstrengelser av det medisinske samfunn for å utvikle behandlinger for hjertesvikt. En fremgangsrik behandling skal forbedre livskvaliteten, forhindre eller
25 redusere progresjonen av hjertets dysfunksjon og forlenge livet. Ikke-farmakologiske behandlinger omfatter modifiserte dietter for å redusere natriumretensjon og frembringe vekttap og treningsprogram, skjønt det foreligger en konflikt mellom behovet for å forbedre hjertekamrenes funksjon
30 som blir hjulpet av sengeleie og et ønske om å forbedre toleransen overfor fysiske øvelser og opprettholde kondisjonen som blir favorisert av et moderat treningsprogram. I noen tilfeller vil hjertesvikt bli behandlet med kirurgiske metoder inklusive en fullstendig
35 hjertettransplantasjon.

En rekke farmasøytiske midler er tilgjengelige for behandlingen av hjertesvikt og stort sett faller disse i tre brede kategorier: diuretika, vasodilaterende midler og inotropiske medikamenter. Diuretisk terapi søker å opprettholde karvolumet på det laveste nivået som er kompatibelt med en optimal hjertefunksjon. En reduksjon av det innvendige karvolumet har fordelen av å redusere væsken inne i cellene ved å tillate at den reabsorberes i karvolumet. Furosemid og/ eller metolazon har vært brukt som diuretika ved behandling av hjertesvikt, men bruken av disse og andre diuretika kan lede til et uønsket fall i kaliumnivået inne i cellene. Kaliumnivåene skal bli registrert og supplerende kalium kan være påkrevet.

Vasodilaterende medikamenter kan være nyttige for å øke slagvolumet på grunn av en reduksjon av motstanden i årene og ved å redusere belastningen på grunn av en økning i venedekapasiteten. En optimal behandling av vasodilaterende preparater vil ofte kreve ko-administrering av et arteriedilaterende medikament slik som en hydralazin eller minoksidil og et venedilaterende middel slik som isosorbiddinitrat.

Behandling med et diuretika og/ eller et vasodilaterende middel kan bli supplert med et inotropisk medikament slik som digoksin, dobutamin eller aminon.

I tillegg kan en pasient som lider av hjertesvikt under visse forhold bli foreskrevet antiarytmiske medikamenter, β -adrenoreseptor-blokkere, antikoagulanter, en angiotensin-omdannende enzym (ACE)-inhibitor eller en angiotensin II-antagonist.

Mens et stort antall medikamenter er tilgjengelig for legen for behandling av hjertesvikt, vil forskjellige pasienter ha forskjellige behov og en vellykket behandling vil ofte kreve administrering av et område med komplementære legemidler. Negative reaksjoner hos noen pasienter overfor

visse legemidler og intoleranse overfor medikamenter betyr at det er et kontinuerlig behov for nye medikamenter til bruk ved behandlingen av hjertesvikt, idet legene strever etter å finne det beste preparatet eller kombinasjon av
 5 preparater for enhver som lider under dette. Dessuten har hjertesykdommer en så omfattende spredning at både offentligheten og leger på lik linje krever stadig mer effektive metoder for behandling som kan gi en høyere livskvalitet i lengere perioder.

10 Det har nå forbausende blitt funnet at administrering av ketoconazol som er en kortisolantagonist, er effektiv ved behandlingen av hjerte-svikt og symptomene forbundet med hjertesvikt.

Således frembringer foreliggende oppfinnelse i et aspekt
 15 bruken av ketoconazol for fremstilling av et medikament for behandlingen av hjertesvikt.

"Hjertesvikt" kan defineres klinisk som et syndrom av en ventrikulær dysfunksjon fulgt av redusert kapasitet med hensyn til fysiske øvelser. Typisk er det et
 20 karakteristisk mønster av hemodynamiske, renale og nevralt reaksjoner. Faktisk er hjertesvikt en manglende evne hos hjertet til å pumpe blod med tilstrekkelig hastighet til å oppfylle vevets metaboliske krav eller evnen til å gjøre dette ved et høyere trykk. Hjertesvikt resulterer typisk i
 25 en manglende evne til å drenere bort kroppsvæsker som kan forårsake ascitt (kroppsvæske i bukhulen), og dette kan ofte observeres ved reversert hjertesvikt (hjerteinsufisiens) eller når leveren er oppsvulmet. Innenfor denne generelle definisjonen er det hensikten å innbefatte de
 30 følgende typene av hjertesvikt:

Hjertesvikt på grunn av akutt tilstopning, en hurtig oppstått svekkelse av hjertets ytelse markert av venekapillær opphopning, hypertensjon og ødem, vanligvis ødem i lungene.

Reversert hjertesvikt, et konsept innenfor hjertesvikt som angir at en ubalanse i ytelsen fra hjertekamrene på grunn av en dysfunksjon i ett av dem, resulterer i en stigning i trykket bak kammeret, med baklengs overføring av det økte trykket og følgelig en økning i venetrykket og en utvidelse.

Kongestiv hjertesvikt (CHF), et klinisk syndrom på grunn av en hjertesykdom, karakterisert av åndenød og unormal retensjon av natrium og vann, resulterer ofte i ødemer. Tilstopningen kan skje i lungene eller den perifere sirkulasjonen eller begge, avhengig av om hjertesvikten er på høyre side eller generell.

Diastolisk hjertesvikt, hjertesvikt på grunn av en defekt når det gjelder oppfyllingen av kamrene, forårsaket av en abnormitet i den diastoliske funksjonen.

Forover (forward) hjertesvikt, et konsept av hjertesvikt som understreker utilstrekkeligheten av hjertets ytelse i forhold til kroppens behov; ødem blir først og fremst henført til renal retensjon av natrium og vann, og utvidelsen av venene blir betraktet som et sekundært trekk.

Høy-ytelse hjertesvikt, en hjertesvikt hvor hjertets ytelse forblir tilstrekkelig stor til å opprettholde en kraftig sirkulasjon med varme ekstremiteter, men er utilstrekkelig til å oppfylle behovet; den blir oftest forbundet med hyperthyroidisme, anemi, arteriovenøse fistler, beriberi, ostitis deformans eller sepsis.

Venstre-sidig hjertesvikt, svikt i venstre hjertekammer, svikt i ytelsen til det venstre hjertekammeret til tross for en økning i utvidende trykk og i det slutt-diastoliske volumet, med åndenød, orthopnea (meget sterk grad av kortpustethet) og andre tegn og symptomer på tilstopning av lungene og ødem.

Lav-ytelse hjertesvikt, en hjertesvikt hvor hjertets ytelse er redusert, slik som ved de fleste hjertesykdommer, noe som leder til klinisk manifestering av hindret, perifer sirkulasjon og perifer vasokonstruksjon (kolde, bleke ekstremiteter, cyanose, lavere blodtrykk).

Høyre-sidig hjertesvikt, svikt i høyre hjertekammer, svikt når det gjelder riktig funksjon av høyre hjertekammer, oppfylling av venene, forstørrelse av leveren og ødemer under huden; denne er ofte kombinert med venstre-sidig hjertesvikt.

Systolisk hjertesvikt, hjertesvikt på grunn av en defekt i utpumpingen av blod forårsaket av en abnormalitet i den systoliske funksjonen.

Ketoconazol er spesielt velegnet ved behandlingen av kongestiv, diastolisk, baklengs, lav-ytelse og høyre-sidig hjertesvikt.

I samsvar med New York Functional Classifications (Ganiats, T.G., Browner, D.K., Dittrich, H.C. i American Heart Journal (1998) 135:5 Pt 1, 819-824 kan graden av hjertesvikt bli oppdelt i følgende fire klasser som følger:

Klasse I - ingen begrensning av fysisk aktivitet: ordinær fysisk aktivitet gir ikke utilbørleg tretthet, åndenød eller hjertebank.

Klasse II- litt begrensning av fysisk aktivitet; slike pasienter føler seg vel ved hvile, ordinær fysisk aktivitet resulterer i tretthet, åndenød, hjertebank eller angina;

Klasse III- markert begrensning av fysisk aktivitet; skjønt pasientene føler seg vel ved hvile, vil mindre enn vanlige aktiviteter gi symptomer;

Klasse IV- manglende evne til å utføre noen fysiske aktiviteter uten ubehag: symptomer på kongestiv hjertesvikt er til stede selv ved hvile. Med en hvilken som helst fysisk aktivitet erfarer man økt ubehag.

- 5 Ketoconazol er velegnet for behandlingen av alle klassene av hjertesvikt, spesielt klassene II til IV.

Et stort antall preparater er kjent for å undertrykke glukokortikoid-produksjonen eller inhibere deres reseptorbinding i menneskelige organismer: natrium valporat

- 10 (Aggernaes, H. et al. Acta Psychiatr. Scand. (198) 77 170-174); enkefalinere og deres syntetiske analoger (Stubbs, W.A. et al. The Lancet (1978) 1225-1227); opioider slik som loperamid, kommersielt tilgjengelig under handelsnavnet IMO-DIUM fra Janssen Pharmaceutica N.V.: det antihypertensive
15 medikamentet Clonidin (Slowinska-Srzednicka, J. et al., European Journal of Clinical Pharmacology (1988) 35 115.121); Oxytocin (Legros, J.J. et al. Endocrinologica (1987) 114 345-349) og Mifepriston, kjent som RU 486 eller RU 38486 tilgjengelig fra Roussel-Uclaf. Mifepriston og
20 andre antagonistene som virker på reseptornivået er en klasse av slike aktive midler.

- En hvilken som helst av preparatene over eller en hvilken som helst av et stort antall cortisolsyntese-inhibitorer er kjent i faget, f.eks. econazol (Squibb, U.K.), ketoconazol
25 og miconazol (Janssen, Belgia) og deres derivater.

- Foretrukket inhiberer ketoconazol syntesen av cortisol, enten ved å redusere produksjonen av cortisol i enhver form eller som forårsaker produksjon av en modifisert form av cortisol som er mindre biologisk aktiv enn opprinnelig,
30 naturlig forekommende cortisol. Foretrukket vil ketoconazol virke på synteseveien for cortisol på en slik måte at den ikke vesentlig influerer på den normale produksjonen av de andre steroidene, og spesielt ikke vesentlig influerer på produksjonen av mineralcorticoider slik som aldosteron.

teron. "Betydningen " av effekten blir vurdert i forhold til den biologiske, **in vivo**, effekten. Ketoconazol anvendes til fremstilling av medikamenter til behandling av hjertesvikt i samsvar med oppfinnelsen (Rotstein et al., J. Med. Chem. (1992) **35**, 2818-2825).

I tilfellet med ketoconazol som virker via cortisol (glukocorticoid) reseptorer, vil forbindelsen foretrukket ha en effekt på reseptorene i nyrene og/eller hjertet. Den bindende affiniteten som ketoconazol har for reseptorer i forskjellige organer, behøver ikke å være uniform og foretrukket vil forbindelsen benyttet i foreliggende oppfinnelse ha en forholdsvis høyere bindings-aktivitet for glukocorticoidreseptorene i hjertet og/eller nyrene.

Ketoconazol til bruk i henhold til foreliggende oppfinnelse har en tilstrekkelig negativ effekt på de sirkulerende mengdene av biologisk aktiv cortisol eller på dens biologiske effektivitet til å gi en målbar og betydelig forbedring av en hjertesvikt og symptomene forbundet med denne. Det er ikke forventet at behandlingen i alle tilfeller vil være fullstendig vellykket, men "behandlingen" skal omfatte en forbedring på en eller flere av de følgende områdene: fluid-retensjon inklusive ødemer i de nedre lemmene og væske i lungene (lungeødem), åndenød, forstørrelse av leveren, hjertefrekvens, slagvolum, kortpustethet, intoleranse overfor øvelser og generelt fysisk og mental helse. Spesielt ser man forbedringer i symptomer forbundet med fluid retensjon (f.eks. forstørret lever, perifere ødemer og lungeødem og ascitter).

Fordelaktig kan man i samsvar med anvendelsen ifølge foreliggende oppfinnelse med medikamentet som fremstilles oppnå en eller flere av de følgende fordelene:

En 10% eller større reduksjon av leverens størrelse,

En 10% eller større reduksjon av hjertefrekvensen,

En 15% eller større forbedring av den fysiske helsetilstanden i henhold til prøven beskrevet i Eksempelene heri.

Andre symptomer som ofte forekommer ved hjertesvikt, uansett årsaken, er en forstørrelse av hjertet og utvikling av en fibrose i hjertemuskelene. Disse morfologiske aspektene på hjertesvikt kan også bli behandlet fremgangsrikt ved administrering av ketoconazol.

Hjertesvikt vil bli diagnostisert når en pasient har en hindret hjertefunksjon og intoleranse overfor fysiske øvelser. Alle pasienter med hjertesvikt, enten nylig diagnostisert eller i et mer avansert stadium, kan bli vurdert for behandling. Behandling med en ketoconazol kan være vellykket uavhengig av den underliggende sykdommen som har resultert i en diagnose om hjertesvikt. De observasjonene som har resultert i foreliggende oppfinnelse gjelder behandlingen av hjertesvikten selv og dets symptomer og ikke de sykdommer og risikofaktorer som gjør at hjertesvikten oppstår. Forskjellige medisinske tilstander slik som en kardiovaskulær sykdom kan eller kan ikke føre til hjertesvikt, men siden implikasjonene for en ubehandlet hjertesvikt er alvorlige, er det gunstig å ha tilgjengelig behandlinger spesifikt for hjertesvikt og symptomene forbundet med denne.

En "farmasøytisk effektiv" mengde kan bestemmes med henvisning til de forskjellige områdene diskutert her hvor en behandling kan gi målbare forbedringer, og utvalgt med henvisning til Eksempelene og standard praksis for å bestemme de doserte mengdene.

Generelt vil pasienter som har behov for en slik behandling, bli diagnostisert som lidende av en hjertesvikt med henvisning til de kliniske definisjonene angitt her eller andre medisinsk aksepterte kriterier.

Medikamentet omfattende ketoconazol kan bli administrert til pasienten i enhver hensiktsmessig form, oralt eller intravenøst, enteralt eller parenteralt. Foretrukket vil medikamentet omfattende ketoconazol bli administrert den
5 orale veien.

Alternativt vurdert kan ketoconazol-inneholdende medikamenter forbedre hjertefunksjonen og redusere intoleransen overfor øvelser i et pattedyr.

På samme måte frembringer oppfinnelsen bruken av
10 ketoconazol i produksjonen av et medikament for forbedring av hjertefunksjonen og til å redusere intoleransen overfor fysiske øvelser.

En forbedring av hjertefunksjonen kan omfatte en reduksjon av hjertefrekvensen og/ eller en økning av slagvolumet. In-
15 toleranse overfor øvelser blir generelt karakterisert ved åndenød eller andre tegn på tretthet, krampe etc., primært på grunn av en manglende evne hos pasienten som lider av hjertesvikt, til å levere tilstrekkelig oksygenholdig blod til muskler og andre organer og vev. Den kan måles ved en
20 test med subnormal fysisk aktivitet (Faggiano, P., 'Aloia, A., Gualeni, A. og Giordano, A. American Journal of Cardiology (1998) 15 81:4, 437-42).

Blandinger som omfatter ketoconazol blir foretrukket blandet før administrering.

25 Den farmasøytiske blanding for bruk ved behandling av hjertesvikt, omfatter ketoconazol sammen med minst en farmasøytisk akseptabel bærer, fortynningsmiddel eller tilsetningsstoff. Den aktive ingrediensen i slike blandinger kan omfatte fra 0,05 til 99 vekt% av blandingen,
30 mer foretrukket fra 0,1 til 1,0 %.

Med "farmasøytisk akseptabel" er det ment at ingrediensene må være kompatible med andre ingredienser i blandingen så vel som fysiologisk akseptable for mottageren.

De farmasøytiske blandingene kan formuleres i henhold til
 5 hvilken som helst av de konvensjonelle metodene kjent i
 bransjen og utførlig beskrevet i litteraturen. Således kan
 den aktive ingrediensen bli inkorporert, valgfritt sammen
 med andre aktive substanser, med en eller flere konvensjo-
 nelle bærere, fortynningsmidler og/eller tilsetningsstoff,
 10 til å produsere konvensjonelle galeniske tilberedninger
 slik som tabletter, piller, pulvere, romber, puter, kaps-
 ler, eliksirer, suspensjoner, emulsjoner, løsninger, siru-
 per, aerosoler (som et fast stoff eller i et flytende me-
 dium), salver, myke og hårde gelatinkapsler, suppositorier,
 15 sterile injiserbare løsninger, sterilt emballerte pulver og
 lignende.

Eksempler på egnede bærere, tilsetningsstoff og fortyn-
 ningsmidler er laktose, dekstrose, sukrose, sorbitol, man-
 nitol, stivelser, gum akasia, kalsiumfosfat, alginater,
 20 tragakant, gelatin, kalsiumsilikat, mikrokrySTALLinsk cel-
 lulose, polyvinylpyrrolidon, cellulose, vandig sirup, vann,
 vann/ etanol, vann/ glykol, vann/ polyetylen, glykol, pro-
 pylenglykol, metylcellulose, metylhydroksybenzoater, pro-
 pylhydroksybenzoater, talkum, magnesium stearat, mineral-
 25 olje eller fettlignende substanser slik som hårde fett el-
 ler egnede blandinger av disse. Blandingen kan i tillegg
 innbefatte smøremidler, fuktemidler, emulgeringsmidler,
 dispersjonsmidler, preserveringsmidler, søtningsmidler,
 smakstilsetninger, og lignende. Blandingene kan formuleres
 30 så de gir hurtig, opprettholdt eller forsinket frigjøring
 av den aktive ingrediensen etter administrering til
 pasienten ved å benytte prosedyrer vel kjent i bransjen.
 Formuleringer med forlenget og/ eller forsinket frigivelse
 kan være spesielt hensiktsmessige.

Medikamentet blir foretrukket formet til tabletter, hvor hver tablett inneholder en på forhånd bestemt mengde av den aktive ingrediensen.

5 Passende doser vil variere fra pasient til pasient og kan bestemmes av legen i samsvar med pasientens vekt, alder og kjønn og alvorret av tilstanden og også den spesielle antag-
10 gonisten valgt. En typisk total daglig dose vil være i området på 50 eller 100-1200 mg av ketoconazol som kan administreres som en enkelt dose eller flere mindre doser i løpet av dagen. Typiske enkeltdoser vil være i området på 100-800 mg.

15 I den største delen av den behandlende perioden, typisk 75% eller mer, vil en effektiv behandling være daglig. Med "effektiv behandling" er det ment at de sirkulerende mengdene av ketoconazol ligger på fysiologisk effektive nivåer;
20 dette kan oppnås ved daglig administrering eller, for eksempel, ved å bruke en blanding med kontrollert frigivelse som tilbyr forlenget frigivelse over flere dager eller mer.

25 Forbedringene hos behandlede pasienter kan sees umiddelbart eller etter noen (f.eks. 2-4 uker) og behandlingen skal normalt fortsette i 3 måneder eller mer for å oppnå maksimalt utbytte. Som ved de fleste behandlinger for
30 hjertesvikt, kan det være nødvendig å administrere ketoconazol i resten av pasientens liv. En slik langtidsbehandling må ikke nødvendigvis være kontinuerlig, og den optimale dosen kan variere i løpet av behandlingen.

30 Bruken av et medikament omfattende ketoconazol kan være i stedet for eller i tillegg til bruken av andre legemidler ved behandlingen av hjertesvikt. Dette kan forbedre effektiviteten av det totale behandlingsregimet og/ eller redusere den mengden legemiddel som kreves av pasienten eller tillate legen å slutte å administrere et legemiddel som gir uønskede bi-effekter.

Oppfinnelsen vil bli ytterligere beskrevet med henvisning til de følgende ikke-begrensende Eksemlene.

Eksempel 1

5 Subjekt 1: En 44 år gammel mann viser symptomer på hjerte-
svikt, omfattende retensjon av kroppsvæske manifestert som
moderat ødem i de nedre lemmene og kroppsvæske i lungene.
Også moderat åndenød og økt hjerterefrekvens så vel som en
økning av leverens størrelse (noe som indikerer en væskere-
tensjon i leveren). Pasienten ble behandlet for hjertesvikt
10 med lisinopril (Zestril®).

Behandling: 400 mg av et racemat av Cis-2S,4R og Cis-2R,4S
isomere av ketoconazol (Fungoral™ tabletter-Janssen-Cilag,
Belgia) ble administrert kl.10.00 pm hver dag over en 3 må-
neders periode.

15 Observasjoner: Kroppsvekten redusert med 3,8 kg- henført
til en reduksjon i væskeretensjon.

Hjerterefrekvensen sank fra 72 slag/min til 62 slag/min.

En reduksjon av leverens størrelse på 10% og en resulterende reduksjon i lever transaminaser.

20 S-ASAT redusert fra 0,44 til 0,30 µKat/L
S-ALAT redusert fra 1,0 til 0,39 µKat/L

Åndenød, ødem i nedre lemmer og kroppsvæske i lungene redusert.

25 Fysisk helse som målt ved en test med subnormale fysiske
øvelser (Faggiano, P. et al. supra) forbedret med 15 %.

Dosen med lisiniopril (Zestril®) kunne reduseres til halvparten av opprinnelig dosering.

Eksempel 2

Subjekt 2: En 63 år gammel kvinne viste de samme symptomene på hjertesvikt som subjekt 1. Pasienten ble behandlet for hjertesvikt med furosemid (40 mg/ døgn)

5 Behandling: Som i Eksempel 1.

Observasjoner: Kroppsvekten redusert med 4,2 kg.

Hjertefrekvensen sank fra 74 slag/min til 60 slag/min.

En reduksjon av leverens størrelse på 15% og i lever transaminaser.

10 S-ASAT redusert fra 0,58 til 0,32 μ Kat/ L
S-ALAT redusert fra 0,92 til 0,68 μ Kat/ L

Åndenød, ødem i de nedre lemmene og kroppsvæske i lungene redusert.

15 Fysisk helse som målt ved en test med subnormale fysiske øvelser, forbedret med 20 %.

Dosen med furosemid kunne stoppes innen 6 uker etter påbegynt behandling med ketoconazol.

P a t e n t k r a v

1. Anvendelse av en ketoconazol ved fremstilling av et medikament til behandling av hjertesvikt.
2. Anvendelse i henhold til krav 1, hvor hjertesvikten er kategorisert som kongestiv, diastolisk, lavytelse eller høyresidig hjertesvikt.
3. Anvendelse i henhold til krav 1, hvor ketoconazolforbindelsen er Cis-2S, 4R og/eller Cis-2R,4S isomeren av ketoconazol.
4. Anvendelse i henhold til et hvilket som helst av de foregående krav, hvor medikamentet er egnet til behandling av en forstørrelse av hjertet eller en fibrose i hjertemuskelen.
5. Anvendelse av en ketoconazol ved fremstilling av et medikament egnet til behandling av en eller flere symptomer forbundet med hjertesvikt, hvor disse er valgt fra gruppen som omfatter ødem i de indre lemmene, lungeødem, åndenød, forstørrelse av leveren, øket hjertefrekvens, redusert slagvolum, kortpustethet og intoleranse overfor fysiske øvelser.
6. Anvendelse i henhold til krav 5, hvor medikamentet er egnet for bruk ved behandling av lungeødem.
7. Anvendelse i henhold til et hvilket som helst av de foregående krav, hvor den daglige dose av ketoconazolforbindelsen i medikamentet til en pasient som skal behandles, er 100-1200 mg.