



REPUBLICA MOLDOVA



(19) Agenția de Stat
pentru Proprietatea Intelectuală

(11) MD/EP 3645002 (13) T2

(51) Int. Cl.:A61K 31/496 (2006.01.01)
A61P 9/04 (2006.01.01)

(12) BREVET DE INVENȚIE EUROPEAN VALIDAT

(21) Numărul de depozit: e 2020 0488 (22) Data de depozit: 2018.06.29 (96) Numărul cererii și data de depozit a cererii de brevet european:18745732.0, 2018.06.29 (97) Numărul de publicare și data publicării de către OEB a cererii de brevet european:3645002, 2020.05.06 (31) Numărul cererii prioritare: 201762527983 P (32) Data de depozit a cererii prioritare: 2017.06.30 (33) Țara cererii prioritare: US	(49) Data publicării traducerii fasciculului de brevet european validat: BOPI nr. 04/2025, 2025.04.30 (80) Data publicării mențiunii acordării de către OEB: EPB nr. 44/2024, 2024.10.30 (82) Data publicării solicitării de validare a brevetului european: BOPI nr. 05/2020, 2020.05.31
(71) Solicitanți: AMGEN INC., US; CYTOKINETICS, INC., US (72) Inventatori: HONARPOUR Narimon, US; MALIK Fady, US (73) Titular: AMGEN Inc., US; CYTOKINETICS, INC., US (74) Mandatar autorizat: PARASCA Dumitru	

(54) Metode pentru tratarea insuficienței cardiace cu activatori ai sarcomerului cardiac

(57) Rezumat:

Sunt furnizate aici metode pentru tratarea unui subiect cu insuficiență cardiacă, cuprinzând administrarea la subiect a unei doze inițiale dintr-un activator al sarcomerului cardiac (CSA) pe o perioadă inițială de timp, și administrarea ulterioară la subiect a unei doze de CSA pe baza concentrației plasmatice a CSA a subiectului la sfârșitul perioadei inițiale de timp.

Revendicări: 14
Figuri: 4

MD/EP 3645002 T2 2025.04.30

Descriere:**(Descrierea se publică în varianta redactată de titular)****FUNDAL**

Insuficiența cardiacă (HF) este un sindrom clinic definit printr-un dezechilibru între funcția cardiacă și necesitățile metabolice ale corpului. Este o cale finală pentru multe boli care afectează inima (Hilfiker-Kleiner și colab., 2006). HF afectează peste 26 milioane de oameni din întreaga lume, cu mai mult de 3,5 milioane de oameni nou diagnosticați în fiecare an. S-a demonstrat că prevalența crește cu vârsta (López-Sendón, 2011), sugerând că pe măsură ce populația îmbătrânește, incidența HF poate crește. În Statele Unite (US), mai mult de 5 milioane de oameni, sau aproape 2,0% din populație, au HF (Go și colab., 2013). În Europa, s-a estimat că cel puțin 15 milioane de oameni au HF (Dickstein și colab., 2008). HF este de obicei clasificată suplimentar ca fracțiune de ejeție fie „redușă” sau fie „conservată”. Rata anuală a mortalității pacienților cu insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeție redusă (HFrEF) în țările vestice industrializate este de obicei de la 10% până la 25% pe an; totuși, depinzând de severitatea HF, această rată poate fi scăzută cu până la 5% pe an la pacienții stabili de clasă I până la II ai Asociației Cardiologice din New York (NYHA) sau crescută până la 75% la pacienții cu boală NYHA de clasă III până la IV (Mozaffarian și colab., 2007; Bhatia și colab., 2006; Levy și colab., 2006; Solomon și colab., 2004). Povara HF poate fi de asemenea observată și în datele de la internarea recurentă în spital. Datele de îngrijire medicală și datele de la pacienții asigurați comercial au indicat că 12% până la 27% din pacienții spitalizați pentru HF sunt reinternati la 30 zile după spitalizarea lor, și mortalitatea din orice cauză atinge 12% în aceeași perioadă (Jencks și colab., 2009; McIlvennan și colab., 2014).

HF este cel mai adesea cauzată de boala arterei coronare (CAD); alte etiologii includ boala cardiacă hipertensivă, boala cardiacă valvulară și cauzele idiopatice (Ambrosy și colab., 2014). Într-o încercare de a menține debitul cardiac și perfuzia organului, HF progresează prin etape cu mecanisme compensatoare caracterizate prin creșterea tonului simpatic, vasoconstricție periferică, și activarea diferitelor căi neurohormonale. Aceste proprietăți adaptive asigură o ușurare pe termen scurt dar pot fi dăunătoare cu activarea pe termen lung sau prelungit. Pacienții experimentează dispnee, oboseală, și retenție de fluide și eventual dezvoltă congestie pulmonară și edem periferic. Scopurile tratamentului sunt de a îmbunătăți simptomele, prelungi supraviețuirea, și reduce reinternările în spital (Yancy și colab., 2013; Ponikowski și colab., 2016). În timp ce s-a arătat că câteva intervenții farmacologice și nonfarmacologice reduc rata spitalizărilor HF și îmbunătățesc mortalitatea, incluzând inhibitori ai enzimei de conversie a angiotensinei (ACEi-uri), beta-blocanți, antagoniști de aldosteronă, revascularizare coronariană, și stimularea biventriculară (Jessup și Brozena, 2003; Krum și Teerlink, 2011), mortalitatea și morbiditatea încă rămân ridicate cum s-a menționat mai sus. În plus, aceste tratamente disponibile, care acționează asupra mecanismelor compensatoare (de ex., retenție de sodiu, constricție arterială și venoasă, activare neuroendocrină, și ritm cardiac crescut) eșuează adesea în controlul simptomelor sau restabilirea calității vieții.

Fracțiunea de ejeție redusă a ventriculului stâng (LVEF) este un factor central în HF, dar nu există încă terapii medicale sigure pentru îmbunătățirea directă a funcției cardiace la nivelul sarcomerului cardiac la pacienții cu HF. Mecanismele compensatoare citate mai sus sunt desfășurate în încercarea de a păstra debitul cardiac și perfuzia de organe într-un scenariu de contractilitate miocardică modificată. Încercările de a îmbunătăți contractilitatea cardiacă prin stimularea cronică a căii receptorului adrenergic (de ex., dobutamină sau ibopamină) sau cu inhibitori de fosfodiesterază (adică, milrinonă) la pacienții cu HF cronică, nu au avut succes (Tacon și colab., 2012). Ambii agenți au responsabilități de siguranță semnificative din cauza mecanismului lor de acțiune. Creșterea calciului intracelular poate îmbunătăți contractilitatea, dar în detrimentul creșterii consumului tisular de oxigen și aritmiei. Adăugarea pe termen lung de milrinonă orală la SoC la pacienții cu HFrEF cronică severă a arătat o mortalitate și morbiditate crescută (Packer și colab., 1991). Ibopamina orală, un antagonist al receptorului dopaminergic (DA-1 și DA-2) nu a demonstrat de asemenea beneficii clinice când a fost adăugat la SoC la pacienții cu HFrEF (Hampton și colab., 1997).

Astfel, rămâne o necesitate pentru metode sigure și eficiente pentru tratarea etiologiilor HF, incluzând HFrEF.

REZUMAT

Este furnizat aici un activator al sarcomerului cardiac (CSA) pentru utilizare într-o metodă de tratare a unui subiect cu insuficiență cardiacă (HF), în care CSA este omeclamtiv mecarbil (OM), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, în care metoda cuprinde: (a) administrarea către subiect a unei doze inițiale de CSA pentru o perioadă inițială de timp, în care perioada inițială de timp este de cel puțin aproximativ 1 săptămână, sau de cel puțin aproximativ 2 săptămâni, și doza inițială este de 25 mg, administrată către subiect de două ori zilnic; și (b) administrarea ulterioară către subiect de două ori zilnic:

(i) a aproximativ 25 mg de CSA, când concentrația plasmatică a CSA măsurată sau determinată a subiectului în timpul sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 300 ng/mL, (ii) a aproximativ 37,5 mg de CSA, când concentrația plasmatică a CSA măsurată sau determinată a subiectului în timpul sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 200 ng/mL dar mai mică de 300 ng/mL, sau (iii) a aproximativ 50 mg, când concentrația plasmatică a CSA măsurată sau determinată a pacientului în timpul sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp este mai mică de 200 ng/mL.

Este de asemenea furnizat aici omecamtiv mecarbil (OM) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare într-o metodă de tratare a unui subiect cu insuficiență cardiacă (HF), cuprinzând (a) administrarea către subiect a unei serii de doze inițiale de omecamtiv mecarbil (OM) de două ori zilnic prin administrare orală pe o perioadă inițială de timp de aproximativ 4 săptămâni, din care fiecare doză inițială este de aproximativ 25 mg, și (b) administrarea către subiect a unei serii de doze ulterioare de OM de două ori zilnic prin administrare orală pentru o a doua perioadă de timp care urmează perioadei inițiale de timp, în care fiecare doză ulterioară este: (i) de aproximativ 25 mg, când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 2 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 300 ng/mL, (ii) de aproximativ 37,5 mg, când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 2 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 200 ng/mL dar mai mică de 300 ng/mL, sau (iii) de aproximativ 50 mg, când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 2 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mică de 200 ng/mL, opțional: în care metoda cuprinde în plus măsurarea concentrației plasmatice a subiectului la aproximativ 2 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp; și/sau în care a doua perioadă de timp este de aproximativ 4 săptămâni după perioada inițială de timp.

SCURTĂ DESCRIERE A DESENELOR

Figura 1 este o ilustrare a conceptului studiului și a schemei de tratament a studiului descrise în Exemplul 1.

Figura 2 este o ilustrare a profilului clinic al studiului descris în Exemplul 3.

Figura 3 este un set de grafice care ilustrează modificările medii ale celor mai mici pătrate (SE) față de linia de bază până la 20 săptămâni în obiectivele finale de eficacitate. Figura 3A este un grafic al modificării timpului de ejeție sistolic. Figura 3B este un grafic al modificării volumului în accidentul vascular cerebral. Figura 3C este un grafic al modificării L VESD. Figura 3D este un grafic al modificării L VEDD. Figura 3E este un grafic al modificării ritmului cardiac. Figura 3F este un grafic al modificării NT-proBNP. Valorile p sunt pentru comparație cu grupul cu placebo. L VESD=diametru sistolic final ventricular stâng; L VEDD=diametru diastolic final ventricular stâng; NT-proBNP=peptidă natriuretică cerebrală N-terminală; PK=farmacocinetic.

Figura 4 este un grafic care ilustrează modificarea față de linia de bază a concentrației maxime de troponină I cardiacă în relație cu concentrația maximă de omecamtiv mecarbil în plasmă. Fiecare punct reprezintă un pacient (n=429). Linia de regresie liniară pentru modificarea concentrației maxime de troponină I, calculată ca $(0,000066 \times \text{concentrația maximă de omecamtiv mecarbil}) + 0,023$, prezintă o corelație foarte slabă cu concentrația maximă de omecamtiv mecarbil în plasmă ($r^2=0,017$).

DESCRIERE DETALIATĂ

Metode de tratament

Sunt furnizați aici activatori ai sarcomerului cardiac (CSA) pentru utilizare în metode de tratament cuprinzând administrarea unui activator al sarcomerului cardiac (CSA) la o doză inițială, de exemplu, o doză de început, pentru o perioadă inițială de timp, și administrarea ulterioară a CSA la o doză care este determinată pe baza concentrației plasmatice a subiectului în timpul sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp. Referirile la metodele de tratament în această descriere, trebuie să fie interpretate ca referiri la compuși, compozițiile farmaceutice și medicamentele din prezenta invenție pentru utilizare într-o metodă pentru tratamentul corpului uman (sau animal) prin terapie (sau pentru diagnostic). În realizările exemplificative, metodele de tratament din prezenta divulgare oferă o abordare în tratarea unui subiect cu un CSA. În realizările exemplificative, metodele de tratament din prezenta divulgare oferă o abordare pentru individualizarea tratamentului unui subiect cu un CSA. În realizările exemplificative, metodele de tratament din prezenta divulgare oferă o cale sigură și îmbunătățită pentru a trata subiecții cu insuficiență cardiacă, de exemplu, HFrEF, maximizând expunerea eficientă la fiecare subiect individual, în timp ce evită supraexpunerea la CSA.

Corespunzător, prezenta divulgare furnizează un CSA pentru utilizare în metode pentru tratarea unui subiect cu insuficiență cardiacă. Metoda cuprinde (a) administrarea către subiect a unei doze inițiale a unui activator al sarcomerului cardiac (CSA) pentru o perioadă inițială de timp, și (b) administrarea ulterioară către subiect a unei doze de CSA pe baza concentrației plasmatice a subiectului de CSA în timpul

sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp. Doza inițială este doza minimă eficientă (MED) de CSA. În aspectele exemplificative, CSA a atins starea stabilă la subiect până la sfârșitul perioadei inițiale de timp sau până la momentul în care este determinată concentrația plasmatică a CSA. În aspectele exemplificative, metoda cuprinde administrarea ulterioară către subiect a unei doze de CSA pe baza concentrației plasmatice în stare stabilă a CSA a subiectului. Doza care este administrată ulterior către subiect este una din trei opțiuni: doza administrată ulterior este (i) aceeași ca doza inițială, (ii) mai mare decât doza inițială dar mai scăzută decât o doză maximă, sau (iii) o doză maximă. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mare decât o concentrație de prag, doza administrată ulterior este aceeași ca doza inițială. În cazurile exemplificative, concentrația de prag este de la aproximativ 1,0 până la aproximativ 1,5 ori mai mare decât minimul unui interval de concentrație țintă. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică decât pragul, doza administrată ulterior este mai mare decât doza inițială. În cazurile exemplificative, concentrația pragului este de aproximativ 1,0 ori până la aproximativ 1,5 ori mai mare decât minimul unui interval de concentrație țintă.

Metoda de tratare a unui subiect cu HF cuprinde (a) administrarea către subiect a unei doze inițiale a unui CSA pentru o perioadă inițială de timp, și (b) administrarea ulterioară către subiect a unei doze de CSA pe baza concentrației plasmatice a CSA a subiectului în timpul sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp. În aspectele exemplificative, când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mare sau egală cu minimul unui interval de concentrație țintă, doza administrată ulterior este aceeași ca doza inițială. În aspectele exemplificative, când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică decât minimul intervalului de concentrație țintă, doza administrată ulterior este mai mare decât doza inițială. În aspectele exemplificative, când concentrația plasmatică a subiectului este mai mare de, sau de aproximativ 1,5 ori minimul unui interval de concentrație țintă, doza administrată ulterior este aceeași ca doza inițială. În aspectele exemplificative, când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică de 1,5 ori decât minimul intervalului de concentrație țintă dar mai mare de, sau de aproximativ minimul intervalului de concentrație țintă, doza administrată ulterior este mai mare decât doza inițială dar mai mică decât o doză maximă. În aspectele exemplificative, când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică decât minimul intervalului de concentrație țintă, doza administrată ulterior este doza maximă.

Sunt prezentate aici date care susțin un CSA pentru utilizare în metode de tratament cuprinzând administrarea unui CSA la o doză inițială, de exemplu, o predoză, o doză de început, pentru o perioadă inițială de timp, și administrarea ulterioară a CSA la o doză care este determinată pe baza concentrației plasmatice a CSA a subiectului în timpul sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp. În realizările exemplificative, metodele de tratament din prezenta divulgare oferă o cale sigură de a trata subiecții cu insuficiență cardiacă, de exemplu, HFREF, și evită supraexpunerea la CSA.

Corespunzător, prezenta divulgare furnizează un CSA pentru utilizare în metode pentru tratarea unui subiect cu insuficiență cardiacă. Metoda cuprinde (a) administrarea către subiect a unei doze inițiale a unui CSA pentru o perioadă inițială de timp, și (b) administrarea ulterioară către subiect a unei doze de CSA pe baza concentrației plasmatice a CSA a subiectului la sfârșitul perioadei inițiale de timp. Doza inițială este doza minimă eficientă (MED) de CSA. În aspectele exemplificative, CSA a atins starea stabilă la subiect până la sfârșitul perioadei inițiale de timp sau până în momentul în care este determinată concentrația plasmatică a CSA. Doza care este ulterior administrată către subiect este una din trei opțiuni: doza administrată ulterior este (i) aceeași ca doza inițială, (ii) mai mare decât doza inițială dar mai scăzută decât o doză maximă, sau (iii) o doză maximă. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mare decât o concentrație de prag, care în cazurile exemplificative este de aproximativ 1,0 până la aproximativ 1,5 ori mai mare decât minimul unui interval de concentrație țintă, doza administrată ulterior este aceeași ca doza inițială. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică decât pragul, care în cazurile exemplificative este de aproximativ 1,0 până la aproximativ 1,5 ori mai mare decât minimul unui interval de concentrație țintă, doza administrată ulterior este mai mare decât doza inițială.

În aspectele exemplificative, metoda de tratare a unui subiect cu HF cuprinde (a) administrarea către subiect a unei doze inițiale a unui CSA pentru o perioadă inițială de timp, și (b) administrarea ulterioară către subiect a unei doze de CSA pe baza concentrației plasmatice a CSA a subiectului în timpul sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp, în care doza inițială este o MED a CSA și o CSA care a atins starea stabilă la subiect până la sfârșitul perioadei inițiale de timp sau până în momentul în care este determinată concentrația de CSA. Când concentrația plasmatică a subiectului este mai mare sau aproximativ egală cu concentrația de prag, doza administrată ulterior este aceeași ca doza inițială. Când concentrația plasmatică a subiectului este mai mică decât concentrația de prag, doza administrată ulterior este mai mare decât doza inițială. În aspectele exemplificative, concentrația de prag este de aproximativ 1,0 ori până la aproximativ 1,5 ori mai mare decât minimul unui interval de concentrație țintă. În aspectele exemplificative, concentrația de prag este de aproximativ 1,0 ori mai mare decât minimul unui interval de concentrație țintă. Doza administrată ulterior este (i) aceeași ca doza inițială, când concentrația plasmatică a subiectului este

mai mare sau aproximativ egală cu o primă concentrație de prag, (ii) mai mare decât doza inițială dar mai scăzută decât o doză maximă, când concentrația plasmatică a subiectului este sub prima concentrație de prag dar mai mare sau aproximativ egală cu o a doua concentrație de prag, sau (iii) o doză maximă, când concentrația plasmatică a subiectului este mai mică decât a doua concentrație de prag. În aspectele exemplificative, prima concentrație de prag este de aproximativ 1,5x mai mare decât minimul unui interval de concentrație țintă. În aspectele exemplificative, a doua concentrație de prag este minimul unui interval de concentrație țintă.

În aspectele exemplificative, când concentrația plasmatică a subiectului este mai mare decât, sau de aproximativ 1,5x mai mare decât minimul unui interval de concentrație țintă, doza administrată ulterior este aceeași ca doza inițială. În aspectele exemplificative, când concentrația plasmatică a subiectului este mai mică de 1,5 ori decât minimul intervalului de concentrație țintă, dar mai mare decât, sau aproximativ mai mare decât minimul intervalului de concentrație țintă, doza administrată ulterior este mai mare decât doza inițială dar mai mică decât o doză maximă. În aspectele exemplificative, când concentrația plasmatică a subiectului este mai mică decât minimul intervalului de concentrație țintă, doza administrată ulterior este doza maximă.

Insuficiență cardiacă

Metodele de tratament din prezenta divulgare sunt metode pentru tratarea insuficienței cardiace (HF). HF este definită ca incapacitatea inimii de a furniza un flux sanguin suficient pentru a îndeplini necesitățile corpului. Insuficiența cardiacă poate fi clasificată în conformitate cu sistemul de clasificare al Asociației Cardiologice din New York (NYHA) al insuficienței cardiace, rezumat în tabelul mai jos.

Clasă NYHA	Simptome
I	Nici un simptom și nici o limitare în activitatea fizică obișnuită, de exemplu dificultăți de respirație la mers, urcatul scărilor etc.
II	Simptome ușoare (ușoare dificultăți de respirație și/sau angină) și ușoară limitare în timpul activității obișnuite.
III	Limitare marcată a activității din cauza simptomelor, chiar în timpul activităților mai puțin decât obișnuite, de exemplu mersul pe distanțe scurte (20-100 m). Confortabil numai în repaus.
IV	Limitări severe. Experimentează simptome chiar în repaus. În general pacienții sunt legați la pat.

Insuficiența cardiacă poate fi o insuficiență cardiacă sistolică (insuficiență sistolică a.k.a.), care este insuficiența cardiacă cauzată sau caracterizată printr-o disfuncție sistolică. În termeni simpli, disfuncția sistolică este o afecțiune în care funcția de pompă sau de contractare a inimii (adică, sistola), este redusă. Ventriculul stâng își pierde capacitatea de a se contracta în mod normal și prin urmare inima nu poate pompa cu destulă forță pentru a împinge suficient sânge în circulație. Disfuncția sistolică poate fi caracterizată printr-o fracțiune de ejeecție scăzută sau redusă, de exemplu, o fracțiune de ejeecție care este mai mică de aproximativ 45%, și o presiune diastolică finală și volum ventricular crescute. Prin urmare, în unele cazuri, insuficiența cardiacă sistolică este denumită insuficiență cardiacă cu fracțiune de ejeecție redusă (HFrEF). În cazurile exemplificative, disfuncția sistolică este caracterizată printr-o fracțiune de ejeecție ventriculară stângă care este de aproximativ 40% sau mai scăzută. În unele aspecte, rezistența contractării ventriculare este slăbită și insuficientă pentru a ejecta suficient sânge în timpul fiecărei bătăi a inimii, conducând la un debit cardiac mai mic, după cum s-a măsurat prin cantitatea de sânge pompată pe minut. Insuficiența cardiacă sistolică poate rezulta din boala cardiacă ischemică, sau alternativ, poate rezulta din cauze cardiace neischemice.

HFrEF poate fi o afecțiune cronică și uneori este denumită insuficiență cardiacă cronică (CHF). În aspectele exemplificative, subiectul a avut insuficiență cardiacă timp de 4 săptămâni sau mai mult, în timp ce a primit îngrijire standard (SOC) pentru HF. Alternativ, insuficiența cardiacă poate fi o afecțiune acută, adică, poate fi insuficiență cardiacă acută. În aspectele exemplificative, subiectul a avut insuficiență cardiacă timp de mai puțin de 4 săptămâni, în timp ce a primit îngrijire standard (SOC) pentru HF.

Semnele și simptomele insuficienței cardiace includ dispnee (de exemplu, ortopnee, dispnee nocturnă paroxistică), tuse, astm cardiac, respirație șuierătoare, amețeală, confuzie, extremități reci în repaus, congestie pulmonară, congestie venoasă cronică, umflarea gleznei, edem periferic sau anasarca, nocturie, ascită, hepatomegalie, icter, coagulopatie, oboseală, intoleranță la efort, distensiune venoasă jugulară, raluri pulmonare, edem periferic, redistribuire vasculară pulmonară, edem interstițial, efuziuni pleurale, retenție de fluide, sau o combinație a acestora. Alte semne și simptome ale HF includ mecanismele compensatoare caracterizate prin tonus simpatic crescut, vasoconstricție periferică, activarea diferitelor căi

neurohormonale, retenție de sodiu, constricție arterială și venoasă, activare neuroendocrină, și ritm cardiac crescut.

În scopurile de aici, metodele divulgate în prezent pentru tratarea unui subiect cu insuficiență cardiacă cuprind metode pentru tratarea subiecților cu orice tipuri de HF descrise aici, de exemplu, HFrEF, CHF. Termenul „tratează”, precum și cuvintele legate de acesta, nu implică în mod necesar 100% sau tratamentul complet. Mai degrabă, există grade variabile de tratament, pe care cineva având calificare obișnuită în domeniu le recunoaște ca având un potențial beneficiu sau efect terapeutic. În această privință, metodele pentru tratarea unui subiect cu HF din prezenta divulgare pot prevedea orice cantitate sau orice nivel de tratament. Mai mult, tratamentul prevăzut prin metoda din prezenta divulgare poate include tratamentul uneia sau mai multor afecțiuni sau simptome sau semne ale HF care este tratată. De asemenea, tratamentul prevăzut prin metodele din prezenta divulgare poate cuprinde încetinirea progresului HF. De exemplu, metodele pot trata HF în virtutea creșterii fracțiunii de ejeție, creșterii rezistenței de contractare ventriculară, creșterii debitului cardiac sau curgerii sângelui în circulație, și altele asemenea.

Subiecți

În unele realizări din prezenta divulgare, subiectul este un mamifer, incluzând, dar fără a se limita la, mamifere din ordinul Rodentia, cum ar fi șoareci și hamsteri, și mamifere din ordinul Logomorpha, cum ar fi iepuri, mamifere din ordinul Carnivora, incluzând feline (pisici) și canide (câini), mamifere din ordinul Artiodactyla, incluzând bovine (vacă) și porcine (porci) sau din ordinul Perssodactyla, incluzând ecvine (cai). În unele aspecte, mamiferule sunt din ordinul primatelor, ceboidelor, sau simoidelor (mămuțe) sau din ordinul Anthropoids (oameni și maimuțe). În unele aspecte, mamiferul este un om.

În aspectele exemplificative, omul este un bărbat sau femeie, de exemplu, un bărbat sau femeie în vârstă de 18 ani sau mai mare. În aspectele exemplificative, subiectul are un diagnostic confirmat de HF, de exemplu, insuficiență cardiacă sistolică, HFrEF, CHF. În aspectele exemplificative, subiectul are insuficiență cardiacă cronică sau un istoric de HF cronică. În aspectele exemplificative, subiectul este unul care necesită tratament HF cu cel puțin 30 zile înainte de a primi tratamentul cu un CSA. În aspectele exemplificative, subiectul este unul care a fost spitalizat pentru HF ca motiv primar pentru spitalizare cu un an înainte de primirea tratamentului cu CSA. În aspectele exemplificative, subiectul are o NYHA de clasă II sau clasă III sau insuficiență cardiacă de clasă IV. În cazurile exemplificative, subiectul are o fracțiune de ejeție ventriculară stângă de aproximativ 35% sau mai mică. În aspectele exemplificative, subiectul are un nivel al peptidei natriuretice de tip B (BNP) mai mare de, sau de aproximativ 125 pg/mL sau un nivel NT-proBNP mai mare de, sau de aproximativ 400 pg/mL. În aspectele exemplificative, subiectul primește un receptor al inhibitorului de angiotensină-nepirilisină [ARNi] și are un nivel NT-proBNP mai mare de, sau de aproximativ 400 pg/mL. În cazurile exemplificative, subiectul are fibrilație atrială și are un nivel BNP care este mai mare de, sau de aproximativ 375 pg/mL sau un nivel NT-proBNP care este mai mare de, sau de aproximativ 1200 pg/mL. În aspectele exemplificative, subiectul îndeplinește unul sau mai multe sau toate dintre criteriile de includere prezentate aici în Exemplul 2. În aspectele exemplificative, subiectul îndeplinește unul sau mai multe sau toate criteriile de excludere prezentate aici în Exemplul 2. În aspectele exemplificative, subiectul are nevoie de un CSA. În aspectele exemplificative, subiectul are o boală cronică, severă care este simptomatică, a necesitat recent îngrijire acută (de exemplu, spitalizare recentă sau vizită la camera de gardă (ER)) și are dovezi biomarker ale bloii avansate (de exemplu, BNP).

În aspectele exemplificative, omul este un bărbat sau femeie sub vârsta de 18 ani. În aspectele exemplificative, omul este în vârstă de 6 ani sau mai mult și mai puțin de 18 ani.

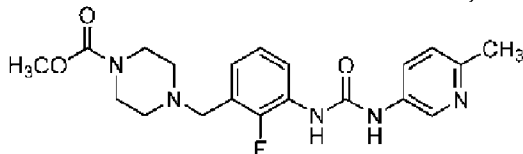
Activatori ai sarcomerului cardiac

Metodele divulgate în prezent cuprind administrarea unui activator al sarcomerului cardiac. Activatorul sarcomerului cardiac utilizat conform invenției este omecantiv mecarbیل. Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „activator al sarcomerului cardiac” sau „CSA” se referă la un agent care induce activarea sarcomerului cardiac prin, de exemplu, sensibilizarea miofilamentelor cardiace la Ca^{2+} , activând troponina sau tropomiozina, sau activând direct miozina cardiacă. În cazurile exemplificative, CSA promovează responsivitatea sarcomerului la calciu (Ca^{2+}). De exemplu, CSA-urile care promovează responsivitatea sarcomerului la calciu includ levosimendan sau pimobendan. În aspectele exemplificative, CSA este un medicament cu un efect adăugat asupra miofilamentelor, cum ar fi, de exemplu, SR-33805, un donator HNO, CXL-1020.

În aspectele exemplificative, CSA reacționează direct cu miozina și/sau stabilizează conformația pre-powerstroke a miozinei facilitând tranziția la starea acti-legată. CSA este un activator al miozinei cardiace. În aspectele exemplificative, CSA întinde una sau mai multe dintre miozină, actină, troponină, și tropomiozină. În aspectele exemplificative, CSA activează una sau mai multe dintre miozină, actină, troponină, și tropomiozină.

Omeamtiv Mecarbil (OM)

În aspectele exemplificative, metodele cuprind administrarea de omeamtiv mecarbil (OM) sau dintr-o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, sau a unui solvat al oricăroră dintre cele anterioare. Formula moleculară a bazei libere de OM este $C_{20}H_{24}FN_5O_3$ și structura chimică este prezentată mai jos:



Este înțeles și descris că, referința la „omeamtiv mecarbil” sau „OM” se referă la, și descrie orice forma de OM, incluzând baza liberă, orice sare acceptabilă farmaceutic a acestuia, orice solvat al oricăroră dintre cele anterioare, și amestecuri ale acestora în orice raport. Într-o realizare, OM este administrat unui subiect ca bază liberă. În unele realizări, OM este administrat unui subiect ca sare clorhidrat, cum ar fi o sare diclorhidrat. În unele realizări, OM este administrat unui subiect ca hidrat. În unele realizări, OM este administrat unui subiect ca sare hidrat. În unele realizări, OM este administrat unui subiect ca diclorhidrat hidrat.

OM (cunoscut de asemenea ca AMG 423, CK-1827452) este o nouă moleculă mică clasificată ca activator al miozinei cardiace care crește contractilitatea cardiacă prin activarea selectivă și directă a domeniului enzimatic al lanțului greu al miozinei cardiace, proteina motoare generatoare de forță a sarcomerului cardiac, fără creșterea calciului intracelular miocitar cardiac (Teerlink și colab., 2011; Malik și colab., 2011). OM crește timpul de ejeție sistolică ventriculară stângă (SET) fără să modifice viteza de contractare (dP/dt) sau să crească ritmul cardiac. Suplimentar, presiunea de umplere ventriculară stângă, presiunile atriale stângi, și rezistența vasculară periferică totală au scăzut, oferind dovada că prelungirea SET și creșterea funcției sistolice pot impacta favorabil hemodinamicile care conduc simptomele HF. Efectele benefice ale OM au fost obținute fără efecte notabile asupra absorbției miocardice de oxigen, presiunii sanguine, sau fluxului sanguin coronarian (Shen și colab., 2010; Malik și colab., 2011).

Programul clinic finalizat cu omeamtiv mecarbil cuprinde 10 studii de fază 1, 4 studii de fază 2a la subiecții cu insuficiență cardiacă cronică, 1 studiu de fază 2b la subiecții cu insuficiență cardiacă acută (AHF), și 1 studiu de fază 2 la subiecții cu insuficiență cardiacă stabilă cronică. În aceste studii, eficacitatea, siguranța, tolerabilitate, PK, și PD ale omeamtiv mecarbilului au fost evaluate cu perfuzii intravenoase (IV) până la 72 ore și dozare orală până la 20 săptămâni.

Până în prezent, 1097 subiecți au primit cel puțin 1 doză de tratament cu omeamtiv mecarbil în 16 studii. Aceștia includ 278 voluntari sănătoși în studiile de fază 1, 147 subiecți cu HF în studiile de fază 2a, 303 subiecți cu AHF în studiul de fază 2b (formulare IV), și 369 subiecți cu HF cronică în studiul de fază 2b (formulare [MR] cu eliberare modificată).

Există 2 studii clinice în desfășurare: un studiu de fază 2b, dublu-mascarat, randomizat, controlat cu placebo pentru a evalua siguranța, PK, și eficacitatea omeamtiv mecarbil pe subiecții japonezi cu insuficiență cardiacă cronică cu fracțiune de ejeție redusă (HFrEF) și un studiu de fază 3, dublu-mascarat, randomizat, controlat cu placebo, pentru a evalua eficacitatea și siguranța omeamtiv mecarbilului asupra mortalității și morbidității la subiecții cu HFrEF.

Studiul de fază 2b recent finalizat pe subiecții cu HF cronică (COSMIC-HF) este cel mai complet și relevant set de date clinice pentru a susține studiul rezultatelor din faza 3. COSMIC-HF a fost conceput pentru a evalua formulările MR de omeamtiv mecarbil la subiecții cu HFrEF cronică și a fost efectuat în 2 faze: 1) faza de escaladare a dozei a fost concepută pentru a alege o formulare MR orală și doza de omeamtiv mecarbil pentru evaluarea suplimentară în faza de expansiune ulterioară; 2) faza de expansiune, în timpul căreia, au fost evaluate PK, PD, siguranța, și tolerabilitatea formulării MR selectate și doza la subiecții cu HF cronică și disfuncție sistolică ventriculară stângă pe o perioadă de tratament de 20 de săptămâni.

Studiile clinice asupra OM sunt descrise, de exemplu, în Teerlink și colab., 2011; și Cleland și colab., 2011.

Dozaje

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „doză” se referă la o cantitate măsurată dintr-un agent terapeutic care trebuie să fie luată la un moment de timp. În scopurile din prezenta divulgare, cantitatea sau doza de CSA administrată către subiect ar trebui să fie suficientă pentru a produce, de exemplu, un răspuns terapeutic, la subiect sau animal într-un interval de timp rezonabil. De exemplu, doza de CSA ar trebui să fie suficientă pentru a trata HF cum s-a descris aici într-o perioadă de la aproximativ 1 până la 4 minute, 1 până la 4 ore sau 1 până la 4 săptămâni sau mai lungă, de exemplu, 5 până la 20 sau mai multe săptămâni, din momentul administrării. În anumite realizări, perioada de timp ar putea fi chiar mai lungă. Doza poate fi determinată de eficacitatea CSA-ului particular și afecțiunea animalului (de

exemplu, omul), precum și de greutatea corporală a animalului (de exemplu, omul) care urmează să fie tratat.

În domeniu, sunt cunoscute multe teste pentru determinarea unei doze administrate. În scopurile de aici, un test care cuprinde compararea măsurii în care HF este tratată după administrarea unei doze date de CSA unui mamifer dintr-un set de mamifere, în care fiecărui set i se dă o doză diferită de CSA, ar putea fi utilizat pentru a determina o doză de început care să fie administrată unui mamifer. Măsura în care HF este tratată după administrarea unei anumite doze poate fi reprezentată prin, de exemplu, măsura în care fracțiunea de ejeție a crescut prin acțiunea CSA într-un model pe șoarece de HFREF. Metodele de măsurare a fracțiunii de ejeție sunt cunoscute în domeniu. Vezi, exemplele stabilite aici.

Doza poate fi de asemenea determinată pe baza existenței, naturii și măsurii oricăror efecte adverse secundare care ar putea însoți administrarea unui anumit CSA. De obicei, medicul curant va decide dozajul cu care va trata fiecare pacient individual, luând în considerare o varietate de factori, cum ar fi vârsta, greutatea corporală, sănătatea generală, dieta, sexul, agenții terapeutici care urmează să fie administrați, calea de administrare, datele clinice existente, etichetarea produsului, și severitatea afecțiunii care este tratată.

Doze inițiale și perioade de timp inițiale

În metodele din prezenta divulgare, o doză inițială de CSA este administrată către subiect. Doza inițială este doza minimă eficientă (MED) de CSA. Așa cum s-a utilizat în acest document, „doza minimă eficientă” sau „MED” este cea mai mică doză de CSA care furnizează o modificare măsurabilă a funcției cardiace, de exemplu, după cum s-a determinat pe o populație de subiecți, care este de asemenea semnificativ superioară statistic răspunsului furnizat de un placebo. În aspectele exemplificative, MED este minimul ferestrei terapeutice a CSA. Fereastra terapeutică, cunoscută de asemenea ca fereastră farmaceutică, a unui medicament este gama de doze de medicament care pot trata eficient boala fără a avea efecte toxice. În aspectele exemplificative, doza inițială este cea mai mică doză la care dovada de eficacitate este detectabilă. În aspectele exemplificative, MED este determinată într-un studiu clinic cu subiecți umani și MED este cea mai mică doză la care dovada eficacității este detectabilă la mai mult de aproximativ 50% din subiecții care participă la studiul clinic. În aspectele exemplificative, MED este determinată într-un studiu clinic cu subiecți umani și MED este cea mai mică doză la care dovada de eficacitate este detectabilă la mai mult de aproximativ 60%, la mai mult de aproximativ 70%, la mai mult de aproximativ 80%, la mai mult de aproximativ 90%, sau la mai mult de aproximativ 95% din subiecții care participă la studiul clinic.

Doza inițială de CSA este administrată către subiect pe o perioadă inițială de timp. Doza inițială de CSA este administrată în mod repetat către subiect în timpul perioadei inițiale de timp. Doza inițială de CSA este administrată în mod repetat către subiect în timpul perioadei inițiale de timp și fiecare doză inițială are aceeași cantitate de CSA. În aspectele exemplificative, CSA a atins o stare stabilă la subiect până la sfârșitul perioadei inițiale de timp sau până la un moment de timp mai timpuriu care este în timpul perioadei inițiale de timp. Prin „stare stabilă” se înțelege instanța în care ingerarea globală a medicamentului este în echilibru dinamic cu eliminarea sa. În aspectele exemplificative, perioada inițială de timp este de aproximativ 1 săptămână. În aspectele exemplificative, perioada inițială de timp este mai mare de aproximativ 1 săptămână, de exemplu, de aproximativ 1,5 săptămâni, de aproximativ 2 săptămâni, de aproximativ 3 săptămâni, de aproximativ 4 săptămâni, sau de aproximativ 1 lună. În aspectele exemplificative, perioada inițială de timp este mai mare de 1 lună, de exemplu, de aproximativ 1,5 luni, de aproximativ 2 luni, sau de aproximativ 3 luni, sau mai lungă. Perioada inițială de timp este de cel puțin aproximativ 1 săptămână sau de cel puțin aproximativ 2 săptămâni. În aspectele exemplificative, perioada inițială de timp este de aproximativ 1 săptămână până la aproximativ 3 săptămâni sau aproximativ 2 săptămâni.

Doza inițială este de aproximativ 25 mg. Doza inițială este luată de două ori pe zi. În aspectele exemplificative, doza inițială este administrată către subiect oral.

În aspectele exemplificative, metoda cuprinde administrarea către subiect a unei doze inițiale de 25 mg OM prin administrare orală. Metoda cuprinde administrarea către subiect a unei doze inițiale de 25 mg OM de două ori zilnic. În cazurile exemplificative, perioada inițială de timp este de cel puțin aproximativ 2 săptămâni. În aspectele exemplificative, metoda cuprinde administrarea către subiect a aproximativ 25 mg OM de două ori zilnic prin administrare orală timp de cel puțin aproximativ 2 săptămâni.

Doze ulterioare

În metodele din prezenta divulgare, o doză de CSA este administrată către subiect ulterior perioadei inițiale de timp, care doză este pe baza concentrației plasmatice a CSA a subiectului în timpul sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp. În aspectele exemplificative, doza administrată ulterior perioadei inițiale de timp depinde de concentrația plasmatică a CSA și unde aceasta scade față de un interval de concentrație țintă pentru CSA. Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „interval de concentrație țintă” este sinonim cu „interval terapeutic” la care se face referire în Korean J Intern Med 24(1): 1-10 (2009)

și se referă la intervalul de concentrații plasmatice al unui medicament în care poate fi așteptat un răspuns terapeutic.

Doza care este ulterior administrată către subiect este una din trei opțiuni: doza administrată ulterior este (i) aproximativ aceeași ca doza inițială, (ii) mai mare decât doza inițială dar mai scăzută decât o doză maximă, sau (iii) o doză maximă. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mare decât o concentrație de prag, doza administrată ulterior este aceeași ca doza inițială. În cazurile exemplificative, concentrația de prag este de aproximativ 1,0 până la aproximativ 1,5 (de exemplu, aproximativ 1,0, aproximativ 1,1, aproximativ 1,2, aproximativ 1,3, aproximativ 1,4, aproximativ 1,5) ori mai mare decât minimul unui interval de concentrație țintă. Când concentrația plasmatică a subiectului este mai mică decât pragul, doza administrată ulterior este mai mare decât doza inițială.

În aspectele exemplificative, doza maximă este maximul ferestrei terapeutice a CSA. Fereastra terapeutică, cunoscută de asemenea ca fereastră farmaceutică, a unui medicament este gama de doze de medicament care pot trata eficient boala fără a avea efecte toxice. În aspectele exemplificative, doza maximă este doza maximă tolerată (MTD). În aspectele exemplificative, doza maximă este MTD după cum s-a determinat într-un studiu clinic pe oameni și MTD este doza maximă tolerată de mai mult de aproximativ 50% din subiecții care participă la studiul clinic. În aspectele exemplificative, doza maximă este MTD după cum s-a determinat într-un studiu clinic pe oameni și MTD este doza maximă tolerată de mai mult de aproximativ 60%, de mai mult de aproximativ 70%, de mai mult de aproximativ 80%, de mai mult de aproximativ 90%, sau de mai mult de aproximativ 95% din subiecții care participă la studiul clinic.

Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mare decât, sau de aproximativ o concentrație de prag, doza administrată ulterior este aceeași ca doza inițială. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică de concentrația de prag, doza administrată ulterior este mai mare decât doza inițială. În aspectele exemplificative, concentrația de prag este de aproximativ 1,0 ori până la aproximativ 1,5 (de exemplu, de aproximativ 1,0, de aproximativ 1,1, de aproximativ 1,2, de aproximativ 1,3, de aproximativ 1,4, de aproximativ 1,5) ori mai mare decât minimul unui interval de concentrație țintă. În aspectele exemplificative, concentrația de prag este minimul unui interval de concentrație țintă. În aspectele exemplificative, când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mare, sau de aproximativ minimul unui interval de concentrație țintă, doza administrată ulterior este aproximativ aceeași ca doza inițială, și când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică de minimul intervalului de concentrație țintă, doza administrată ulterior este mai mare decât doza inițială.

Doza administrată ulterior de CSA este pe baza concentrației plasmatice a CSA a subiectului față de un prim prag și de un al doilea prag. În aspectele exemplificative, prima concentrație de prag este de aproximativ 1,5 ori mai mare decât minimul unui interval de concentrație țintă și cea de a doua concentrația de prag este mai mare decât minimul unui interval de concentrație țintă. Doza administrată ulterior este (i) aceeași ca doza inițială, când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mare sau de aproximativ o primă concentrație de prag, (ii) mai mare decât doza inițială dar mai scăzută decât o doză maximă, când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este sub prima concentrație de prag dar mai mare decât sau de aproximativ o a doua concentrație de prag, sau (iii) o doză maximă, când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică decât cea de a doua concentrație de prag.

În aspectele exemplificative, minimul intervalului de concentrație țintă este 200 ng/mL, astfel încât, când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mare de, sau de aproximativ 300 ng/mL, doza administrată ulterior este aceeași ca doza inițială. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică de 300 ng/mL dar mai mare de, sau de aproximativ 200 ng/mL, doza administrată ulterior este mai mare decât doza inițială dar mai mică decât o doză maximă. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică de 200 ng/mL, doza administrată ulterior este doza maximă. Doza maximă este de aproximativ două ori doza inițială și doza care este mai mare decât doza inițială dar mai mică decât o doză maximă este de 1,5 ori doza inițială. Doza maximă este de aproximativ 50 mg. Doza care este mai mare decât doza inițială dar mai mică decât o doză maximă este de aproximativ 37,5 mg.

În aspectele exemplificative, doza administrată ulterior perioadei inițiale de timp este (a) de aproximativ 50 mg, când concentrația plasmatică a CSA în timpul sau la sfârșitul perioadei de timp este mai mică decât minimul unui interval de concentrație țintă, (b) de aproximativ 37,5 mg, când concentrația în plasmă a CSA în timpul sau la sfârșitul perioadei de timp este mai mare de, sau aproximativ de minimul unui interval de concentrație țintă dar mai mică de aproximativ 1,5 ori ca minimul intervalului de concentrație țintă, sau (c) aproximativ aceeași ca doza inițială, când concentrația plasmatică a CSA în timpul sau la sfârșitul perioadei de timp este, de exemplu, mai mare de, sau de aproximativ până la ~1,5 ori minimul intervalului concentrației țintă. În aspectele exemplificative, doza ulterioară este de aproximativ 50 mg, când concentrația plasmatică a CSA în timpul sau la sfârșitul perioadei de timp este mai mică decât minimul unui interval de concentrație țintă. În aspectele exemplificative, când concentrația în plasmă a CSA în timpul sau la sfârșitul perioadei de timp este mai mare de, sau egală cu minimul unui interval de concentrație

țintă dar mai mică de 1,5x ca minimul intervalului de concentrație țintă, doza ulterioară este de aproximativ 37,5 mg.

În aspectele exemplificative, intervalul de concentrație țintă al CSA este de la aproximativ 200 ng/mL până la aproximativ 1200 ng/mL, opțional, de la aproximativ 200 ng/mL până la aproximativ 1000 ng/mL. În aspectele exemplificative, intervalul de concentrație țintă este de la aproximativ 200 ng/mL până la aproximativ 1000 ng/mL. Doza ulterioară este de aproximativ 25 mg, când concentrația plasmatică a CSA este mai mare de, sau de aproximativ 300 ng/mL, doza ulterioară este de aproximativ 50 mg, când concentrația plasmatică a CSA este mai mică de aproximativ 200 ng/mL, și doza ulterioară este de 37,5 mg, când concentrația plasmatică a CSA este mai mare de, sau de aproximativ 200 ng/mL dar mai mică de 300 ng/mL. În aspectele exemplificative, OM este administrat prin administrare orală.

În realizările exemplificative, metoda de tratament cuprinde administrarea numai a unei doze inițiale și/sau numai a unei doze ulterioare. În realizările alternative, metoda cuprinde administrarea a mai mult de o doză inițială și/sau a mai mult de o doză ulterioară. Metoda cuprinde administrarea repetată a dozei inițiale în timpul perioadei inițiale de timp și fiecare doză inițială are aceeași cantitate. Metoda cuprinde administrarea repetată către subiect a dozei inițiale de două ori zilnic pe durata perioadei inițiale de timp, opțional, cel puțin sau aproximativ 2 săptămâni. Metoda cuprinde administrarea repetată a dozei ulterioare după perioada inițială de timp și fiecare doză ulterioară are aceeași cantitate, cu condiția că atunci doza ulterioară este pe baza concentrației plasmatice a CSA a subiectului în timpul sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp. În aspectele exemplificative, doza de CSA este administrată repetat către subiect după perioada inițială de timp timp de cel puțin aproximativ 1 săptămână, cel puțin aproximativ 2 săptămâni, cel puțin aproximativ 3 săptămâni, cel puțin aproximativ 4 săptămâni, cel puțin aproximativ 5 săptămâni, cel puțin aproximativ 6 săptămâni, cel puțin aproximativ 7 săptămâni, cel puțin aproximativ 8 săptămâni, sau mai mult. Metoda cuprinde administrarea către subiect a dozei ulterioare de două ori zilnic. Frecvența la care sunt administrate dozele inițiale în timpul perioadei inițiale de timp este aceeași frecvență la care sunt administrate dozele ulterioare după perioada inițială de timp. În aspectele exemplificative, doza ulterioară este administrată de două ori zilnic timp de cel puțin aproximativ 1 săptămână, cel puțin aproximativ 2 săptămâni, cel puțin aproximativ 3 săptămâni, cel puțin aproximativ 4 săptămâni, cel puțin aproximativ 5 săptămâni, cel puțin aproximativ 6 săptămâni, cel puțin aproximativ 7 săptămâni, cel puțin aproximativ 8 săptămâni, sau mai mult. În aspectele exemplificative, doza ulterioară este administrată prin administrare orală.

În aspectele exemplificative, dozele ulterioare de OM sunt administrate către subiect de două ori zilnic prin administrare orală, în care fiecare doză ulterioară este de aproximativ 50 mg, când concentrația plasmatică a OM este mai mică de aproximativ 200 ng/mL, fiecare doză ulterioară este de aproximativ 37,5 mg, când concentrația plasmatică a OM este mai mare de, sau egală cu până la aproximativ 200 ng/mL dar mai mică de 300 ng/mL, și fiecare doză ulterioară este de aproximativ 25 mg, când concentrația plasmatică a OM este mai mare de, sau de aproximativ 300 ng/mL și mai mică de 1000 ng/mL.

Formulări, căi și regim de administrare

În aspectele exemplificative, CSA este prezent într-o compoziție farmaceutică la un nivel de puritate adecvat pentru administrare la un pacient. În unele realizări, CSA are un nivel de puritate de cel puțin aproximativ 90%, aproximativ 91%, aproximativ 92%, aproximativ 93%, aproximativ 94%, aproximativ 95%, aproximativ 96%, aproximativ 97%, aproximativ 98% sau aproximativ 99%, și un diluant acceptabil farmaceutic, purtător sau excipient. Compoziția farmaceutică în unele aspecte cuprinde CSA la o concentrație de cel puțin A, în care A este de aproximativ 10 mg, aproximativ 15 mg, aproximativ 20 mg, aproximativ 21 mg, aproximativ 22 mg, aproximativ 23 mg, aproximativ 24 mg, aproximativ 25 mg sau mai mult. În unele realizări, compoziția farmaceutică cuprinde CSA la o concentrație de cel mult B, în care B este de aproximativ 100 mg, aproximativ 75 mg, aproximativ 50 mg, sau 25 mg. În unele realizări, compozițiile pot conține o CSA la un interval de concentrație de la A până la B mg/ml, de exemplu, de la aproximativ 0,001 mg până la aproximativ 100,0 mg. În aspectele exemplificative, compoziția farmaceutică cuprinde CSA la o concentrație de 25 mg, 37,5, sau 50 mg.

Depinzând de calea de administrare, de CSA special destinat utilizării, precum și de alți factori, compoziția farmaceutică poate cuprinde ingrediente acceptabile farmaceutic suplimentare, incluzând, de exemplu, agenți de acidulare, aditivi, adsorbanti, propulsori de aerosoli, agenți de deplasare a aerului, agenți de alcalizare, antiaglomeranți, anticoagulanți, conservanți antimicrobieni, antioxidanți, antiseptice, baze, lianți, agenți de tamponare, agenți chelatori, agenți de acoperire, agenți de colorare, desicanți, detergenți, diluanți, dezinfectanți, dezintegranți, agenți de dispersare, agenți de amplificarea dizolvării, coloranți, emolienți, agenți de emulsionare, stabilizatori de emulsionare, umpluturi, agenți formatori de peliculă, amelioratori de aromă, agenți de aromatizare, amelioratori de flux, agenți de gelifiere, agenți de granulare, umectanți, lubrifianți, mucoadezivi, baze de unguent, unguente, vehicule oleaginoase, baze organice, baze de pastile, pigmenti, plastifianți, agenți de polișare, conservanți, agenți de sechestrare, penetranți de

piele, agenți de solubilizare, solvenți, agenți pentru stabilizare, baze de supozitoare, CSA-uri de suprafață, surfactanți, agenți de punere în suspensie, agenți de îndulcire, agenți terapeutici, agenți de îngroșare, agenți pentru tonicitate, agenți de toxicitate, agenți pentru creșterea vâscozității, agenți absorbanti de apă, cosolvenți miscibili în apă, dedurizatori de apă, sau agenți de umectare.

- 5 Corespunzător, în unele realizări, compoziția farmaceutică cuprinde oricare sau o combinație din următoarele componente: salcâm, acesulfam de potasiu, citrat de acetiltributil, citrat de acetiltrietyl, agar, albumină, alcool, alcool deshidratat, alcool denaturat, alcool diluat, acid aleuritic, acid alginic, poliesteri alifatici, alumină, hidroxid de aluminiu, stearat de aluminiu, amilopectină, α -amiloză, acid ascorbic, palmitat de ascorbil, aspartam, apa bacteriostatică pentru injecție, bentonită, bentonită magma, clorură de benzalconiu, clorură de benetoniu, acid benzoic, alcool benzilic, benzoat de benzil, bronopol, butilat de hidroxianisol, butilat de hidroxitoluen, butilparabenă, butilparabenă de sodiu, alginat de calciu, ascorbat de calciu, carbonat de calciu, ciclamat de calciu, fosfat anhidru dibazic de calciu, fosfat dehidrat dibazic de calciu, fosfat de calciu tribazic, propionat de calciu, silicat de calciu, sorbat de calciu, stearat de calciu, sulfat de calciu, sulfat de calciu hemihidrat, ulei de canola, carbomer, dioxid de carbon, carboximetil celuloză de calciu, carboximetil celuloză de sodiu, β -carotenă, caragenan, ulei de ricin, ulei de ricin hidrogenat, ceară de emulsionare cationică, acetat de celuloză, ftalat de acetat de celuloză, etil celuloză, celuloză microcristalină, pulbere de celuloză, celuloză microcristalină silicificată, carboximetil celuloză de sodiu, alcool cetostearilic, cetrimidă, alcool cetilic, clorhexidină, clorobutanol, clorocresol, colesterol, acetat de clorhexidină, glucanat de clorhexidină, clorhidrat de clorhexidină, clorodifluoroetan (HCFC),
- 20 clorodifluorometan, clorofluorocarbon (CFC)clorofenoxietanol, cloroxilenol, sirop de porumb solid, acid citric anhidru, acid citric monohidrat, unt de cacao, agenți de colorare, ulei de porumb, ulei din semințe de bumbac, cresol, m-cresol, o-cresol, p-cresol, croscarmeloză de sodiu, crospovidonă, acid ciclamic, ciclodextrină, dextrați, dextrină, dextroză, dextroză anhidră, diazolidinil uree, dibutil ftalat, dibutil sebacat, dietanolamină, dietil ftalat, difluoroetan (HFC), dimetil- β -ciclodextrină, compusi de tip ciclodextrină cum ar fi Captisol[®], dimetil eter, dimetil ftalat, edentat de dipotasiu, edentat de disodiu, acid fosfat disodic, docusat de calciu, docusat de potasiu, docusat de sodiu, dodecil galat, bromură de dodeciltrimetilamoniu, edentat de calciu disodic, acid edtic, eglumină, alcool etilic, etilceluloză, etil galat, etil laurat, etil maltol, oleat de etil, etilparabenă, etilparabenă de potasiu, etilparabenă de sodiu, etil vanilină, fructoză, fructoză lichidă, fructoză măcinată, fructoză fără pirogen, pulbere de fructoză, acid fumaric, gelatină, glucoză, glucoză lichidă, amestecuri gliceridice de acizi grași vegetali saturați, glicerină, behenat de gliceril, monooleat de gliceril, monostearat de gliceril, monostearat de gliceril autoemulsionant, palmitostearat de gliceril, glicină, glicoli, glicofurol, gumă guar, heptafluoropropan (HFC), bromură de hexadeciltrimetilamoniu, sirop bogat în fructoză, albumină din ser uman, hidrocarburi (HC), acid clorhidric diluat, ulei vegetal hidrogenat, tip II, hidroxietil celuloză, 2-hidroxietil- β -ciclodextrină, hidroxipropil celuloză, hidroxipropil celuloză slab substituită, 2-hidroxipropil- β -ciclodextrină, hidroxipropil metilceluloză, ftalat de hidroxipropil metilceluloză, imiduree, indigocarmină, schimbătoare de ioni, oxizi de fier, alcool izopropilic, izopropil miristat, izopropil palmitat, soluție salină izotonică, caolin, acid lactic, lactitol, lactoză, lanolin, alcooli lanolinici, lanolină anhidră, lecitină, silicat de magneziu și aluminiu, carbonat de magneziu, carbonat de magneziu normal, carbonat de magneziu anhidru, carbonat de magneziu hidroxid, hidroxid de magneziu, lauril sulfat de magneziu, oxid de magneziu, silicat de magneziu, stearat de magneziu, trisilicat de magneziu, trisilicat de magneziu anhidru, acid malic, malț, maltitol, soluție de maltitol, maltodextrină, maltol, maltoză, manitol, trigliceride cu catenă medie, meglumină, mentol, metilceluloză, metacrilat de metil, moleat de etil, metilparabenă, metilparabenă de potasiu, metilparabena de sodiu, celuloză microcristalină și carboximetilceluloză de sodiu, ulei mineral, ulei mineral ușor, ulei
- 45 mineral și alcooli lanolinici, ulei, ulei de măsline, monoetanolamină, montmorilonită, octil galat, acid oleic, acid palmitic, parafină, ulei de arahide, vaselină, vaselină și alcooli lanolinici, glazură farmaceutică, fenol, fenol lichefiat, fenoxietanol, fenoxipropanol, alcool feniletlic, acetat de fenilmercuric, borat de fenilmercuric, nitrat de fenilmercuric, polacrilină, polacrilină de potasiu, poloxamer, polidextroză, polietilen glicol, oxid de polietilenă, poliacrilați, polimeri bloc polietilenă-polioxipropilenă, polimetacrilati, polioxietilen alchil eteri, derivați polioxietilenici de ulei de ricin, esteri de polioxietilen sorbitol de acid gras, stearați de polioxietilen, alcool polivinilic, polivinil pirolidonă, alginat de potasiu, benzoat de potasiu, bicarbonat de potasiu, bisulfid de potasiu, clorură de potasiu, citrat de potasiu, citrat de potasiu anhidru, fosfat acid de potasiu, metabisulfid de potasiu, fosfat de potasiu monobazic, propionat de potasiu, sorbat de potasiu, povidonă, propanol, acid propionic, carbonat de propilenă, propilen glicol, alginat de propilen
- 50 glicol, propil galat, propilparabenă, propilparabenă de potasiu, propilparabenă de sodiu, sulfat de protamină, ulei de rapiță, soluție Ringer, zaharină, zaharină de amoniu, zaharină de calciu, zaharină de sodiu, ulei de sofrănel, saponită, proteine din ser, ulei de susan, siliciu coloidal, dioxid de siliciu coloidal, alginat de sodiu, ascorbat de sodiu, benzoat de sodiu, bicarbonat de sodiu, bisulfid de sodiu, clorură de sodiu, citrat de sodiu anhidru, citrat de sodiu dehidrat, clorură de sodiu, ciclamat de sodiu, edentat de sodiu, dodecil sulfat de

sodiu, lauril sulfat de sodiu, metabisulfid de sodiu, fosfat de sodiu, dibasic, fosfat de sodiu, monobazic, fosfat de sodiu, tribazic, propionat de sodiu anhidru, propionat de sodiu, sorbat de sodiu, amidon glicolat de sodiu, stearil fumarat de sodiu, sulfid de sodiu, acid sorbic, esteri de sorbitan (esteri grași de sorbitan), sorbitol, soluție de sorbitol 70%, ulei de soia, ceară spermaceti, amidon, amidon din porumb, amidon din cartofi, amidon pregelatinizat, amidon din porumb sterilizabil, acid stearic, acid stearic purificat, alcool stearilic, zaharoză, zaharuri, zahăr comprimabil, zahăr de cofetărie, sfere de zahăr, zahăr invertit, *Sugartab*, Sunset Galben FCF, parafină sintetică, talc, acid tartric, tartrazină, tetrafluoroetan (HFC), ulei de teobrom, timerosal, dioxid de titan, alfa tocoferol, acetat de tocoferil, acid succinat de alfa tocoferil, beta-tocoferol, delta-tocoferol, gama-tocoferol, tragacant, triacetin, citrat de tributil, trietanolamină, trietil citrat, trimetil- β -ciclodextrină, bromură de trimetiltetradecilamoniu, tampon Tris, edentat de trisodiu, vanilină, ulei vegetal hidrogenat de tip I, apă, apă moale, apă dură, apă fără dioxid de carbon, apă apirogenă, apă pentru injecție, apă sterilă pentru inhalare, apă sterilă pentru injecție, apă sterilă pentru irigare, ceruri, ceară anionică de emulsionare, ceară carnauba, ceară cationică de emulsionare, ceară de cetil ester, ceară microcristalină, ceară neionică de emulsionare, supozitoare din ceară, ceară albă, ceară galbenă, vaselină albă, grăsime din lână, gumă xantan, xilitol, zein, propionat de zinc, săruri de zinc, stearat de zinc, sau orice excipient din Handbook of Pharmaceutical Excipients, a treia ediție, A. H. Kibbe (Pharmaceutical Press, London, UK, 2000). Remington's Pharmaceutical Sciences, ediția a 16-a, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980), divulgă diferite componente utilizate în formularea compozițiilor acceptabile farmaceutice și tehnicile cunoscute pentru prepararea acestora. Cu excepția măsurii în care orice agent convențional este incompatibil cu compozițiile farmaceutice, se are în vedere utilizarea acestuia în compozițiile farmaceutice. În compoziții, pot fi încorporate de asemenea, ingrediente active suplimentare.

În unele realizări, componentele anterioare pot fi prezente în compoziția farmaceutică în orice concentrație, cum ar fi, de exemplu, cel puțin A, în care A este 0,0001 % m/v, 0,001% m/v, 0,01% m/v, 0,1% m/v, 1% m/v, 2% m/v, 5% m/v, 10% m/v, 20% m/v, 30% m/v, 40% m/v, 50% m/v, 60% m/v, 70% m/v, 80% m/v, sau 90% m/v. În unele realizări, componentele anterioare pot fi prezente în compoziția farmaceutică în orice concentrație, cum ar fi, de exemplu, cel mult B, în care B este 90% m/v, 80% m/v, 70% m/v, 60% m/v, 50% m/v, 40% m/v, 30% m/v, 20% m/v, 10% m/v, 5% m/v, 2% m/v, 1% m/v, 0,1% m/v, 0,001% m/v, sau 0,0001%. În alte realizări, componentele anterioare pot fi prezente în compoziția farmaceutică în orice interval de concentrație, cum ar fi, de exemplu de la aproximativ A până la aproximativ B. În unele realizări, A este 0,0001% și B este 90%.

Compozițiile farmaceutice pot fi formulate pentru a obține un pH compatibil fiziologic. În unele realizări, pH-ul compoziției farmaceutice poate fi cel puțin 5, cel puțin 5,5, cel puțin 6, cel puțin 6,5, cel puțin 7, cel puțin 7,5, cel puțin 8, cel puțin 8,5, cel puțin 9, cel puțin 9,5, cel puțin 10, sau cel puțin 10,5 până la și incluzând pH 11, depinzând de formulare și calea de administrare. În anumite realizări, compozițiile farmaceutice pot cuprinde agenți de tamponare pentru a obține un pH compatibil fiziologic. Agenții de tamponare pot include orice compuși capabili de tamponare la pH-ul dorit cum ar fi, de exemplu, tampon fosfat (de exemplu, PBS), trietanolamină, Tris, bicină, TAPS, tricină, HEPES, TES, MOPS, PIPES, cacodilat, MES, și altele. În anumite realizări, rezistența tamponului este cel puțin 0,5 mM, cel puțin 1 mM, cel puțin 5 mM, cel puțin 10 mM, cel puțin 20 mM, cel puțin 30 mM, cel puțin 40 mM, cel puțin 50 mM, cel puțin 60 mM, cel puțin 70 mM, cel puțin 80 mM, cel puțin 90 mM, cel puțin 100 mM, cel puțin 120 mM, cel puțin 150 mM, sau cel puțin 200 mM. În unele realizări, rezistența tamponului este nu mai mare de 300 mM (de exemplu, de cel mult 200 mM, cel mult 100 mM, cel mult 90 mM, cel mult 80 mM, cel mult 70 mM, cel mult 60 mM, cel mult 50 mM, cel mult 40 mM, cel mult 30 mM, cel mult 20 mM, cel mult 10 mM, cel mult 5 mM, cel mult 1 mM).

CSA sau o compoziție farmaceutică care o cuprinde, poate fi administrată subiectului pe orice cale adecvată de administrare. Următoarea discuție despre căile de administrare este furnizată numai pentru a ilustra realizările exemplificative și nu trebuie să fie interpretată ca limitativă a domeniului de aplicare în nici un fel.

Formulările adecvate pentru administrare orală pot consta din (a) soluții lichide, cum ar fi o cantitate eficientă de CSA din prezenta divulgare dizolvată în diluanți, cum ar fi apă, soluție salină, sau suc de portocale; (b) capsule, pliculețe, tablete, pastile, și pilule dizolvabile, fiecare conținând o cantitate predeterminată de ingredient activ, ca solide sau granule; (c) pulberi; (d) suspensii într-un lichid adecvat; și (e) emulsii adecvate. Formulările lichide pot include diluanți, cum ar fi apă și alcoolii, de exemplu, etanol, alcool benzilic, și alcoolii polietilenici, fie cu sau fără adăugarea unui surfactant acceptabil farmaceutic.

Formele de capsule pot fi de tip cu gelatină obișnuită cu carcasă tare sau moale conținând, de exemplu, surfactanți, lubrifianți, și umpluturi inerte, cum ar fi lactoză, zaharoză, fosfat de calciu, și amidon din porumb. Formele de tabletă pot include una sau mai multe dintre lactoză, zaharoză, manitol, amidon din porumb, amidon din cartofi, acid alginic, celuloză microcristalină, acacia, gelatină, gumă guar, dioxid de siliciu coloidal, croscarmeloză de sodiu, talc, stearat de magneziu, stearat de calciu, stearat de zinc, acid

stearic, și alți excipienți, coloranți, diluanți, agenți de tamponare, agenți de dezintegrare, agenți de umectare, conservanți, agenți de aromatizare, și alți excipienți compatibili farmacologic. Formele de pastile pot cuprinde agentul activ din prezenta divulgare într-o aromă, uzual zaharoză și acacia sau tragacant, precum și pastile cuprinzând CSA din prezenta divulgare într-o bază inertă, cum ar fi gelatină și glicerină, sau zaharoză și acacia, emulsii, geluri, și altele asemenea conținând, în plus astfel de excipienți așa cum se cunoaște în domeniu.

CSA-urile din prezenta divulgare, singure sau în combinație cu alte componente adecvate, pot fi livrate prin administrare pulmonară și pot fi făcute în formulări cu aerosoli pentru a fi administrate prin inhalare. Aceste formulări cu aerosoli pot fi plasate în propulsoare acceptabile presurizate, cum ar fi diclorodifluorometan, propan, azot, și altele asemenea. Ele pot fi de asemenea formulate ca produse farmaceutice pentru preparări nepresurizate, cum ar fi într-un nebulizator sau într-un atomizor. Astfel de formulări de pulverizare, pot fi de asemenea utilizate pentru a pulveriza mucoasa. În unele realizări, CSA este formulată într-un amestec de pulbere sau în microparticule sau nanoparticule. Formulările pulmonare adecvate sunt cunoscute în domeniu. Vezi, de exemplu, Qian și colab., *Int J Pharm* 366: 218-220 (2009); Adjei și Garren, *Pharmaceutical Research*, 7(6): 565-569 (1990); Kawashima și colab., *J Controlled Release* 62(1-2): 279-287 (1999); Liu și colab., *Pharm Res* 10(2): 228-232 (1993); publicațiile de cereri de brevet internaționale numerele WO 2007/133747 și WO 2007/141411.

Formulările adecvate pentru administrare parenterală includ soluții injectabile sterile izotonice apoase și neapoase, care pot conține antioxidanți, tampoane, bacteriostate, și substanțe dizolvate care fac formularea izotonică cu sângele destinatarului intenționat, și suspensii sterile apoase și neapoase care pot include agenți de punere în suspensie, solubilizatori, agenți de îngroșare, stabilizatori, și conservanți. Termenul, „parenteral” înseamnă nu prin canalul alimentar, ci pe unele alte căi, cum ar fi subcutanată, intramusculară, intraspinală, sau intravenoasă. CSA din prezenta divulgare poate fi administrat cu un diluant acceptabil fiziologic într-un purtător farmaceutic, cum ar fi un lichid steril sau amestec de lichide, incluzând apă, soluție salină, dextroză apoasă și soluții de zahăr înrudite, un alcool, cum ar fi etanol sau alcool hexadecil, un glicol, cum ar fi propilen glicol sau polietilen glicol, dimetilsulfoxid, glicerol, cetali cum ar fi 2,2-dimetil-153-dioxolan-4-metanol, eteri, poli(etilenglicol) 400, uleiuri, acizi grași, esteri de acid gras sau gliceride, sau gliceride acetilate de acid gras cu sau fără adăugarea unui surfactant acceptabil farmaceutic, cum ar fi un săpun sau un detergent, agent de punere în suspensie, cum ar fi pectină, carbomeri, metilceluloză, hidroxipropilmetilceluloză, sau carboximetilceluloză, sau agenți de emulsionare și alți adjuvanți farmaceutici.

Uleiurile, care pot fi utilizate în formulările parenterale includ vaselină, uleiuri animale, vegetale, sau sintetice. Exemplele specifice de uleiuri includ de arahide, de soia, de susan, de semințe de bumbac, de porumb, de măslină, de petrol, și mineral. Acizii grași adecvați pentru utilizare în formulările parenterale includ acid oleic, acid stearic, și acid izostearic. Oleatul de etil și miristatul de izopropil sunt exemple de esteri adecvați de acid gras.

Săpunurile adecvate pentru utilizare în formulările parenterale includ sărurile grase de metale alcaline, amoniu, și trietanolamină, și detergenții adecvați includ (a) detergenți cationici cum ar fi, de exemplu, halidele de dimetil dialchil amoniu, și halidele de alchil piridiniu, (b) detergenți anionici cum ar fi, de exemplu, sulfonați de alchil, aril, și olefină, sulfați de alchil, olefină, eter, și monogliceride, și sulfosuccinați, (c) detergenți neionici cum ar fi, de exemplu, oxizi de amine grase, alcanolamide de acid gras, și copolimeri de polioxietilenpolipropilenă, (d) detergenți amfoterici cum ar fi, de exemplu, alchil-β-aminopropionați, și săruri de amoniu cuaternar de 2-alchil-imidazolină, și (e) amestecuri ale acestora.

Formulările parenterale din unele realizări conțin de la aproximativ 0,5% până la aproximativ 25% din masa CSA din prezenta divulgare în soluție. Pot fi utilizați conservanți și tampoane. Pentru a minimiza sau elimina iritarea la locul injectiei, astfel de compoziții pot conține unul sau mai mulți surfactanți neionici având un echilibru hidrofil-lipofil (HLB) de la aproximativ 12 până la aproximativ 17. Cantitatea de surfactant din astfel de formulări va varia de obicei de la aproximativ 5% până la aproximativ 15% din masă. Surfactanții adecvați includ esteri sorbitan de polietilen glicol de acid gras, cum ar fi monooleatul de sorbitan și aducțiile cu masă moleculară mare de oxid etilenic cu o bază hidrofobă, formate prin condensarea oxidului de propilenă cu propilen glicol. Formulările parenterale sunt prezentate în unele aspecte în doze unitare sau recipiente multidoză etanșate, cum ar fi fiole și flacoane, și pot fi depozitate într-o stare criodesicată (liofilizată) care necesită doar adăugarea excipientului lichid steril, de exemplu, apă pentru injectii, imediat înainte de utilizare. Soluțiile și suspensiile injectabile extemporanee, sunt preparate în unele aspecte din pulberi sterile, granule, și tablete de tipul descris anterior.

Formulările injectabile sunt în conformitate cu prezenta divulgare. Cerințele pentru purtătorii farmaceutici eficienți pentru compozițiile injectabile sunt bine cunoscute celor având calificare obișnuită în domeniu (vezi, de exemplu, *Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Company,

Philadelphia, PA, Banker și Chalmers, eds., paginile 238-250 (1982), și ASHP Handbook on Injectable Drugs, Toissel, ed. a 4-a, paginile 622-630 (1986)).

Va fi apreciat de către o persoană calificată în domeniu că, în plus față de compozițiile farmaceutice descrise mai sus, CSA din divulgare poate fi formulată ca complecși de incluziune, cum ar fi complecșii de incluziune ciclodextrină, sau lipozomi.

În unele realizări, CSC-urile descrise aici pot fi modificate într-o formă de depozit, astfel încât maniera în care CSA din prezenta divulgare este eliberată în corpul căruia îi este administrată, este controlată în ceea ce privește timpul și locul din corp (vezi, de exemplu, brevetul S.U.A. nr. 4.450.150). Formele de depozit ale CSA-urilor din prezenta divulgare pot fi, de exemplu, o compoziție implantabilă cuprinzând CSA-urile și un material poros sau neporos, cum ar fi un polimer, în care CSA este încapsulat sau difuzat prin material și/sau degradarea materialului neporos. Depozitul este apoi implantat în locația dorită în corpul subiectului și CSA este eliberată din implant la o rată predeterminată. Compoziția farmaceutică cuprinzând CSA, este modificată în anumite aspecte pentru a avea orice tip de profil de eliberare *in vivo*. În unele aspecte, compoziția farmaceutică este o formulare cu eliberare imediată, cu eliberare controlată, cu eliberare susținută, cu eliberare extinsă, cu eliberare întârziată, sau cu eliberare bifazică. Metodele de formulare a peptidelor pentru eliberarea controlată sunt cunoscute în domeniu. Vezi, de exemplu, Qian și colab., J Pharm 374: 46-52 (2009) și publicațiile de cereri de brevet internaționale numerele WO 2008/130158, WO2004/033036; WO2000/032218; și WO 1999/040942. În aspectele exemplificative, compoziția farmaceutică este o formulare cu eliberare modificată și nu o formulare cu eliberare imediată. În aspectele exemplificative, formularea cu eliberare modificată are o C_{max} sau aproximativ concentrația maximă observată în plasmă de la 175 până la aproximativ 210 ng/mL pentru o doză de 25 mg și o C_{max} de aproximativ 475 ng/mL până la aproximativ 510 ng/mL pentru o doză de 50 mg, un T_{max} sau timpul până la C_{max} de la aproximativ 2 ore până la aproximativ 5 ore pentru o doză de 25 mg, și un T_{max} de la aproximativ 2 ore până la 3 ore pentru o doză de 50 mg.

În aspectele exemplificative, CSA este administrat către subiect în conformitate cu un regim de tratament. CSA este administrat către subiect de două ori zilnic. În aspectele exemplificative, CSA este administrat către subiect de două ori zilnic prin administrare orală.

Concentrația plasmatică

O doză de CSA pe baza concentrației plasmatice a CSA a subiectului este administrată ulterior către subiect în timpul sau după perioada inițială de timp. Doza care este administrată ulterior după perioada inițială de timp este pe baza concentrației plasmatice a subiectului măsurată sau determinată în timpul perioadei inițiale de timp. În aspectele exemplificative, perioada inițială de timp este de aproximativ 2 săptămâni, de aproximativ 3 săptămâni, de aproximativ 4 săptămâni, de aproximativ 5 săptămâni, de aproximativ 6 săptămâni, sau mai lungă. De exemplu, dacă perioada inițială de timp este de aproximativ 4 săptămâni, atunci concentrația plasmatică a subiectului este măsurată la un moment de timp din cadrul perioadei de 4 săptămâni. În cazurile exemplificative, concentrația plasmatică a subiectului este măsurată la aproximativ 1 săptămână, aproximativ 2 săptămâni, sau aproximativ 3 săptămâni după prima administrare a dozei inițiale. În realizările exemplificative ale metodelor din prezenta divulgare, metoda cuprinde determinarea concentrației plasmatice a CSA la sfârșitul perioadei inițiale de timp, de exemplu, la 4 săptămâni dacă perioada inițială de timp este de 4 săptămâni.

În realizările exemplificative ale metodelor din prezenta divulgare, metoda cuprinde o etapă de determinare sau măsurare a concentrației plasmatice a CSA a subiectului. În aspectele exemplificative, etapa de determinare sau măsurare are loc la aproximativ 1 săptămână, aproximativ 2 săptămâni, sau aproximativ 3 săptămâni după prima administrare a dozei inițiale sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp, de exemplu, la aproximativ 4 săptămâni.

În realizările exemplificative, concentrația plasmatică a CSA a subiectului este măsurată mai mult de o dată, de exemplu, de două ori, de trei ori, de patru ori, sau de mai multe ori, la fiecare 2 săptămâni, la fiecare 3 săptămâni, la fiecare 4 săptămâni, la fiecare 5 săptămâni, la fiecare 6 săptămâni, la fiecare 7 săptămâni, la fiecare 8 săptămâni. În cazurile exemplificative, metoda cuprinde o etapă de determinare a unei prime concentrații plasmatice a CSA după perioada inițială de timp și determinarea unei a doua concentrații plasmatice după administrarea către subiect a cel puțin unei doze ulterioare de CSA după perioada inițială de timp.

În aspectele exemplificative, concentrația plasmatică a CSA a subiectului este măsurată în timpul perioadei inițiale de timp și apoi la aproximativ 4 săptămâni. În aspectele exemplificative, concentrația plasmatică a CSA a subiectului este măsurată la aproximativ 2 săptămâni după prima administrare a dozei inițiale și apoi din nou la aproximativ 6 săptămâni după prima administrare a dozei inițiale.

În scopurile de aici, concentrația plasmatică a CSA poate fi determinată utilizând orice metodă cunoscută în domeniu. Metodele adecvate de determinare a concentrației plasmatice a unui medicament, cunoscute în domeniu, includ, de exemplu, cromatografie de gaz (GC), cromatografie de lichide de înaltă

performanță (HPLC), cromatografie de lichide de înaltă performanță-spectroscopie de masă (HPLC-MS), spectroscopie de masă cu cromatografie de lichide (LCMS), imunoteste (de exemplu, imunoteste competiționale, imunoteste imunometrice, imunotest de polarizare fluorescentă (FPIA), imunotest enzimatic (EMIT), și test cu imunosorbant legat de enzimă (ELISA)), sau o combinație a acestora. Vezi, de exemplu, Wang și colab., Nan Fan Yi Ke Da Xue Xue Bao 28(11): 1993-1995 (2008); Dasgupta și Datta, Handbook of Drug Monitoring Methods, Capitolul 3: Analytical Techniques for Mesuring Concentrations of Therapeutic Drugs in Biological Fluids, paginile 67-86 (2008); Kang și Lee, Korean J Intern Med 24(1): 1-10 (2009); Glazko, Antiepileptic Drugs, ed. a 3-a, New York: Raven Press, 1989, pag. 159-176; și Steijns și colab., Ther Drug Monit 24: 432-435 (2002). În aspectele exemplificative, metoda cuprinde determinarea concentrației plasmatice prin efectuarea LC-MS/MS sau a unui test cantitativ cu microsfere. În aspectele exemplificative, metoda cuprinde determinarea concentrației plasmatice prin imunotest de inhibare competitivă în care medicamentul liber din mostra de plasmă concurează pentru situsurile de legare ale anticorpului cu moleculele de medicament acoperite pe microparticule uniforme. În aspectele exemplificative, concentrația plasmatică a CSA este determinată utilizând testul de monitorizare a medicamentului terapeutic QMS™ (TDM), testul de monitorizare a medicamentului terapeutic CEDIA™ (TDM) sau testul TDM DRI™ (ThermoFisher Scientific, Waltham, MA).

În aspectele exemplificative, concentrația plasmatică a CSA este determinată prin măsurarea CSA în plasma subiectului. În aspectele alternative, concentrația plasmatică a CSA este determinată prin măsurarea unui metabolit al CSA în plasma subiectului. În aspectele exemplificative, concentrația plasmatică a CSA este o concentrație minimă a CSA în plasmă. În aspectele exemplificative, concentrația plasmatică a CSA este determinată la începutul zilei și/sau înaintea unei prime doze administrate subiectului.

Realizări exemplificative

În aspectele exemplificative, metoda cuprinde administrarea repetată către subiect a unei doze inițiale de OM de două ori pe zi timp de cel puțin sau aproximativ 2 săptămâni, în care fiecare doză inițială este administrată prin administrare orală. În aspectele exemplificative, intervalul concentrației terapeutice este de la aproximativ 200 ng/mL până la aproximativ 1000 ng/mL, și metoda cuprinde administrarea repetată de doze ulterioare către subiect de două ori zilnic prin administrare orală, în care doza ulterioară este (i) de aproximativ 25 mg, când concentrația plasmatică a CSA este mai mare de, sau de aproximativ 300 ng/mL dar mai mică de aproximativ 1000 ng/mL, (ii) de aproximativ 37,5 mg, când concentrația plasmatică a CSA este mai mare de, sau de aproximativ 200 ng/mL dar mai mică de aproximativ 300 ng/mL, sau (iii) de aproximativ 50 mg, când concentrația plasmatică a CSA este mai mică de aproximativ 200 ng/mL.

În aspectele exemplificative, metoda cuprinde administrarea către subiect a unei doze inițiale de OM de două ori pe zi în timpul perioadei inițiale de timp de aproximativ 4 săptămâni, administrată prin administrare orală. În aspectele exemplificative, metoda cuprinde o a doua perioadă de timp care urmează după perioada inițială de timp, și, în timpul celei de a doua perioade de timp, o a doua serie de doze este administrată către subiect pe baza concentrației plasmatice a CSA a subiectului măsurată în timpul perioadei inițiale de timp, de exemplu, la aproximativ 2 săptămâni de la momentul administrării primei doze inițiale. În cazurile exemplificative, metoda cuprinde o a treia perioadă de timp care urmează după a doua perioadă de timp, și, în timpul celei de a doua perioade de timp, o a treia serie de doze este administrată către subiect pe baza concentrației plasmatice a CSA a subiectului măsurată în timpul celei de a doua perioade de timp, de exemplu, la aproximativ 6 săptămâni de la momentul administrării primei doze inițiale. În aspectele exemplificative, fiecare doză din cea de a doua și din cea de a treia serie este administrată de două ori zilnic prin administrare orală. În aspectele exemplificative, intervalul concentrației terapeutice este de la aproximativ 200 ng/mL până la aproximativ 1000 ng/mL și următoarele scheme sunt urmate pentru cea de a doua și cea de a treia serie de doze:

*** Timp după administrarea primei doze inițiale

	Concentrația plasmatică a CSA a subiectului	Timpul la care este măsurată concentrația plasmatică a subiectului***	Cantitate din fiecare doză a celei de a doua serii
A doua serie de doze	≥ 1000 ng/mL	2 săptămâni	0 mg
	≥300 până la <1000 ng/mL	2 săptămâni	25 mg
	≥200 până la <300 ng/mL	2 săptămâni	37,5 mg
	<200 ng/mL	2 săptămâni	50 mg

	Concentrația plasmatică a CSA a subiectului	Timpul la care este măsurată concentrația plasmatică a subiectului***	Cantitate din fiecare doză a celei de a doua serii
A treia serie de doze	<750 ng/mL	6 săptămâni	Aceeași doză administrată în timpul celei de a doua serii
	≥750 până la <1000 ng/mL	6 săptămâni	25 mg, dacă doza din timpul celei de a doua serii = 25 mg sau 37,5 mg
			37,5 mg, dacă doza din timpul celei de a doua serii = 50 mg
	≥ 1000 ng/mL	6 săptămâni	25 mg dacă doza din timpul celei de a doua serii este de 37,5 mg sau de 50 mg 0 mg dacă doza din timpul celei de a doua serii este de 25 mg

În aspectele exemplificative, a doua perioadă de timp este de aproximativ 4 săptămâni și cea de a treia perioadă de timp este de cel puțin aproximativ 4 săptămâni. În aspectele exemplificative, dacă concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mare de, sau de aproximativ 1000 ng/mL, administrările de CSA încetează. În aspectele exemplificative, concentrația plasmatică a CSA este măsurată sau determinată la fiecare 4, 6, 12, 24, sau 48 săptămâni.

În realizările exemplificative, metoda de tratare a unui subiect cu insuficiență cardiacă (HF), cuprinde (a) administrarea către subiect a unei serii de doze inițiale de omeamtiv mecarbil (OM) de două ori zilnic prin administrare orală pe o perioadă inițială de timp de aproximativ 4 săptămâni, și (b) administrarea către subiect a unei serii ulterioare de doze de OM de două ori zilnic, prin administrare orală timp de o a doua perioadă de timp care urmează perioadei inițiale de timp, în care fiecare doză ulterioară este (i) de aproximativ 25 mg, când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 2 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 300 ng/mL, (ii) de aproximativ 37,5 mg, când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 2 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 200 ng/mL dar mai mică de 300 ng/mL, sau (iii) de aproximativ 50 mg, când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 2 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mică de 200 ng/mL. În aspectele exemplificative, metoda cuprinde în plus măsurarea concentrației plasmatice a subiectului la aproximativ 2 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp. În cazurile exemplificative, o a doua perioadă de timp este de aproximativ 4 săptămâni după perioada inițială de timp. În unele aspecte, metoda cuprinde în plus administrarea către subiect a seriilor ulterioare de doze de OM de două ori zilnic prin administrare orală pentru o a treia perioadă de timp care urmează după a doua perioadă de timp, în care fiecare doză ulterioară administrată în timpul celei de a treia perioade de timp este pe baza concentrației plasmatice a subiectului măsurată la aproximativ 6 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp. În aspectele exemplificative, (A) când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 6 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mică de 750 ng/mL, fiecare doză din cea de a treia perioadă de timp este aproximativ aceeași ca doza ulterioară din cea de a doua perioadă de timp; (B) când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 6 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 750 ng/mL și mai mică de 1000 ng/mL și doza ulterioară administrată în timpul celei de a doua perioade de timp este de 25 mg sau de 37,5 mg, fiecare doză din cea de a treia perioadă de timp este de aproximativ 25 mg; (C) când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 6 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 750 ng/mL și mai mică de 1000 ng/mL și doza ulterioară administrată în timpul celei de a doua perioade de timp este de aproximativ 50 mg, fiecare doză din cea de a treia perioadă de timp este de aproximativ 37,5 mg; (D) când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 6 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 1000 ng/mL și doza ulterioară administrată în timpul celei de a doua perioade de timp este de aproximativ 25 mg, fiecare doză din cea de a treia perioadă de timp este de aproximativ 0 mg; și (E) când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 6 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 1000 ng/mL și doza ulterioară administrată în timpul celei de a doua perioade de timp este de aproximativ 37,5 mg sau de aproximativ 50

mg, fiecare doză din cea de a treia perioadă de timp este de aproximativ 25 mg. În cazurile exemplificative, cea de a treia perioadă de timp este de cel puțin sau de aproximativ 4 săptămâni după o a doua perioadă de timp. În aspectele exemplificative, metoda cuprinde în plus măsurarea concentrației plasmatice a subiectului la aproximativ 6 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp.

5 **Metode înrudite**

Prezenta divulgare furnizează metode (nerevendicate) de prevenire a evenimentelor adverse serioase în timpul tratamentului cu un activator al sarcomerului cardiac (CSA) la un subiect. Metoda poate cuprinde (a) administrarea către subiect a unei doze inițiale a unui CSA pe o perioadă inițială de timp și (b) administrarea ulterioară către subiect a unei doze de CSA pe baza concentrației plasmatice a CSA a subiectului la sfârșitul perioadei inițiale de timp. Doza inițială poate fi doza minimă eficientă (MED) a CSA. CSA poate atinge starea stabilă la subiect până la sfârșitul perioadei inițiale de timp sau până în momentul când este determinată concentrația plasmatică a CSA. Doza care este ulterior administrată către subiect poate fi una din două opțiuni: doza administrată ulterior este fie aceeași ca doza inițială sau fie este mai mare decât doza inițială. Alternativ sau suplimentar, doza care este ulterior administrată subiectului poate fi una din trei opțiuni: doza administrată ulterior este (i) aceeași ca doza inițială, (ii) mai mare decât doza inițială dar mai scăzută decât o doză maximă, sau (iii) o doză maximă. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mare decât o concentrație de prag, doza administrată ulterior poate fi aceeași ca doza inițială. Concentrația de prag poate fi de aproximativ 1,0 până la aproximativ 1,5 ori mai mare decât minimul unui interval de concentrație țintă. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică decât pragul, doza administrată ulterior poate fi mai mare decât doza inițială. Concentrația de prag poate fi de aproximativ 1,0 ori până la aproximativ 1,5 ori mai mare decât minimul unui interval de concentrație țintă.

Metoda de prevenire a evenimentelor adverse serioase în timpul tratamentului cu un activator al sarcomerului cardiac (CSA) la un subiect, poate cuprinde (a) administrarea către subiect a unei doze inițiale a unui CSA pe o perioadă inițială de timp, și (b) administrarea ulterioară către subiect a unei doze de CSA pe baza concentrației plasmatice a CSA a subiectului în timpul sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mare sau egală cu minimul unui interval de concentrație țintă, doza administrată ulterior poate fi aceeași ca doza inițială. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică decât minimul intervalului de concentrație țintă, doza administrată ulterior poate fi mai mare decât doza inițială. Când concentrația plasmatică a subiectului este mai mare de, sau de aproximativ 1,5 ori minimul unui interval de concentrație țintă, doza administrată ulterior poate fi aceeași ca doza inițială. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică de 1,5 ori decât minimul intervalului de concentrație țintă dar mai mare de, sau de aproximativ minimul intervalului de concentrație țintă, doza administrată ulterior poate fi mai mare decât doza inițială dar mai mică decât o doză maximă. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică decât minimul intervalului de concentrație țintă, doza administrată ulterior poate fi doza maximă.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „previne” și cuvintele care decurg din acesta cuprind reducerea apariției sau întârzierea debutului afecțiunii medicale (de exemplu, eveniment advers serios) care este prevenită. Metoda poate întârzia debutul evenimentului advers serios cu 1 zi, 2 zile, 4 zile, 6 zile, 8 zile, 10 zile, 15 zile, 30 zile, două luni, 4 luni, 6 luni, 1 an, 2 ani, 4 ani, sau mai mult. Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „previne” și cuvintele care decurg din acesta cuprind reducerea riscului evenimentelor adverse serioase. Metoda poate reduce riscul evenimentelor adverse serioase de 2 ori, 5 ori, 10 ori, 20 ori, 50 ori, 100 ori, sau mai mult.

Prezenta divulgare furnizează metode (nerevendicate) de reducere a riscului unui eveniment advers serios în timpul tratamentului cu un activator al sarcomerului cardiac (CSA) la un subiect. Metodele pot cuprinde (a) administrarea către subiect a unei doze inițiale a unui CSA pe o perioadă inițială de timp și (b) administrarea ulterioară către subiect a unei doze de CSA pe baza concentrației plasmatice a CSA a subiectului la sfârșitul perioadei inițiale de timp. Doza inițială poate fi doza minimă eficientă (MED) de CSA. CSA poate atinge starea stabilă la subiect până la sfârșitul perioadei inițiale de timp sau până în momentul în care este determinată concentrația plasmatică a CSA. Doza care este ulterior administrată către subiect poate fi una din două opțiuni: doza administrată ulterior este fie aceeași ca doza inițială, sau fie este mai mare decât doza inițială. Alternativ sau suplimentar, doza care este ulterior administrată către subiect poate fi una din trei opțiuni: doza administrată ulterior este (i) aceeași ca doza inițială, (ii) mai mare decât doza inițială dar mai scăzută decât o doză maximă, sau (iii) o doză maximă. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mare decât o concentrație de prag, doza administrată ulterior poate fi aceeași ca doza inițială. Concentrația de prag poate fi de aproximativ 1,0 până la aproximativ 1,5 ori minimul unui interval de concentrație țintă. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică decât pragul, doza administrată ulterior poate fi mai mare decât doza inițială. Concentrația de prag poate fi de aproximativ 1,0 ori până la aproximativ 1,5 ori minimul unui interval de concentrație țintă.

Metoda de reducere a riscului unui eveniment advers serios în timpul tratamentului cu un activator al sarcomerului cardiac (CSA) la un subiect, poate cuprinde (a) administrarea către subiect a unei doze inițiale a unui CSA pe o perioadă inițială de timp, și (b) administrarea ulterioară către subiect a unei doze de CSA pe baza concentrației plasmatice a CSA a subiectului în timpul sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mare sau egală cu minimul unui interval de concentrație țintă, doza administrată ulterior poate fi aceeași ca doza inițială. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică decât minimul intervalului de concentrație țintă, doza administrată ulterior poate fi mai mare decât doza inițială. Când concentrația plasmatică a subiectului este mai mare de, sau de aproximativ 1,5 ori minimul unui interval de concentrație țintă, doza administrată ulterior poate fi aceeași ca doza inițială. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică de 1,5 ori decât minimul intervalului de concentrație țintă dar mai mare de, sau de aproximativ minimul intervalului de concentrație țintă, doza administrată ulterior poate fi mai mare decât doza inițială dar mai mică decât o doză maximă. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică decât minimul intervalului de concentrație țintă, doza administrată ulterior poate fi doza maximă.

Așa cum s-a utilizat în acest document, termenul „reducere” și cuvintele care decurg din acesta pot să nu fie 100% sau o reducere completă. Mai degrabă, există grade variabile de reducere, pe care cineva având calificare obișnuită în domeniu le recunoaște ca având un potențial beneficiu sau efect terapeutic. În această privință, riscul unui eveniment advers serios poate fi redus la orice cantitate sau nivel. Reducerea riscului prevăzută prin metodele din prezenta divulgare poate fi o reducere de cel puțin sau aproximativ 10% (de exemplu, o reducere de cel puțin sau aproximativ 20%, o reducere de cel puțin sau aproximativ 30%, o reducere de cel puțin sau aproximativ 40%, o reducere de cel puțin sau aproximativ 50%, o reducere de cel puțin sau aproximativ 60%, o reducere de cel puțin sau aproximativ 70%, o reducere de cel puțin sau aproximativ 80%, o reducere de cel puțin sau aproximativ 90%, o reducere de cel puțin sau aproximativ 95%, o reducere de cel puțin sau aproximativ 98%).

Prezenta divulgare mai furnizează o metodă (nerevendicată) de identificare a unui subiect la risc pentru un eveniment advers serios în timpul tratamentului cu un activator al sarcomerului cardiac (CSA). Metoda poate cuprinde (a) administrarea către subiect a unei doze inițiale a unui CSA pe o perioadă inițială de timp și (b) determinarea concentrației plasmatice a CSA a subiectului în timpul sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp. Doza inițială poate fi doza minimă eficientă (MED) de CSA. Perioada inițială de timp poate fi de cel puțin aproximativ 2 săptămâni. CSA poate atinge starea stabilă la subiect până la sfârșitul perioadei inițiale de timp sau până în momentul în care este determinată concentrația plasmatică a CSA. Metoda poate cuprinde determinarea concentrației plasmatice a CSA a stării stabile a subiectului. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mare decât o concentrație de prag, subiectul poate fi identificat ca subiect la risc pentru un eveniment advers serios în timpul tratamentului cu un CSA. Unor astfel de subiecți le pot fi date doze ulterioare de CSA, dar fiecare doză ulterioară este aceeași ca doza inițială. Concentrația de prag poate fi de aproximativ 1,0 până la aproximativ 1,5 ori mai mare decât minimul unui interval de concentrație țintă. Intervalul de concentrație țintă poate fi de la aproximativ 200 ng/mL până la aproximativ 1200 ng/mL sau de la aproximativ 200 ng/mL până la aproximativ 1000 ng/mL.

Cu referire la metodele din prezenta divulgare, evenimentul advers serios este infarctul miocardic sau ischemia miocardică. Evenimentul serios poate fi un infarct miocardic fără supradenivelare. Evenimentul advers serios poate fi unul sau mai multe dintre: senzație de căldură, palpitații, constricție la piept sau gât, amețelă, tahicardie, depresie a segmentului ECG ST, și markeri cardiaci pozitivi.

Sunt prevăzute în continuare metode (nerevendicate) de determinare a unui regim de tratament pentru un subiect. Metoda poate cuprinde (a) administrarea către subiect a dozei minime eficiente (MED) de CSA pe o perioadă inițială de timp, în care CSA a atins o stare stabilă la subiect în timpul sau până la sfârșitul perioadei inițiale de timp, și (b) determinarea concentrației plasmatice a CSA a subiectului la sfârșitul perioadei inițiale de timp. Regimul de tratament de după perioada inițială de timp poate cuprinde o doză de CSA care este fie aceeași ca doza inițială, sau fie este mai mare decât doza inițială. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mare decât o concentrație de prag, care în cazurile exemplificative este de aproximativ 1,0 până la aproximativ 1,5 ori mai mare decât minimul unui interval de concentrație țintă, regimul de tratament de după perioada inițială de timp poate cuprinde o doză de CSA care este aceeași ca doza inițială. Când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mică decât pragul, care în cazurile exemplificative este de aproximativ 1,0 până la aproximativ 1,5 ori minimul unui interval de concentrație țintă, regimul de tratament de după perioada inițială de timp poate cuprinde o doză de CSA care este mai mare decât doza inițială. Alternativ sau suplimentar, regimul de tratament de după perioada inițială de timp poate cuprinde o doză care este una din trei opțiuni: doza administrată ulterior este (i) aceeași ca doza inițială, (ii) mai mare decât doza inițială dar mai scăzută decât o doză maximă, sau (iii) o doză maximă. Regimul de tratament de după perioada inițială de timp poate cuprinde o doză de CSA care este (i) în mod esențial aceeași ca doza inițială, când concentrația plasmatică a CSA este mai mare de, sau

de aproximativ 1,5 ori minimul concentrației țintă, (ii) mai mare decât doza inițială dar mai scăzută decât o doză maximă, când concentrația plasmatică a CSA a subiectului este mai mare de, sau de aproximativ minimul intervalului de concentrație țintă dar sub aproximativ 1,5 ori minimul intervalului de concentrație țintă, sau (iii) o doză maximă, când concentrația plasmatică a CSA este sub minimul intervalului de concentrație țintă.

Astfel de metode de determinare a unui regim de tratament permit optimizarea eficacității tratamentului cu un CSA.

Următoarele exemple sunt date numai pentru a ilustra prezenta divulgare și nu pentru a limita în nici un fel domeniul său.

EXEMPLE

EXEMPLUL 1

Acest exemplu descrie un studiu randomizat, controlat cu placebo, dublu-mascat, cu grupuri paralele, multicentru, privind rezultatele CV pentru OM oral la subiecții cu HFrEF, incluzând subiecții cu spitalizare HF în curs sau cu antecedente.

Aproximativ 8000 de subiecți eligibili sunt randomizați într-un raport 1:1 pentru a primi fie OM sau fie placebo. Randomizarea este stratificată funcție de stabilirea randomizării (în prezent spitalizați pentru HF sau recent și nu în prezent spitalizați pentru HF) și regiunii (5 straturi: US și Canada; America Latină; Europa de Vest, Africa de Sud, și Australasia; Europa de Est incluzând Rusia; Asia). Aproximativ 25% sau mai mult din totalul de înscrieri planificate trebuie să includă subiecți care sunt spitalizați la randomizare. Înscrierea subiecților cu fibrilație atrială trebuie să fie limitată la 20% din fiecare setare de înscriere.

OM este prezentat ca tablete. Tabletele sunt ambalate în blistere în număr de 14.

OM este administrat oral BID dimineața și seara subiecților și este luat sub condiții de nealimentare sau alimentare. OM este înghițit întreg (nemestecat, zdrobit, sau împărțit) și luat cu apă. Administrarea din fiecare dimineață și seară este luată la aproximativ același moment al zilei. Dacă OM nu este luat sau nu a fost luat în aproximativ 12 ± 3 ore față de cea mai recentă doză anterioară, doza ar trebui să fie omisă și următoarea doză ar trebui să fie luată la ora obișnuită.

Subiecții randomizați la OM inițiază administrarea la 25 mg BID. La vizita de studiu din săptămâna 2, o predoză de mostră de sânge este colectată pentru toți subiecții. Rezultatele sunt mascate pentru investigatori. Pentru subiecții randomizați la OM, predoza PK colectată în săptămâna 2 ghidează ajustarea dozei. O nouă furnizare de OM este prevăzută la un subiect când PK este evaluată în scopul ajustării dozei indiferent de grupul de tratament randomizat și rezultatul evaluării PK pentru a menține mascarea.

Subiecții randomizați la placebo primesc placebo pe parcursul studiului și sunt supuși tuturor procedurilor de protocol pentru a menține mascarea alocării grupului de tratament și doza OM. Subiecții continuă să ia OM până în dimineața vizitei de sfârșit de studiu (EOS).

A fost observată o relație directă între concentrațiile plasmatice de OM și creșterea timpului de ejeție sistolică, volumul accidentului vascular cerebral, și funcției ventriculare stângi (Cleland și colab., 2011; Teerlink și colab., 2011). Expunerea excesivă la OM poate conduce la semne și simptome de ischemie miocardică sau infarct (adică, creșterea ritmului cardiac, amețeală, dispnee, hipotensiune, disconfort sau durere în piept, depresie/creștere a segmentului ST pe ECG, și/sau creșteri ale troponinei I sau T). Nu există în prezent nici un antidot la OM. În cazul unei supradoze, furnizorii de servicii medicale ar trebui să fie în special vigilenți la semnele și simptomele ischemiei miocardice. Terapiile medicale standard ar trebui să fie utilizate pentru a trata semnele sau simptomele adverse care nu se rezolvă prompt prin întreruperea OM.

Toți subiecții trebuie să aibă predoza PK evaluată la săptămână 2 pentru a ghida ajustarea dozei pentru subiecții randomizați la OM. În săptămâna 6, o altă predoză PK este evaluată pentru a reflecta rezultatele PK ale ajustării anterioare. Farmacocineticele sunt evaluate în săptămâna 24 și săptămâna 48, și la fiecare 48 de săptămâni pe parcursul studiului. Tabelul 1 furnizează un rezumat al regulilor de ajustare a dozei.

TABELUL 1

Vizita de studiu	Concentrația plasmatică în săptămâna 2 (ng/mL)	Doza curentă BID	Doză nouă BID
Săptămână 4	< 200	25 mg	50 mg
	≥ 200 - < 300		37,5 mg
	≥ 300 - < 1000		Nici o modificare
	≥ 1000		placebo

Vizita de studiu	Concentrația plasmatică în săptămâna 2 (ng/mL)	Doza curentă BID	Doză nouă BID
Vizită de studiu	Cocentrația plasmatică în săptămâna 6 (ng/mL)	Doză curentă BID	Doză nouă BID
Săptămână 8	<750	Orice	Nici o modificare
	≥ 750 - < 1000	25 mg	Nici o modificare
		37,5 mg	25 mg
		50 mg	37,5 mg
	≥ 1000	25 mg	Placebo
		37,5 mg	25 mg
		50 mg	
Vizită de studiu	Concentrația plasmatică în săptămâna 6 (ng/mL)	Doză curentă	Doză nouă
Săptămână 24	≥ 1000	Orice	IP retras
Săptămână 48			
Q 48 săptămâni			
Neprogramate			
BID = de două ori pe zi; IP = produs investigațional; Q 48 = la fiecare 48			

O nouă furnizare a produsului investigațional este prevăzută la toți subiecții în vizitele de studiu din săptămâna 4 și săptămâna 8, indiferent de grupul de tratament randomizat și rezultatul evaluării PK, pentru a menține mascarea. Dacă valoarea PK din săptămână nu este disponibilă în timp pentru ajustarea dozei, subiecții randomizați la OM trebuie să continue cu atribuirea dozei de 25 mg BID în așteptarea evaluării PK din săptămâna 6. Dacă valoarea PK din săptămâna 6 nu este disponibilă în timp pentru ajustarea dozei, subiecților randomizați la OM le este atribuit un regim de dozare mai scăzut (25 mg BID).

În săptămâna 12, săptămâna 48, și la fiecare 48 săptămâni, PK este evaluată și nu este parte din abordarea de ajustare a dozei pe bază de PK. Subiecților cu concentrația plasmatică ≥ 1000 ng/mL la evaluările de după vizita din săptămâna 8, li se cere să oprească administrarea de OM, indiferent de semne sau simptome. Este programată o vizită suplimentară și atribuirea tratamentului subiectului este nemascată.

Subiecții randomizați la placebo primesc placebo pe parcursul studiului, dar suferă proceduri PK și de reprovizionare identice.

Dacă OM nu poate fi luat sau nu a fost luat în aproximativ 12 ± 3 ore față de cea mai recentă doză anterioară, doza ar trebui să fie omisă și următoarea doză ar trebui să fie luată la ora obișnuită.

Dacă un subiect experimentează semne clinice sau simptome consistente cu ischemia miocardică acută sau infarctul, subiectul ar trebui să primească imediat asistență medicală în conformitate cu SoC uzual al instituției, și administrarea de OM ar trebui să fie întreruptă. Markerii ischemici cardiaci seriali și ECG-urile ar trebui să fie analizate local. Rezultatele din evaluările locale de laborator ale troponinei (I sau T), CK-MB, și BNP sau NT-proBNP ar trebui să fie înregistrate în CRF. O mostră PK centrală de laborator, troponina I, CK-MB, și NT-proBNP ar trebui să fie colectate de la toți subiecții care experimentează astfel de evenimente cât mai aproape posibil de eveniment, și ultimul moment de timp al administrării de OM înregistrat. Rezultatele evaluării PK, când sunt prezente, rămân în mod obișnuit mascate pentru sponsor și investigatori.

Reînceperea OM după un eveniment ischemic cardiac poate fi luată în considerare după managementul adecvat al cazului, și evaluarea posibilei cauze a evenimentului și potențiala relație a evenimentului cu OM. Decizia de a reinițializa subiectul după un eveniment ischemic cardiac, ar trebui să fie discutată și agreată. Subiecții care experimentează evenimente ischemice cardiace acute suspectate ca fiind legate de OM nu ar trebui să fie reprovocați. La reluare, subiecții inițiază OM 25 mg BID sau placebo BID, în conformitate cu alocarea grupului inițial. O nouă evaluare a predozei PK va fi efectuată după 2 săptămâni de la reluarea OM, și ajustarea dozei va avea loc la următoarea vizită de dispensare a OM. Ajustarea urmează aceleași proceduri ca pentru vizita de studiu din săptămâna 4, limitând doza maximă la cea asignată înainte de eveniment.

Obiectivul final primar al studiului este compusul timpului cu decesul CV sau primul eveniment HF, oricare are loc primul. Un eveniment HF este definit ca o vizită urgentă, neprogramată la

clnica/cabinet/ED, sau internare în spital, cu un diagnostic primar de HF, unde pacientul prezintă simptome noi sau agravante de HF la prezentare, are dovezi obiective de HF nouă sau agravată, și primește începerea sau intensificarea tratamentului specific pentru HF (Hicks și colab., 2015). Modificările la terapia diuretică orală nu se califică ca începere sau intensificare a tratamentului.

Obiectivele finale secundare ale studiului includ (i) timpul până la decesul CV, (ii) modificări ale scorului total al simptomelor din Chestionarul Cardiomiopatiei din Kansas City (KCCQ TSS) față de linia de bază în săptămâna 24, (iii) timpul până la prima spitalizare datorată insuficienței cardiace, și (iv) timpul până la decesul din toate cauzele.

Obiectivele finale suplimentare includ obiective finale de siguranță și obiective finale exploratorii.

EXEMPLUL 2

Acest exemplu demonstrează criteriile de includere și de excludere ale studiului descris în Exemplul 1.

Criteriile de includere sunt după cum urmează:

1. Subiectul și-a dat consimțământul informat.

2. Bărbați sau femei, cu vârste ≥ 18 până la ≤ 85 ani în momentul semnării consimțământului informat.

3. Istoric de HF cronică (definită ca necesitând tratament pentru HF pentru un minim de 30 zile înainte de randomizare).

4. LVEF $\leq 35\%$, pe cel mai recent dosar medical al subiectului, nu în cadrul decompensării acute.

5. NYHA de clasă II până la IV la cea mai recentă evaluare de investigare.

6. Gestionat cu terapii HF SoC consistente cu ghidurile regionale de practică clinică în conformitate cu raționamentul investigatorului subiectului, terapiile SoC orale ale stării clinice pentru HF cronică (adică, beta blocați, inhibitori ai sistemului renin-angiotensină-aldosteronă) ar trebui să fie prezente, dacă nu sunt contraindicate. Subiecții înscriși fie în timpul spitalizării HF sau fie la începutul perioadei după externarea pentru spitalizarea HF, pot reiniția sau titra terapiile HF cronice SoC orale în același timp cu randomizarea, cu scopul de a obține terapie optimizată pe studiu.

7. Spitalizarea curentă cu motivul primar de HF sau înainte de spitalizarea HF, sau internarea HF urgentă la departmentul de urgențe (ED) cu 1 an înainte de investigare.

8. Nivelul peptidei natriuretice de tip B (BNP) ≥ 125 pg/mL sau un nivel NT-proBNP ≥ 400 pg/mL la cea mai recentă evaluare de investigare (subiecții care primesc un inhibitor de neprilisină al receptorului de angiotensină [ARNi] trebuie să utilizeze evaluarea NT-proBNP; pentru subiecți cu fibrilație atrială, nivelurile de prag sunt: BNP ≥ 375 pg/mL sau NT-proBNP ≥ 1200 pg/mL).

Criteriile de excludere sunt după cum urmează:

9. Primește în prezent tratament într-un alt dispozitiv de investigație sau studiu de medicament, sau < 30 zile de la terminarea tratamentului cu un alt dispozitiv investigațional sau studiu (studii) de medicament. Alte proceduri investigaționale în timp ce participă la acest studiu sunt excluse.

10. Malignitate în decurs de 5 ani înainte de randomizare cu următoarele excepții: carcinom localizat al pielii cu celule bazale sau scuamoase, neoplazie intraepitelială cervicală, carcinom la prostată în stadiul I, carcinom ductal la sân în situ.

11. Subiectul are sensibilitate cunoscută la oricare din produsele sau componentele care urmează să fie administrate în timpul dozării.

12. Este posibil ca subiectul să nu fie disponibil pentru a finaliza toate vizitele sau procedurile de studiu cerute de protocol, și/sau să fie conform cu toate procedurile de studiu necesare după cunoștințele subiectului și ale investigatorului.

13. Inabilitatea de a înghiți tableta medicamentului de studiu (adeică, tulburări de înghițire, tuburi de hrănire).

14. Primirea de suport hemodinamic mecanic (adică, contrapulsatie a pompei cu balon intra-aortic), sau ventilație mecanică (incluzând ventilația mecanică non-invazivă, adică, dispozitive de presiune a căii aeriene pozitive pe două niveluri [BiPAP] sau de presiune a căii aeriene pozitive continue [CPAP]) ≤ 7 zile înainte de randomizare.

15. Primirea de inotropi IV (de ex., dobutamină, milrinonă, levosimendan) sau de vasopresori IV (de ex., epinefrină, norepinefrină, dopamină, sau vasopresin) ≤ 3 zile înainte de randomizare.

16. Primirea de diuretice IV sau de vasodilatatoare IV, sau terapie cu oxigen suplimentar ≤ 12 ore înainte de randomizare.

17. Sindrom coronarian acut (infarct miocardic cu creșterea ST, infarct miocardic fără creșterea ST, angină instabilă), accident vascular cerebral, sau atac ischemic tranzitoriu, chirurgie cardiacă majoră, intervenție coronariană percutanată, sau valvuloplastie cu 3 luni înainte de randomizare.

18. Defibrilator cardioverter implantabil sau începerea terapiei de resincronizare cardiacă (CRT) (cu/fără defibrilator cardioverter implantabil) cu 30 zile înainte de randomizare.

19. Boală cardiacă valvulară necorectată severă, sau cardiomiopatie obstructivă hipertrofică, miocardită activă, pericardită constrictivă, sau boală cardiacă congenitală semnificativă clinic.

20. Aritmie ventriculară severă netratată (de ex., tahicardie ventriculară sau fibrilație ventriculară).

21. Terapie antiaritmică cronică, cu excepția amiodaronei. Notă: în scopurile acestui criteriu de
5 excludere, digoxin, blocant al canalului de calciu, și terapia cu beta-blocanți nu sunt considerate ca fiind terapii antiaritmice cronice.

22. Bradicardie simptomatică sau al doilea sau al treilea grad de blocare al inimii fără un stimulator cardiac.

23. Perfuzii intravenoase ambulatorii programate de rutină pentru HF (de ex., inotropi,
10 vasodilatatoare [de ex., nesiritide], diuretice) sau ultrafiltrare programată de rutină.

24. Presiune sanguină sistolică > 140 mmHg sau < 85 mmHg, sau presiune sanguină diastolică > 90 mmHg, sau ritm cardiac > 110 bătăi pe minut, sau < 50 bătăi pe minut la investigare.

25. Rată de filtrare glomerulară estimată (eGFR) < 20 mL/min/1,73m² sau primirea de dializă la
investigare.

26. Depreciere hepatică definită printr-o bilirubină totală (TBL) ≥ 2 ori limita superioară a
15 normalului (ULN), sau alanină aminotransferază (ALT) sau aspartat aminotransferază (AST) $\geq$ de 3 ori ULN la investigare.

27. A primit anterior OM.

28. Boală non-CV concomitentă, severă, care este de așteptat să reducă speranța de viață la < 2
20 ani.

29. Destinatar al oricărui transplant de organ major (de ex., plămân, ficat, inimă, măduvă osoasă,
renal).

30. Subiect feminin cu potențial fertil care nu este dispus să-și informeze partenerul asupra
participării ei la acest studiu clinic și să utilizeze 2 metode acceptabile de control eficient al nașterii sau să
25 practice abținerea sexuală adevărată (fiabilitatea abținerei sexuale trebuie să fie evaluată de investigator și să fie stilul de viață preferat și uzual al subiectului) în timpul tratamentului cu IP (OM sau placebo) și timp de 5 zile suplimentare după ultima doză de IP. Dacă subiectul feminin sau unicul ei partener masculin au avut o metodă contraceptivă chirurgicală (ligatura/ocluzia bilaterală a trompelor sau vasectomie cu evaluarea medicală a succesului chirurgical), metodele de contracepție suplimentare nu sunt necesare.
30 Subiect masculin cu un partener feminin cu potențial fertil, care nu dorește să-și informeze partenerul asupra participării sale la acest studiu clinic.

a) O femeie este considerată cu potențial fertil în afară de cazul când ea a avut o histerectomie, ooforectomie bilaterală, sau salpingectomie bilaterală sau ea este postmenopauzală. Menopauza este definită ca ≥ 12 luni de amenoree spontană și continuă la o femeie cu vârsta ≥ 55 ani; sau nici o menstruație spontană timp de cel puțin 2 ani la o femeie cu vârsta < 55 ani; sau cu vârsta < 55 ani și menstruații spontane în ultimul an, dar în prezent amenoreice (de ex., spontană sau secundară histerectomiei) și cu niveluri hormonale foliculostimulante (FSH) > 40 IU/L, sau niveluri de estradiol postmenopauzale (< 5 ng/dL), sau în conformitate cu definiția „intervalului postmenopauzal” pentru laboratorul implicat.

b) Două metode acceptabile de control eficient al nașterii includ următoarele 2 opțiuni:

40 • utilizarea unor metode de control al nașterii combinate hormonal și de barieră (dispozitiv intrauterin și metodă de barieră cu spermicide, dispozitiv intrauterin și metodă hormonală de control al nașterii, metodă hormonală de control al nașterii și metodă cu barieră cu spermicide),

45 • 2 metode de barieră (fiecare partener trebuie să utilizeze 1 metodă de barieră cu excepția prezervativului feminin) cu cel puțin 1 metodă de barieră incluzând spermicide (un prezervativ masculin și feminin pot să nu fie utilizate împreună din cauza riscului de rupere).

c) Metodele hormonale de control al nașterii includ orale, intravaginale, transdermale, injectabile, sau implantabile. Metodele de barieră de control al nașterii includ diafragma cu spermicide, capacul cervical cu spermicide, prezervativul masculin sau feminin cu spermicide, și buretele contraceptiv cu spermicide. Dacă spermicidele nu sunt disponibile comercial în țara/regiunea locală, este acceptabilă o metodă de
50 barieră fără spermicide.

• Notă: Dacă în timpul tratamentului sunt date medicații suplimentare care pot altera cerințele contraceptive (aceste medicații suplimentare pot necesita o creștere a numărului de metode contraceptive și/sau a duratei de timp în care contracepția trebuie să fie utilizată după ultima doză terapeutică cerută de protocol), investigatorul urmează să discute aceste modificări cu subiectul studiului.

55 31. Subiectul feminin este însărcinat sau alăptează sau intenționează să rămână însărcinată sau să alăpteze în timpul tratamentului cu IP (OM sau placebo) sau în termen de 5 zile după sfârșitul tratamentului cu IP.

32. Planificat să fie externat din spital într-o unitate de îngrijire pe termen lung (de ex., o unitate de îngrijire medicală calificată) sau azil.

33. Istoric sau dovezi ale oricărei alte tulburări clinice semnificative (incluzând aritmie cardiacă), afecțiuni sau boli (cu excepția celor prezentate mai sus) care, în opinia investigatorului sau a unui medic, dacă ar fi consultat, ar prezenta un risc pentru siguranța subiectului sau interferează cu evaluarea, procedurile, sau finalizarea studiului.

5 **EXEMPLUL 3 (numai pentru referință)**

Acest exemplu demonstrează un studiu de fază 2, farmacocinetic, randomizat, controlat cu placebo, denumit studiu oral cronic de activare a miozinei pentru a crește contractilitatea în insuficiența cardiacă (COSMIC-HF), care a fost publicat în Teerlink și colab., The Lancet 388: 2895-2903 (2016).

Contractilitatea alterată este o caracteristică a insuficienței cardiace cu fracțiune de ejeție redusă. În acest studiu clinic, au fost evaluate farmacocineticele și efectele asupra funcției cardiace și structurii activatorului miozinei cardiace, omecamtiv mecarbil.

Acest studiu de fază 2, farmacocinetic, randomizat, controlat cu placebo, a fost conceput pentru a investiga dacă titrarea dozei orale de omecamtiv mecarbil ghidată de farmacocinetice, dată timp de 20 săptămâni ar da concentrații plasmatiche bine tolerate de asociere cu îmbunătățirea funcției sistolice ventriculare și remodelarea ventriculară favorabilă.

15 **METODE:**

În acest studiu randomizat, dublu-mascat, făcut în 87 de locuri din 13 țări, au fost recrutați pacienții cu insuficiență cardiacă cronică stabilă, simptomatică și fracțiune de ejeție ventriculară stângă de 40% sau mai scăzută. Pacienții au fost repartizați aleator în mod egal, printr-un sistem de răspuns web interactiv, pentru a primi 25 mg de omecamtiv mecarbil oral de două ori zilnic (grup cu doză fixată), de 25 mg de două ori zilnic titrate la 50 mg de două ori zilnic ghidate de farmacocinetici (grup cu titrare farmacocinetică), sau placebo timp de 20 săptămâni. Au fost evaluate concentrația plasmatică maximă de omecamtiv mecarbil (obiectiv final primar) și modificările în funcția cardiacă și diametrele ventriculare. Acest studiu este înregistrat cu ClinicalTrials.gov, numărul NCT01786512.

25 **Conceptul studiului**

COSMIC-HF a fost un studiu internațional, multicentru, randomizat, cu grupuri paralele, controlat cu placebo, dublu-mascat, făcut în 87 de locuri din 13 țări. Toți pacienții și-au exprimat consimțământul informat scris.

30 **Pacienți**

Pacienții eligibili au avut vârste de 18-85 ani și au avut insuficiență cardiacă cronică (Asociația Cardiologică din New York de clasă II sau III) tratată cu terapie farmacologică stabilă, optimă, timp de cel puțin 4 săptămâni, concentrații plasmatiche ale peptidei natriuretice de tip pro B N-terminale (NT-proBNP) de cel puțin 200 pg/mL ($\geq 1,200$ pg/mL dacă pacientul a prezentat fibrilație atrială, deși proporția pacienților cu fibrilație atrială a fost limitată la aproximativ 20% din populația de studiu), fracțiune de ejeție ventriculară stângă de 40% sau mai scăzută, și o ecocardiogramă cu o calitate acceptabilă a imaginii (determinată centralizat de către laboratorul central de ecocardiografie, Brigham și Spitalul pentru femei, Boston, MA, SUA). Pacienții au fost excluși dacă au fost diagnosticați cu infarct miocardic acut, angină instabilă, sau angină persistentă la repaus cu 30 de zile înainte de randomizare sau ei au primit terapie antiaritmică cronică (cu excepția amiodaronei) sau au avut o boală renală cronică severă (rata estimată de filtrare glomerulară <30 mL/min pe 1.73 m² la investigare).

40 **Randomizare și mascare**

Randomizarea a fost pe baza unui program generat pe calculator pregătit înainte de începerea studiului și stratificat prin prezența sau absența fibrilației atriale sau fluctuațiilor. Pacienții au fost atribuiți într-un raport 1:1:1, cu următoarea alocare fiind obținută printr-un sistem de răspuns web interactiv, pentru a primi 25 mg omecamtiv mecarbil oral de două ori zilnic (grup cu doză fixată), 25 mg omecamtiv mecarbil oral de două ori zilnic titrate până la 50 mg de două ori zilnic (grup cu titrare farmacocinetică), sau placebo oral. Toate pilulele și ambalajele au fost identice. Ambalajele au inclus numerele cutiilor care au fost reconciliate cu sistemul de distribuție pentru a asigura că pacienții au primit doza corectă.

50 **Proceduri**

Înainte de randomizare, pacienții au intrat într-o perioadă de investigare de până la 30 zile pentru evaluarea cu electrocardiograf și ecocardiograf cu 12 derivații și testarea de laborator a chimiei, hematologiei, concentrației de NT-proBNP, și concentrației de cistatină C. Cei eligibili la sfârșitul investigației au fost randomizați.

Toți pacienții au primit tratament de studiu sau placebo timp de 20 săptămâni și au fost urmăriți până în săptămâna 24 după randomizare. Pacienții din grupul cu titrare farmacocinetică au primit 25 mg de omecamtiv mecarbil de două ori zilnic timp de 2 săptămâni pentru a atinge o stare stabilă. Dacă concentrația plasmatică minimă de omecamtiv mecarbil înainte de doza de dimineață (concentrație predoză) la 2 săptămâni a fost mai mică de 200 ng/mL, doza a fost titrată la 50 mg de două ori zilnic în săptămâna 8. Dacă concentrația înainte de administrare a fost de 200 ng/mL sau mai ridicată, pacienții au continuat să ia

25 mg de două ori zilnic până la finalul studiului. Pentru a accesa farmacocineticele în această populație mai riguros decât este permis doar prin luarea unei mostre, luarea unei mostre farmacocinetice intensive a fost făcută la sfârșitul săptămânilor 2 și 12, pe o perioadă de 8 ore în fiecare zi.

Pacienții au participat la clinicile de studiu în săptămânile 2 și 8, după care vizitele de studiu au fost la fiecare 4 săptămâni până în săptămâna 24. Ecocardiogramele transtoracice au fost făcute la linia de bază, în săptămâna 12, și în săptămâna 20 și analizate centralizat. Probele de sânge au fost obținute la vizitele specificate pentru analiză în laboratorul central. Concentrațiile plasmatice de troponină I cardiacă au fost măsurate la linia de bază și în săptămânile 2, 8, 12, 16, 20, și 24 cu testul Siemens ADVIA Centaur Ultra Troponin I (Siemens, Tarrytown, NY, SUA).^{9,10} Posibila ischaemie sau infarct cardiac au fost adjuocate de către comitetul evenimentelor clinice al studiului dacă investigatorii au raportat evenimente sugestive de ischemie miocardică sau dacă o concentrație de troponină I a pacientului a fost mai mare decât limita superioară de referință a percentilei 99 de 0,04 ng/mL când concentrația anterioară a fost nedetectabilă sau dacă valoarea a crescut cu mai mult de 0,03 ng/mL comparativ cu valoarea detectată anterior.

Rezultate

Obiectivul final primar a fost concentrația maximă de omecamtiv mecarbil la vizitele din săptămânile 2 și 12 și concentrația predoză la vizitele din săptămânile 2, 8, 12, 16, și 20. Obiectivele finale secundare au fost modificări față de linia de bază în timpul de ejecție sistolică, volumul accidentului vascular cerebral, diametrele final-sistolice și final-diastolice ventriculare stângi, ritmul cardiac, și concentrația plasmatică de NT-proBNP în săptămână 20. Obiectivele finale ecocardiografice exploratorii prespecificate suplimentare au inclus scurtarea fracțională ventriculară stângă, volumele final-sistolic și final-diastolic, și fracțiunea de ejecție. Comitetul evenimentelor clinice a decis dacă internările în spital și decesele și toate episoadele de ischemie miocardică sau infarct raportate de investigatori sau pe baza unei creșteri a concentrației plasmatice de troponină I cardiacă au îndeplinit criteriile pentru obiectivele finale ale studiului.

Analiza statistică

S-a presupus că deviațiile standard (SD-uri) pentru concentrațiile plasmatice maxime și minime de omecamtiv mecarbil sunt în intervalul de 40-140 ng/mL.^{6-8,11-13} Pe această bază, s-a calculat că 142 de pacienți din grupul cu titrare farmacocinetică ar furniza 95% CI pe două fețe cu jumătate lățime de 6·6-23·0 ng/mL, presupunând că 5% din pacienți nu ar avea concentrații evaluabile de omecamtiv mecarbil, care să fie considerate suficiente pentru estimări precise ale populației cu aceste concentrații. Lucrările anterioare într-o populație similară de pacienți au arătat că concentrațiile plasmatice de omecamtiv mecarbil scăzute până la 100-200 ng/mL au avut unele efecte asupra funcției cardiace, dar că efectul asupra volumului accidentului vascular cerebral a părut să atingă un platou cu concentrații mai mari de 400 ng/mL, și că concentrațiile plasmatice mai mari de 1200 ng/mL nu au fost tolerate clinic.⁷ Astfel, s-a încercat să se obțină o concentrație maximă mai mare de 200 ng/mL și să se evite expunerile la concentrații mai mari de 1000 ng/mL. Suplimentar, cu 150 pacienți în fiecare grup și semnificația stabilită la $\alpha=0.05$ (două fețe), s-a estimat că puterea statistică pentru detectarea unui efect al tratamentului asupra obiectivelor finale ecocardiografice ale timpului de ejecție sistolică, volumului accidentului vascular cerebral, și diametrului final-sistolic ventricular stâng, ar fi mai mare de 90%. Diferențele între grupuri pentru modificările în variabilele cardiografice eco, ritmul cardiac, și concentrațiile de NT-proBNP față de linia de bază, au fost estimate cu un model de măsurare repetată adaptat separat pentru fiecare variabilă și care a inclus factori de stratificare ai prezenței sau absenței fibrilației atriale sau fluctuațiilor la randomizare, valoarea liniei de bază, grupul de tratament, vizită, și interacțiunea grupului de tratament după vizită. A fost utilizată o matrice de covarianță nestructurată pentru a explica corelația între vizitele pacienților. Dacă nu se indică altfel, sunt prezentate diferențele medii ale celor mai mici pătrate cu 95% CIs din media față de placebo. Deoarece studiul a generat ipoteze, toate valorile p sunt nominale fără ajustarea multiplicității. Acest studiu este înregistrat cu [ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov), numărul NCT01786512.

DESCOPERIRI:

Din 17 martie 2014, până în 5 martie 2015, au fost înscrși 150 pacienți din grupul cu doză fixată de omecamtiv mecarbil și 149 din grupurile cu titrare farmacocinetică și placebo. Concentrația maximă medie de omecamtiv mecarbil la 12 săptămâni a fost 200 (SD 71) ng/mL în grupul cu doză fixată și 318 (129) ng/mL în grupul cu titrare farmacocinetică. Pentru grupul cu titrare farmacocinetică versus grupul cu placebo la 20 săptămâni, diferențele medii ale celor mai mici pătrate au fost după cum urmează: timp de ejecție sistolică 25 ms (95% CI 18-32, $p<0.0001$), volum al accidentului vascular cerebral 3·6 mL (0·5-6·7, $p=0.0217$), diametru final-sistolic ventricular stâng -1·8 mm (-2·9 până la -0·6, $p=0.0027$), diametru final-diastolic ventricular stâng -1·3 mm, (-2·3 până la 0·3, $p=0.0128$), ritm cardiac -3·0 bătăi pe min (-5·1 până la -0·8, $p=0.0070$), și concentrația plasmatică a peptidei natriuretice de tip pro B N-terminale -970 pg/mL (-1672 până la -268, $p=0.0069$). Frecvența evenimentelor clinice adverse nu a diferit între grupuri.

Din 758 pacienți investigați din 17 martie 2014, până în 5 martie 2015, 448 au fost înscrși, dintre care 149 au fost repartizați aleator la grupul cu placebo, 150 la grupul cu doză fixată, și 149 la grupul cu titrare farmacocinetică (Fig. 2). Grupurile au fost echilibrate pentru majoritatea caracteristicilor la linia de bază, și majoritatea pacienților au primit terapia farmacologică recomandată pentru insuficiență cardiacă cronică (Tabelul 2). 285 (64%) au avut defibrilatoare cardioverter implantabile, stimulatori de resincronizare cardiacă, sau ambele.

TABELUL 2

Caracteristici la linia de bază						
	Grupul cu placebo (n=149)		Grupul cu doză fixată de omecamtiv mecarbil (n=150)		Grupul cu titrare de omecamtiv mecarbil (n=149)	
Vârstă (ani)	64	(10)	63	(10)	63	(12)
Sex	119	(80%)	127	(85%)	125	(84%)
Bărbați	30		23		24	
Femei		(20%)		(15%)		(16%)
Origine etnică albă (%)	136	(91%)	142	(95%)	140	(94%)
BMI (kg/m2)	29.7 (5.7)		28.5 (5.6)		29.5 (6.1)	
Presiune sanguină sistolică (mm Hg)	119 (14)		121 (16)		119 (16)	
Ritm cardiac (bătăi pe min)	69 (10)		67 (11)		70 (12)	
Caracteristici ale insuficienței cardiace						
Boală cardiacă ischemică	89 (60%)		97 (65%)		101 (68%)	
Timp de la diagnosticul de insuficiență cardiacă (ani)	8.0 (7.1)		7.7 (7.9)		7.7 (6.5)	
Internat anterior în spital pentru insuficiență cardiacă	38 (26%)		51 (34%)		38 (26%)	
12 luni						
Clasă NYHA						
II	105 (70%)		102 (68%)		107 (72%)	
III	44 (30%)		48 (32%)		42 (28%)	
Comorbidități						
Angină	32 (21%)		41 (27%)		50 (34%)	
Istoric						
Infarct miocardic	82 (55%)		83 (55%)		82 (55%)	
Angină instabilă	20 (13%)		28 (19%)		27 (18%)	

Caracteristici la linia de bază							
	Grupul cu placebo (n=149)		Grupul cu doză fixată de omecamtiv mecarbil (n=150)		Grupul cu titrare de omecamtiv mecarbil farmacocinetică de omecamtiv mecarbil (n=149)		
Angiogramă coronariană cu stenoză relevantă clinic		70 (47%)		73 (49%)	78 (52%)		
Intervenție Percutană		62 (42%)		61 (41%)	63 (42%)		
CABG*		28 (19%)		47 (31%)	40 (27%)		
Fibrilație atrială persistentă sau fluctuație		33 (22%)		28 (19%)	24 (16%)		
Diabet zaharat		61 (41%)		70 (47%)	55 (37%)		
Hipertensiune		101 (68%)		94 (63%)	109 (73%)		
Dislipidemie		111 (74%)		95 (63%)	99 (66%)		
Atac ischemic tranzitoriu		9 (6%)		10 (7%)	5 (3%)		
Accident vascular cerebral		14 (9%)		15 (10%)	14 (9%)		
Boală pulmonară obstructivă cronică		23 (15%)		21 (14%)	15 (10%)		
Variabile de laborator†							
Cardiac median (IQR)		0·025		0·022	0·022 (0·016-0·042)		
Troponină I (ng/mL)		(0·016-0·041)		(0·016-0·039)			
NT-proBNP mediană (IQR) (pg/mL)		1719 (699-3242%)		1538 (634-3427%)	1719 (881-3060%)		
Rată estimată de filtrare glomerulară (mL/min pe 1·73 m ²)		65 (19)		63 (19)	65 (19)		
		Grup cu placebo (n=149)		Grup cu doză fixată de omecamtiv mecarbil (n=150)	Grup cu titrare farmacocinetică de omecamtiv mecarbil (n=149)		
Terapii ale insuficienței cardiace†							
Inhibitor ACE, ARB-uri, sau ambele		140 (94%)		142 (95%)	137 (92%)		
Inhibitori ACE		106 (71%)		104 (69%)	97 (65%)		

Caracteristici la linia de bază				
	Grupul cu placebo (n=149)		Grupul cu doză fixată de omecamtiv mecarbil (n=150)	Grupul cu titrare de omecamtiv mecarbil farmacocinetică (n=149)
ARB-uri		36 (24%)	42 (28%)	40 (27%)
β blocați		146 (98%)	146 (97%)	144 (97%)
Antagoniști ai receptorului mineralocorticoid		88 (59%)	87 (58%)	94 (63%)
Diuretice altele decât antagoniștii receptorului mineralocorticoid	125 (84%)	128 (85%)	134 (90%)	
Glicozide digitale	31 (21%)	24 (16%)	32 (22%)	
Doar ICD	52 (35%)	58 (39%)	60 (40%)	
Terapie cardiacă randomizată fără ICD	6 (4%)	2 (1%)	1 (1%)	
Terapie cardiacă randomizată cu ICD	30 (20%)	39 (26%)	37 (25%)	
Variabile ecocardiografice†				
Timp de ejeție sistolică (ms)	299 (37)	305 (39)	298 (33)	
Volumul accidentului vascular cerebral (mL)	52·2 (14·9)	54·1 (15·4)	52·4 (14·9)	
LVESD (mm)	53·1 (9·6)	52·4 (8·6)	53·9 (9·1)	
LVEDD (mm)	61·9 (9·6)	61·2 (8·3)	62·8 (9·0)	
Scurtare fracțională (%)	18·9 (5·5)	18·7 (5·5)	18·4 (5·3)	
LVESV (mL)	155·9 (89·0)	144·2 (61·3)	157·1 (77·7)	
LVEDV (mL)	215·7 (99·2)	199·9 (69·1)	215·9 (88·8)	
Fracțiune de ejeție (%)	29,3 (7·4)	29,3 (7·5)	29,0 (7·3)	
Date sunt medie (SD) sau număr (%) în afară de cazul când s-a afirmat altfel. NYHA=Asociația Cardiologică din New York. CABG=greșare de bypass a arterei coronariene. NT-proBNP=peptidă natriuretică de tip pro B N-terminală. ACE=enzimă de transformare a angiotensinei. ARB-uri=blocați ai receptorului de angiotensină-II. ICD=defibrilator cardioverter implantabil. LVESD=diametru final-sistolic ventricular stâng. LVEDD=diametru final-diastolic ventricular stâng. LVESV=volum final-sistolic ventricular stâng. LVEDV=volum final-diastolic ventricular stâng. *Diferență între grupuri p<0·05. †Excluse trei pacienți care au fost randomizați dar nu au primit tratamentul de studiu sau placebo.				

În săptămâna 8, doza de omecamtiv mecarbil a fost titrată la 50 mg de două ori zilnic la 78 (53%) din 146 pacienți în grupul cu titrare farmacocinetică. În săptămâna 12, concentrația medie de omecamtiv mecarbil a fost 165 (SD 68) ng/mL în grupul cu doză fixată și 263 (116) ng/mL în grupul cu titrare farmacocinetică, și concentrațiile maxime medii au fost 200 (71) ng/mL și 318 (129) ng/mL, respectiv (Tabelul 3). În săptămâna 12, 63 (46%) din 137 pacienți cu măsurători disponibile în grupul cu doză fixată și 110 (87%) din 127 din grupul cu titrare farmacocinetică au avut concentrații plasmatice maxime de

medicament mai mari sau egale cu 200 ng/mL. Concentrațiile maxime au fost mai mici de 1000 ng/mL la toți pacienții, și numai un pacient din grupul cu titrare farmacocinetică a avut o concentrație maximă mai mare de 750 ng/mL. Concentrația plasmatică maximă observată de omecamtiv mecarbil la orice moment din timpul studiului a fost 453 ng/mL în grupul cu doză fixată și 831 ng/mL în grupul cu titrare farmacocinetică.

TABELUL 3

Concentrațiile plasmatice ale medicamentului de studiu		
	Grup cu doză fixată de OM	Grup cu titrare farmacocinetică de OM
<u>Concentrație predoză (ng/mL)</u>		
Săptămâna 2	174 (62,2) 35,7%	179 (68,8) 38,4%
Săptămâna 8	156 (69,1) 44,2%	161 (74,4) 46,1%
Săptămâna 12	165 (67,9) 41,3%	263 (116) 44,1%
Săptămâna 16	155 (69,0) 44,6%	240 (120) 50,0%
Săptămâna 20	149 (71,2) 47,8%	239 (118) 49,5%
<u>Concentrație maximă (ng/mL)</u>		
Săptămâna 2	212 (70,4) 33,2%	212 (81,0) 38,2%
Săptămâna 12	200 (71,1) 35,6%	318 (129) 40,5%
OM = omecamtiv mecarbil; Datele sunt medii (SD) și coeficient de variație. * Includ cinci pacienți care au întrerupt studiul înainte de ziua 50 și care nu au fost tratați după săptămâna 8.		

Toate obiectivele finale secundare de eficacitate prespecificate din grupul cu titrare farmacocinetică au diferit semnificativ de cele din grupul cu placebo în săptămâna 20 (Fig. 3). Creșterile corectate cu placebo în săptămâna 20 au fost văzute în ambele grupuri de omecamtiv mecarbil pentru eiecție sistolică (11 ms, 95% CI 5-18, $p=0.0007$ în grupul cu doză fixată și 25 ms, 18-32, $p<0.0001$ în grupul cu titrare farmacocinetică) și volum al accidentului vascular cerebral (5 mL, 2-8, $p=0.0036$ și 4 mL, 1-7, $p=0.0217$, respectiv). Diametrele final-sistolic și final-diastolic ventriculare stângi și ritmul cardiac au fost reduse în grupul cu titrare farmacocinetică de omecamtiv mecarbil comparativ cu grupul cu placebo în săptămâna 20, dar nu și în grupul cu doză fixată. Concentrațiile plasmatice de NT-proBNP la 20 săptămâni, totuși, au fost reduse în ambele grupuri de omecamtiv mecarbil (-822 pg/mL, 95% CI -1516 la -127, $p=0.0205$ în grupul cu doză fixată și -970 pg/mL, -1672 la -268, $p=0.0069$ în grupul cu titrare farmacocinetică), care a persistat 4 săptămâni după oprirea omecamtiv mecarbil (-1327 pg/mL, -2056 la -597, $p=0.0004$ și -1306 pg/mL, -2046 la -566, $p=0.0006$, respectiv). Suplimentar, în grupul cu titrare farmacocinetică, reducerile volumelor final-diastolic și final-sistolic ventriculare stângi și creșterea scurtării fracționate au fost văzute în săptămâna 20 comparativ cu placebo.

Procentaje similare de pacienți din cele trei grupuri au finalizat cursurile medicamentului de studiu și placebo-ului (Tabelul 3). Frecvențele evenimentelor adverse, evenimentelor adverse serioase, și deceselor au fost similare în grupurile randomizate. În jur de un sfert din pacienții înscriși au avut concentrații plasmatice ale troponinei I cardiace mai mari decât limita superioară de referință a percentilei 99 (0,04 ng/mL) la linia de bază, proporțiile fiind similare între grupuri. În săptămâna 20, comparativ cu placebo, concentrațiile de troponină I cardiacă au crescut la pacienții care au primit doză fixată și titrată de omecamtiv mecarbil. Modificările medii față de linia de bază au fost de 0,001 ng/mL în grupul cu doză fixată de omecamtiv mecarbil și de 0,006 ng/mL în grupul cu titrare farmacocinetică, în timp ce nici o modificare nu a fost văzută în grupul cu placebo (Tabelul 4). Modificările maxime față de linia de bază la orice moment în timpul celor 20 de săptămâni de tratament au obținut semnificație în grupurile cu omecamtiv mecarbil comparativ cu placebo ($p=0.0029$ în grupul cu doză fixată și $p<0.0001$ în grupul cu titrare farmacocinetică). Dintre aceste creșteri, 92% au fost mai mici de 0.1 ng/mL, și 97% au fost mai mici de 0.2 ng/mL la pacienții atribuiți la omecamtiv mecarbil, comparativ cu 95% și 97%, respectiv, la pacienții atribuiți la placebo. Concentrațiile plasmatice de troponină I cardiacă au revenit la nivelul liniei de bază în decurs de 4 săptămâni de la întreruperea omecamtiv mecarbil. Concentrația maximă de omecamtiv mecarbil a fost slab predictivă pentru modificarea maximă față de linia de bază în concentrația de troponină I cardiacă (Fig. 4). 278 de potențiale evenimente adverse care au declanșat creșterea concentrațiilor de troponină I cardiacă, au fost depuse la comitetul evenimentelor clinice pentru decizie. Din acestea, nici unul nu a fost considerat a fi un episod de ischemie miocardică sau un infarct miocardic.

TABELUL 4

Variabile de siguranță și evenimente adverse			
	Placebo (n=149)	Grup cu doză fixată de OM (n=150)	Grup cu titrare farmacocinetică de OM (n=146)
<u>Tolerabilitate</u>			
Tratament finalizat	133 (89%)	134 (89%)	127 (85%)
Tratament întrerupt	16 (11 %)	16 (11 %)	19 (13%)
<u>Concentrații de troponină I cardiacă (ng/mL)</u>			
Modificare în săptămâna 20	0 (-0,007 până la 0,004)	0,001 (0 până la 0,012)	0,006 (0 până la 0,024)
Modificare maximă față de linia de bază	0,01 (0 până la 0,020)	0,016 (0,003 până la 0,034)	0,020 (0,005 până la 0,038)
Modificare în săptămâna 24	0 (-0,006 până la 0,008)	0 (-0,002 până la 0,009)	0 (-0,003 până la 0,010)
<u>Evenimente clinice adjuocate</u>			
Internare în spital		24 (16%)	24 (16%)
Insuficiență cardiacă		11 (7%)	9 (6%)
Infarct miocardic		1 (1%)	0
Angină instabilă		0	1 (1%)
Durere în piept†		1 (1%)	2 (1 %)
Alte categorii		15 (10%)	14 (9%)
Total infarct miocardic**		2 (1%)	0
Deces		4 (3%)	1 (1%)
Deces cardiovascular		2 (1%)	1 (1%)
<u>Evenimente adverse</u>			
Orice	91 (61 %)	92 (61 %)	95 (65%)
Cele mai frecventeș			
Dispnee		8 (5%)	11 (7%)
Oboseală		4 (3%)	14 (9%)
Amețeală		6 (4%)	8 (5%)
Insuficiență cardiacă		13 (9%)	5 (3%)
Nazofaringită		5 (3%)	8 (5%)
Care conduce la întreruperea studiului		12 (8%)	a (5%)
Evenimente adverse serioase		30 (20%)	36 (24%)
Cardiace		19 (13%)	18 (12%)
Insuficiență cardiacă		4 (3%)	3 (2%)
Insuficiență cardiacă acută		1 (1%)	3 (2%)
Insuficiență cardiacă congestivă		3 (2%)	3 (2%)
Angină pectorală		0	3 (2%)
Tahicardie ventriculară		1 (1%)	2 (1%)
Datele sunt număr (%) sau medie (IQR). *Include trei pacienți care au fost randomizați dar nu au primit medicamentul de studiu. †Exclue infarctul miocardic și angina instabilă. ‡Nici unul din 278 de posibile evenimente de ischemie cardiacă sau infarct asociate cu concentrații crescute de troponină I cardiacă și			

Cele mai frecvente§

adjuocate de comitetul pentru evenimente clinice, nu au fost considerate ca fiind infarct miocardic. § Considerat a fi legat de tratament și care apare la $\geq 5\%$ din pacienți.

În COSMIC-HF, concentrațiile plasmatice țintă ale medicamentului ar putea fi obținute prin administrarea orală de omecamtiv mecarbil la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și fracțiune de
 5 rejecție redusă, deși aproape de două ori mai mulți pacienți din grupul cu titrare farmacocinetică decât din grupul cu doză fixată au atins concentrațiile țintă. Pacienții din grupul cu titrare farmacocinetică au avut o durată crescută de ejeecție sistolică ventriculară și volum al accidentului vascular cerebral și diametre și
 10 volume ventriculare stângi reduse, concentrații plasmatice de NT-proBNP, și ritm cardiac redus comparativ cu placebo. Aceste efecte asupra funcției cardiace au fost similare cu cele văzute în studiile anterioare preclinice^{4,5} și clinice⁶⁻⁸ a administrării intravenoase pe termen scurt de omecamtiv mecarbil. Nu
 15 a fost văzută nici o creștere în episoadele clinice de tahicardie, hipotensiune, aritmie atrială sau ventriculară, ischemie cardiacă, sau infarct miocardic cu medicamentul oral. Incidența evenimentelor clinice adverse în acest studiu a fost similară cu placebo și omecamtiv mecarbil, deși evaluarea siguranței a fost limitată de dimensiunea mică a mostrei, și pacienții care au primit omecamtiv mecarbil au avut o mică creștere în concentrațiile plasmatice de troponină I cardiacă, dar acestea au revenit la valorile liniei de bază după ce
 20 tratamentul a fost întrerupt. Descoperirile noastre susțin ipoteza că creșterea directă și selectivă a funcției sistolice poate reduce stresul pe peretele miocardic (cum s-a sugerat prin scăderea concentrațiilor plasmatice ale NT-proBNP) și posibil activarea simpatică (cum s-a sugerat prin scăderea ritmului cardiac), și ar putea promova remodelarea ventriculară favorabilă la pacienții cu insuficiență cardiacă cronică și fracțiune de ejeecție redusă.

Omecamtiv mecarbil este un activator selectiv al miozinei cardiace care se leagă la domeniul
 25 motor al miozinei și crește probabilitatea acesteia de angajare productivă a filamentului de actină pentru a produce forță în timpul sistolei. ⁴ Acest mecanism de acțiune îmbunătățește direct contractilitatea cardiacă prin modularea specifică a funcției sarcomerului. În studiile preclinice, omecamtiv mecarbil nu a crescut calciul tranzitoriu în miocitele cardiace, și nu are nici o activitate cunoscută, alta decât acțiunea sa asupra
 30 miozinei cardiace care ar putea explica efectele sale asupra funcției cardiovasculare. La animale^{4,5} și ființele umane,⁶⁻⁸ semnătura farmacodinamică a omecamtiv mecarbil este o creștere a timpului de ejeecție sistolică. Această constatare este o reflectare a mecanismului de acțiune al medicamentului, adică, creșterea numărului de capete de miozină care interacționează cu filamentele de actină facilitează o durată mai lungă a sistolei, chiar dacă concentrațiile de calciu citoplasmatic scad în miocite.

Timpii de ejeecție sistolică la pacienții cu insuficiență cardiacă sistolică sunt scurtați cu 10-70 ms
 35 comparativ cu cei din controalele sănătoase.¹⁴ Mecanismul exact care stă la baza acestei scăderi a timpului de ejeecție sistolică este necunoscut, deși efectul este proporțional cu scăderea volumului accidentului vascular cerebral. Într-o analiză, a 2077 de pacienți din studiul ARIC,¹⁵ un timp de ejeecție sistolică scăzut, a fost legat direct de scurtarea fracționată scăzută și predicția viitorului risc de insuficiență cardiacă. În mod
 40 consistent cu studiile de administrare intravenoasă la voluntari sănătoși și pacienți cu insuficiență cardiacă acută și cronică,⁶⁻⁸ administrarea orală cronică de omecamtiv mecarbil în acest studiu a fost asociată cu timpi de ejeecție sistolică extinși, cu creșteri medii de 11-25 ms, aducând timpii de ejeecție sistolică mai aproape de normal.

Într-un model contemporan de patogeneză al insuficienței cardiace, o funcție sistolică scăzută
 45 conduce la multiple adaptări patofiziologice, incluzând activarea sistemului renină-angiotensină-aldosteronă (RAAS) și a sistemului simpatic și remodelarea ventriculară adversă, care conduce la înrăutățirea funcției și a simptomelor cardiace. Această ipoteză a fost susținută de studii în care blocarea RAAS și a sistemului simpatic (de ex., cu inhibitori enzimatici de transformarea angiotensinei, blocanți ai receptorului de angiotensină-II, antagoniști ai receptorului mineralocorticoid, și β blocanți) sau creșterea
 50 peptidelor vasodilatatoare (de ex., cu inhibitori de neprilisină) a încetinit sau prevenit progresul insuficienței cardiace. Până în prezent totuși, nici o terapie farmacologică nu a fost disponibilă pentru a testa ipoteza conform căreia creșterea directă și selectivă a funcției cardiace poate de asemenea întârzia progresul insuficienței cardiace. Deși studiul nostru nu a fost conceput pentru a testa această ipoteză specifică, 20 săptămâni de administrare de omecamtiv mecarbil au fost asociate cu diametrele și volumele final-
 55 diastolice ventriculare stângi reduse. Diametrele ventriculare nu au fost reevaluate după ce administrarea de omecamtiv mecarbil a fost oprită, dar scăderea concentrațiilor plasmatice de NT-proBNP a persistat, ceea ce sugerează că efectele asupra dimensiunilor cardiace nu reflectă numai un efect direct pe termen scurt asupra funcției sistolice. Ritmul cardiac scăzut asociat cu omecamtiv mecarbil în acest studiu și cu studiile anterioare preclinice^{4,5} și clinice⁶⁻⁸ este de asemenea consistent cu activarea simpatică redusă. Împreună, prin urmare, aceste constatări din COSMIC-HF, par să susțină ipoteza că îmbunătățirea directă

a funcției sistolice poate inversa modificările structurale dezadaptive asociate cu progresul insuficienței cardiace.

În câteva studii anterioare, terapiile care au îmbunătățit remodelarea ventriculară, au avut de asemenea efecte benefice asupra rezultatelor clinice. Într-o meta-analiză a relației dintre modificările legate de medicament sau modificările legate de dispozitiv în volumele ventriculare și mortalitate,¹⁶ terapiile care au scăzut volumele final-diastolic sau final-sistolic cu o medie de 11 mL au fost asociate cu o probabilitate de 65-75% a efectelor favorabile asupra mortalității. În studiul MADIT-CRT,¹⁷ o scădere de 5% a volumului ventricular a fost asociată cu reduceri de 14-20% obiectivele finale combinate de deces sau internare în spital pentru insuficiență cardiacă. Concentrațiile plasmatice ale peptidelor natriuretice au fost de asemenea predictorii puternici ai rezultatelor clinice adverse, incluzând decesul cardiovascular,^{18,19} și în unele studii au fost predictorii mai puternici ai rezultatelor clinice decât fracțiunea sau volumul de ejeție ventriculară stângă.²⁰ S-au observat modificări similare după tratamentul cu omecamtiv mecarbil, și se crede că aceste constatări justifică investigarea în continuare a efectelor acestui medicament asupra rezultatelor cardiovasculare.

COSMIC-HF comparată abilitatea a două strategii de dozare de a da concentrații plasmatice bine tolerate. Cu titrarea farmacocinetică, s-a obținut o concentrație plasmatică țintă de mai mult de 200 ng/mL la 110 (87%) din 127 de pacienți, comparativ cu 63 (46%) din 137 de pacienți care au primit doză fixată de omecamtiv mecarbil. Important, nici un pacient din nici un grup, nu a avut concentrații plasmatice mai mari de 1000 ng/mL. Totuși, s-a observat o mică creștere, potențial îngrijorătoare, a concentrațiilor plasmatice de troponină I cardiacă la destinatarii de omecamtiv mecarbil care a fost rezolvată după ce tratamentul a fost oprit. Aceste creșteri nu au fost corelate cu concentrațiile plasmatice maxime de omecamtiv mecarbil, după cum s-a arătat într-un studiu anterior pe pacienții cu insuficiență cardiacă acută.⁸ Amploarea eliberării troponinei este similară cu cea a sportivilor sănătoși de duranță²¹ și în limitele variației zilnice pentru pacienții fără insuficiență cardiacă.²² Nici o creștere a concentrației de troponină I cardiacă nu a fost luată în considerație pentru a indica ischemia miocardică și toate au avut loc în contextul îmbunătățirii funcției sistolice, scăderii volumului ventricular, și declinării concentrațiilor plasmatice de NT-proBNP. Nu se știe dacă concentrațiile crescute de troponină I sunt legate de deteriorarea miocardică sau de alte mecanisme (de ex., traficul exosomal²³), iar efectele omecamtiv mecarbil asupra evenimentelor clinice vor trebui abordate într-un studiu cu rezultate ample.

COSMIC-HF a fost un studiu farmacocinetic de fază 2, fără testarea formală a ipotezelor și, în consecință, rezultatele ecocardiografice ar trebui să fie privite ca generatoare de ipoteze. Studiul a fost alimentat prospectiv pentru a evalua obiectivele finale secundare de eficacitate ale timpului de ejeție sistolică, volumului accidentului vascular cerebral, și diametrului final-sistolic ventricular stâng. Toate rezultatele din grupul cu titrare farmacocinetică de omecamtiv mecarbil pentru toate obiectivele finale secundare de eficacitate prespecificate au fost semnificativ diferite de cele din grupul cu placebo, dar nu s-a făcut nici o ajustare pentru comparații multiple. Cu aceste avertismente, rezultatele noastre susțin ipoteza că îmbunătățirea directă și specifică a funcției sistolice cardiace cu un activator al miozinei cardiace conduce la remodelarea ventriculară favorabilă. Efectele morbidității și mortalității pe termen lung rămân netestate, și riscurile și beneficiile omecamtiv mecarbil vor putea fi evaluate doar într-un studiu cu rezultate ample.

Acest exemplu a demonstrat că dozarea de omecamtiv mecarbil ghidată de farmacocinetici a obținut concentrații plasmatice asociate cu o funcție cardiacă îmbunătățită și a scăzut diametrul ventricular.

REFERIRI

Următoarele referiri sunt citate în prezenta divulgare:

Ambrosy AP, Fonarow GC, Butler J, și colab. The global health and economic burden of hospitalizations for heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2014;63(12):1123-1133.

Bhatia RS, Tu JV, Lee DS, și colab. Outcome of heart failure with preserved ejection fraction in a population-based study. *N Engl J Med*. 2006;355(3):260-269.

Bretz F, Maurer W, Brannath W, Posch M. A graphical approach to sequentially rejective multiple test procedures. *Statistics in Medicine*. 2009;28:586-604.

Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, și colab. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet*. 2011;378:676-683.

Dickstein K, Cohen-Solal A, Filippatos G, McMurray JJ, Ponikowski P, Poole-Wilson PA, Strömberg A, van Veldhuisen DJ, Atar D, Hoes AW, Keren A, Mebazaa A, Nieminen M, Priori SG, Swedberg K; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG). ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with

the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM). *Eur Heart J*. 2008 Oct;29(19):2388-442.

Hampton JR, van Veldhuisen DJ, Kleber FX, Cowley AJ, Ardia A, Block P, Cortina A, Cserhalmi L, Follath F, Jensen G, Kayanakis J, Lie KI, Mancina G, Skene AM. Randomized study of effect of ibopamine on survival in patients with advanced severe heart failure. Second Prospective Randomised Study of ibopamine on Mortality and Efficacy (PRIME II) Investigators. *Lancet*. Apr 1997; 5(349): 971-7.

Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, Benjamin EJ, Berry JD, și colab. Heart disease and stroke statistics-2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2013;127:e6-e245.

Greene SJ, Fonarow GC, Vaduganathan M, Khan SS, Butler J, Gheorghiade M. The vulnerable phase after hospitalization for heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2015 Apr;12(4):220-9.

Haybittle JL. Repeated assessment of results in clinical trials of cancer treatment. *Br J Radiol*. 1971;44(526):793-797.

Hicks KA, și colab. 2014 ACC/AHA Key Data Elements and Definitions for Cardiovascular Endpoint Events in Clinical Trials: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Data Standards. *J Am Coll Cardiol*. 2015;28;66:403-69.

Hilfiker-Kleiner D, Landmesser U, Drexler H. Molecular mechanisms in heart failure. Focus on cardiac hypertrophy, inflammation, angiogenesis, and apoptosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(9) (Suppl A:A56-66).

Jencks SF, Williams MV, Coleman EAN. Rehospitalizations among patients in the Medicare fee-for-service program. *Engl J Med*. 2009 Apr 2;360(14):1418-28.

Jessup M, Brozena S. Heart Failure. *N Engl J Med*. 2003;348:2007-18.

Kannankeril PJ, Pahl E, Wax DF. Usefulness of troponin I as a marker of myocardial injury after pediatric cardiac catheterization. *Am J Cardiol*. 2002 Nov 15;90(10):1128-32.

Krum H, Teerlink JR. Medical therapy for chronic heart failure. *Lancet*. 2011;378(9792):713-21.

Levy WC, Mozaffarian D, Linker DT, Sutradhar SC, Anker SD, și colab. The Seattle Heart Failure Model: prediction of survival in heart failure. *Circulation*. 2006;113(11):1424-33.

López-Sendón J. The heart failure epidemic. *Medicographia*. 2011;33(4):363-369.

Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, și colab. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science*. 2011;331:1439-1443.

McIlvennan CK, Allen LA. Outcomes in acute heart failure: 30-day readmission versus death. *Curr Heart Fail Rep*. dec 2014;11(4):445-52.

Mozaffarian D, Anker S, Anand I, și colabl. Prediction of mode of death in heart failure: the Seattle heart failure model. *Circulation*. 2007;116:392-398.

Omecamtiv mecarbil Investigator's Brochure. Thousand Oaks, CA. Amgen Inc.

Packer M, Carver JR, Rodeheffer RR, și colab. Effect of oral milrinone on mortality in severe chronic heart failure. The PROMISE Study Research Group. *N Engl J Med*. 1991 Nov 21;325 (21): 1468-75.

Peto R, Pike MC, Armitage P, Breslow NE, Cox DR, Howard SV, Mantel N, McPherson K, Peto J, Smith PG. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient. I. Introduction and design. *Br J Cancer*. 1976; 34(6):585-612.

Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, și colab. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J*. 2016 Aug; 18(8):891-975.

Shen YT, Malik FI, Zhao X, și colab. Improvement of cardiac function by a cardiac Myosin activator in conscious dogs with systolic heart failure. *Circ Heart Fail*. 2010;3:522-527.

Shih JH. Sample size calculation for complex clinical trials with survival endpoints. *Control Clin Trials*. Dec 1995;16(6):395-407.

Solomon SD, Wang D, Finn P, și colab. Effect of candesartan on cause-specific mortality in heart failure patients the candesartan in heart failure assessment of reduction in mortality and morbidity (CHARM) program. *Circulation*. 2004;110:2180-2183.

Tacon CL, McCaffrey J, Delaney A. Dobutamine for patients with severe heart failure: a systematic review and meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med*. Mar 2012;38(3):359-67.

Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, și colab. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first in-man study. *Lancet*. 2011;378:667-675.

Yancy C, Jessup M, Bozkurt B și colab. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure. *Circulation*. 20 mai 2016. Epub ahead of print. PMID 27208050. doi: 10.1161/CIR.0000000000000435.

Yancy C, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey D, și colab. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report on the American College of Cardiology Foundation/ American Heart Association Task Force on practice guidelines. *Circulation*. 2013;128:e240-e327

Următoarele referiri sunt citate în Exemplul 3.

1 Braunwald E, Ross J Jr, Sonnenblick EH. Mechanisms of contraction of the normal and failing heart. *N Engl J Med* 1967; 277: 1012-22.

2 Packer M. The search for the ideal positive inotropic agent. *N Engl J Med* 1993; 329: 201-02.

3 Hasenfuss G, Teerlink JR. Cardiac inotropes: current agents and future directions. *Eur Heart J* 2011; 32: 1838-45.

4 Malik FI, Hartman JJ, Elias KA, și colab. Cardiac myosin activation: a potential therapeutic approach for systolic heart failure. *Science* 2011; 331: 1439-43.

5 Shen YT, Malik FI, Zhao X, și colab. Improvement of cardiac function by a cardiac myosin activator in conscious dogs with systolic heart failure. *Circ Heart Fail* 2010; 3: 522-27.

6 Teerlink JR, Clarke CP, Saikali KG, și colab. Dose-dependent augmentation of cardiac systolic function with the selective cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil: a first-in-man study. *Lancet* 2011; 378: 667-75.

7 Cleland JG, Teerlink JR, Senior R, și colab. The effects of the cardiac myosin activator, omecamtiv mecarbil, on cardiac function in systolic heart failure: a double-blind, placebo-controlled, crossover, dose-ranging phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378: 676-83.

8 Teerlink JR, Felker GM, McMurray JJV, și colab. Acute treatment with omecamtiv mecarbil to increase contractility in acute heart failure: the ATOMIC AHF study. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67: 1444-55.

9 Apple FS. A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard. *Clin Chem* 2009; 55: 1303-06.

10 Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, și colab. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1581-98.

11 Palaparthi R, Banfield C, Alvarez P, și colab. Relative bioavailability, food effect, and safety of the single-dose pharmacokinetics of omecamtiv mecarbil following administration of different modified-release formulations in healthy subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2016; 54:217-27.

12 Vu T, Ma P, Xiao JJ, Wang YM, Malik FI, Chow AT. Population pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of omecamtiv mecarbil, a cardiac myosin activator, in healthy volunteers and patients with stable heart failure. *J Clin Pharmacol* 2015; 55: 1236-47.

13 Greenberg BH, Chou W, Saikali KG, și colab. Safety and tolerability of omecamtiv mecarbil during exercise in patients with ischemic cardiomyopathy and angina. *JACC Heart Fail* 2015; 3: 22-29.

14 Weissler AM, Harris WS, Schoenfeld CD. Systolic time intervals in heart failure in man. *Circulation* 1968; 37: 149-59.

15 Biering-Sorensen T, Roca GQ, și colab. Systolic ejection time is an independent predictor of incident heart failure in a community based cohort free of heart failure. *J Card Fail* 2015; 21: S84.

16 Kramer DG, Trikalinos TA, Kent DM, Antonopoulos GV, Konstam MA, Udelson JE. Quantitative evaluation of drug or device effects on ventricular remodeling as predictors of therapeutic effects on mortality in patients with heart failure and reduced ejection fraction: a meta-analytic approach. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 392-406.

17 Solomon SD, Foster E, Bourgoun M, și colab. Effect of cardiac resynchronization therapy on reverse remodeling and relation to outcome: multicenter automatic defibrillator implantation trial: cardiac resynchronization therapy. *Circulation* 2010; 122: 985-92.

18 Cleland JG, McMurray JJ, Kjekshus J, și colab. Plasma concentration of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide in chronic heart failure: prediction of cardiovascular events and interaction with the effects of rosuvastatin: a report from CORONA (Controlled Rosuvastatin Multinational Trial in Heart Failure). *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1850-59.

19 Rahimi K, Bennett D, Conrad N, și colab. Risk prediction in patients with heart failure: a systematic review and analysis. *JACC Heart Fail* 2014; 2: 440-46.

20 Cleland J, Freemantle N, Ghio S, și colab. Predicting the long-term effects of cardiac resynchronization therapy on mortality from baseline variables and the early response a report from the CARE-HF (Cardiac Resynchronization in Heart Failure) Trial. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 438-45.

21 Shave R, Baggish A, George K, și colab. Exercise-induced cardiac troponin elevation: evidence, mechanisms, and implications. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 169-76.

22 Klinkenberg LJ, van Dijk JW, Tan FE, van Loon LJ, van Dieijen-Visser MP, Meex SJ. Circulating cardiac troponin T exhibits a diurnal rhythm. *J Am Coll Cardiol* 2014; 63: 1788-95.

23 Waldenstrom A, Ronquist G. Role of exosomes in myocardial remodeling. Circ Res 2014; 114: 315-24.

Utilizarea termenilor „o” și „un” și a formei articulate și a referențelor similari în contextul descrierii divulgării (în special în contextul următoarelor revendicări) trebuie să fie interpretată ca acoperind atât singularul cât și pluralul, dacă nu se indică altfel aici sau nu este contrazis clar de context. Termenii „cuprinzând”, „având”, „incluzând”, și „conținând” trebuie să fie interpretați ca termeni deschiși (adică, însemnând „incluzând, dar fără a se limita la”) în afară de cazul când s-a notat altfel.

Menționarea intervalelor de valori de aici, este destinată numai pentru a servi ca metodă prescurtată de referire individuală la fiecare valoare separată care se încadrează în interval și fiecare punct final, dacă nu se indică altfel aici, și fiecare valoare și punct separat sunt încorporate în specificație ca și cum ar fi fost fiecare enumerate individual aici.

Toate metodele descrise aici pot fi efectuate în orice ordine adecvată dacă nu este indicat altfel aici, sau altfel contrazise clar de context. Utilizarea oricăror și tuturor exemplelor, sau a limbajului exemplificativ (de exemplu, „cum ar fi”) furnizate aici, este intenționată numai să lămurească mai bine divulgarea și nu reprezintă o limitare a domeniului divulgării, în afară de cazul când se revendică altfel. Nici un limbaj din specificație nu ar trebui să fie interpretat ca indicând un element nerevendicat ca esențial în practica divulgării.

Sunt descrise aici realizările preferate ale acestei divulgări, incluzând cel mai bun mod cunoscut inventatorilor de a efectua divulgarea. Variații ale acelor realizări preferate pot deveni evidente celor având calificare obișnuită în domeniu după citirea descrierii anterioare. Inventatorii se așteaptă ca specialistul calificat să utilizeze astfel de variații după cum este adecvat, și inventatorii intenționează ca divulgarea să fie practică altfel decât cum s-a descris specific aici. Corespunzător, această divulgare include toate modificările și echivalențele subiectului menționat în revendicările atașate în prezentul document așa cum este permis de legislația aplicabilă. Mai mult, orice combinație a elementelor descrise mai sus în toate variațiile posibile ale acestora este cuprinsă de divulgare, dacă nu se indică altfel aici, sau nu este altfel contrazis clar de context.

(56) Referințe bibliografice citate în raportul de documentare:

- TEERLINK JOHN R ET AL: "Chronic Oral Study of Myosin Activation to Increase Contractility in Heart Failure (COSMIC-HF): a phase 2, pharmacokinetic, randomised, placebo-controlled trial", LANCET, ELSEVIER, AMSTERDAM, NL, vol. 388, no. 10062, 1 December 2016 (2016-12-01), pages 2895 - 2903, XP029843020, ISSN: 0140-6736, DOI: 10.1016/S0140-6736(16)32049-9
- WO-A1-2014/152236
- TEERLINK JOHN R ET AL: "Acute Treatment With Omecamtiv Mecarbil to Increase Contractility in Acute Heart Failure The ATOMIC-AHF Study", JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY, ELSEVIER, NEW YORK, NY, US, vol. 67, no. 12, 21 March 2016 (2016-03-21), pages 1444 - 1455, XP029469242, ISSN: 0735-1097, DOI: 10.1016/J.JACC.2016.01.031
- WO-A1-2016/210240
- LICETTE CY LIU ET AL: "Omecamtiv mecarbil: a new cardiac myosin activator for the treatment of heart failure", EXPERT OPINION ON INVESTIGATIONAL DRUGS, vol. 25, no. 1, 19 December 2015 (2015-12-19), UK, pages 117 - 127, XP055507545, ISSN: 1354-3784, DOI: 10.1517/13543784.2016.1123248

(57) Revendicări:

1. Un activator al sarcomerului cardiac (CSA) pentru utilizare într-o metodă de tratare a unui subiect cu insuficiență cardiacă (HF),

în care CSA este omecamtiv mecarbil (OM), sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia,

în care metoda cuprinde:

(a) administrarea către subiect a unei doze inițiale de CSA pe o perioadă inițială de timp, în care perioada inițială de timp este de cel puțin aproximativ 1 săptămână, sau de cel puțin aproximativ 2 săptămâni, și doza inițială este de 25 mg, administrată către subiect de două ori zilnic; și

- (b) administrarea ulterioară către subiect de două ori zilnic
- (i) a aproximativ 25 mg de CSA, când concentrația plasmatică a CSA a subiectului măsurată sau determinată în timpul sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 300 ng/mL,
- (ii) a aproximativ 37,5 mg de CSA, când concentrația plasmatică a CSA a subiectului măsurată sau determinată în timpul sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 200 ng/mL, dar mai mică de 300 ng/mL, sau
- (iii) a aproximativ 50 mg, când concentrația plasmatică a CSA a subiectului măsurată sau determinată în timpul sau la sfârșitul perioadei inițiale de timp este mai mică de 200 ng/mL.
- 2. CSA pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care perioada inițială de timp este de cel puțin aproximativ 2 săptămâni.**
- 3. CSA pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 1, în care perioada inițială de timp este de la aproximativ 1 săptămână până la aproximativ 3 săptămâni, sau aproximativ 2 săptămâni.**
- 4. CSA pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările anterioare, în care perioada inițială de timp este de aproximativ 2 săptămâni.**
- 5. CSA pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările anterioare, în care subiectul are insuficiență cardiacă cronică; și/sau**
în care subiectul are o insuficiență cardiacă de clasă II sau III conform Asociației Cardiologice din New York.
- 6. CSA pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările anterioare,**
în care subiectul are o fracțiune de ejeție ventriculară stângă de aproximativ 40% sau mai scăzută;
și/sau
în care subiectul are o concentrație plasmatică de NT-proBNP de cel puțin aproximativ 200 pg/mL.
- 7. CSA pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările anterioare,**
în care concentrația plasmatică a CSA a subiectului este măsurată la aproximativ 1 săptămână, la aproximativ 2 săptămâni sau la aproximativ 3 săptămâni după prima administrare a dozei inițiale.
- 8. CSA pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările anterioare,**
în care concentrația plasmatică a CSA a subiectului este măsurată la aproximativ 2 săptămâni după prima administrare a dozei inițiale.
- 9. CSA pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările anterioare, în care**
(a) doza inițială de OM este administrată oral către subiect; și/sau
(b) doza care este administrată ulterior către subiect este administrată oral către subiect.
- 10. CSA pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările anterioare,**
în care OM este diclorhidrat de omecantiv mecarbil hidrat.
- 11. CSA pentru utilizare în conformitate cu oricare dintre revendicările anterioare,**
în care metoda cuprinde determinarea concentrației plasmatice de CSA după perioada inițială de timp.
- 12. CSA pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 11,**
în care metoda cuprinde determinarea unei prime concentrații plasmatice a CSA după perioada inițială de timp și determinarea unei a doua concentrații plasmatice a CSA după ce subiectul a luat cel puțin o doză ulterioară de CSA.
- 13. Omecantiv mecarbil (OM) sau o sare acceptabilă farmaceutic a acestuia pentru utilizare într-o metodă de tratare a unui subiect cu insuficiență cardiacă (HF), cuprinzând**
(a) administrarea către subiect a unei doze inițiale de omecantiv mecarbil (OM) de două ori zilnic prin administrare orală pe o perioadă inițială de timp de aproximativ 4 săptămâni, fiecare doză inițială fiind de aproximativ 25 mg, și
(b) administrarea către subiect a unei serii de doze ulterioare de OM de două ori zilnic prin administrare orală pe o a doua perioadă de timp care urmează perioadei inițiale de timp,

în care fiecare doză ulterioară este

(i) de aproximativ 25 mg, când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 2 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 300 ng/mL,

(ii) de aproximativ 37,5 mg, când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 2 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 200 ng/mL, dar mai mică de 300 ng/mL, sau

(iii) de aproximativ 50 mg, când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 2 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mică de 200 ng/mL, opțional:

în care metoda cuprinde în plus măsurarea concentrației plasmatice a subiectului la aproximativ 2 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp; și/sau

în care a doua perioadă de timp este de aproximativ 4 săptămâni după perioada inițială de timp.

14. OM pentru utilizare în conformitate cu revendicarea 13,

în care metoda cuprinde în plus administrarea către subiect a seriilor ulterioare de doze de OM de două ori zilnic prin administrare orală pentru o a treia perioadă de timp care urmează celei de a doua perioade de timp,

în care fiecare doză ulterioară administrată în timpul celei de a treia perioade de timp este pe baza concentrației plasmatice a subiectului măsurată la aproximativ 6 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp, opțional în care:

a. când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 6 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mică de 750 ng/mL, fiecare doză a celei de a treia perioade de timp fiind aproximativ aceeași cu doza ulterioară din a doua perioadă de timp;

b. când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 6 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 750 ng/mL și mai mică de 1000 ng/mL și doza ulterioară administrată în timpul celei de a doua perioade de timp este de 25 mg sau de 37,5 mg, fiecare doză din cea de a treia perioadă de timp fiind de aproximativ 25 mg;

c. când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 6 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 750 ng/mL și mai mică de 1000 ng/mL și doza ulterioară administrată în timpul celei de a doua perioade de timp este de aproximativ 50 mg, fiecare doză din cea de a treia perioadă de timp fiind de aproximativ 37,5 mg;

d. când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 6 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 1000 ng/mL și doza ulterioară administrată în timpul celei de a doua perioade de timp este de aproximativ 25 mg, fiecare doză din cea de a treia perioadă de timp fiind de aproximativ 0 mg; și

e. când concentrația plasmatică a subiectului măsurată la aproximativ 6 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp este mai mare de, sau de aproximativ 1000 ng/mL și doza ulterioară administrată în timpul celei de a doua perioade de timp este de aproximativ 37,5 mg sau de aproximativ 50 mg, fiecare doză din cea de a treia perioadă de timp fiind de aproximativ 25 mg; și/sau

în care metoda cuprinde în plus măsurarea concentrației plasmatice a subiectului la aproximativ 6 săptămâni de la începutul perioadei inițiale de timp; și/sau

în care cea de a treia perioadă de timp este de cel puțin, sau de aproximativ 4 săptămâni după a doua perioadă de timp.

Figura 1

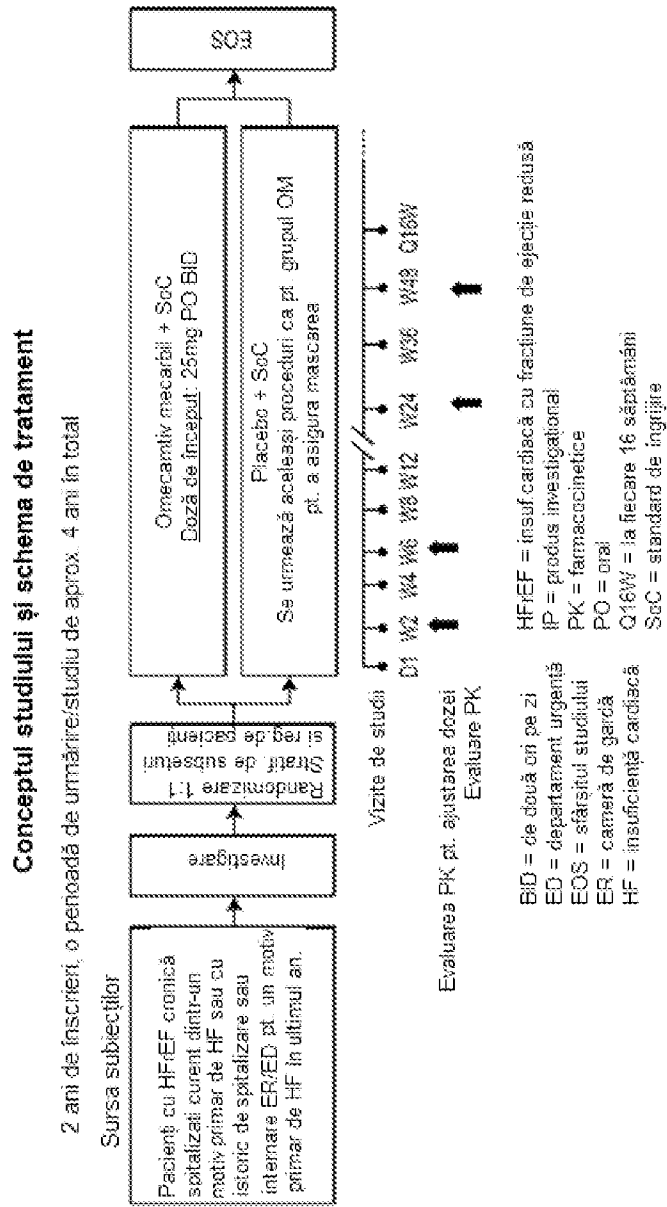


Figura 2

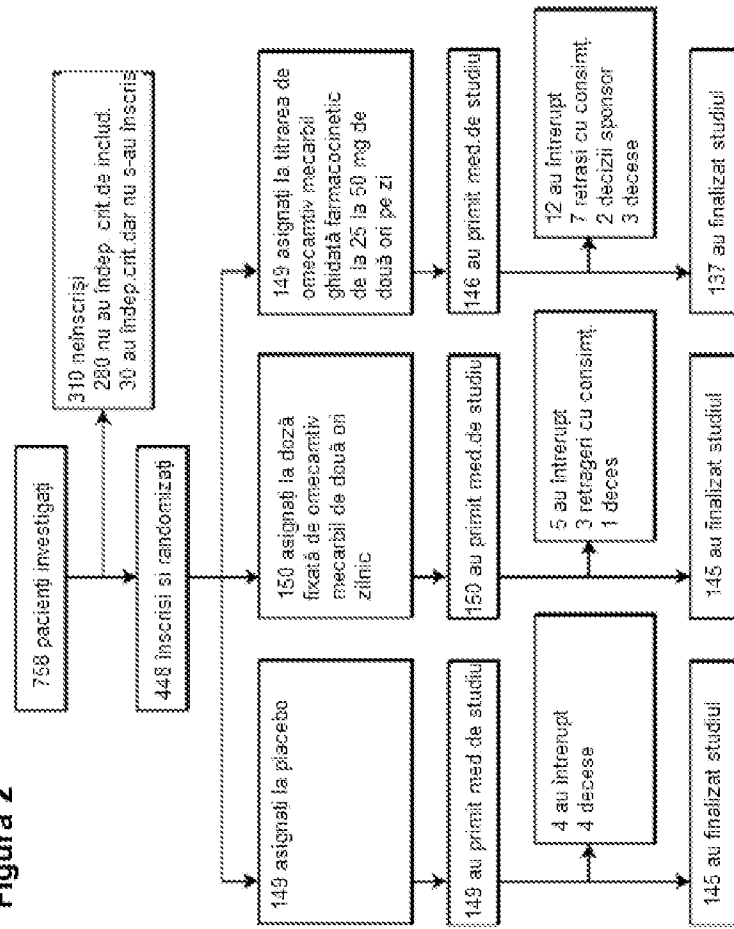


Figura 3A

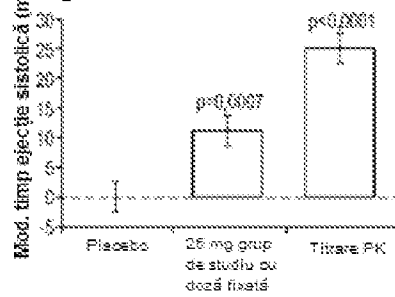


Figura 3B

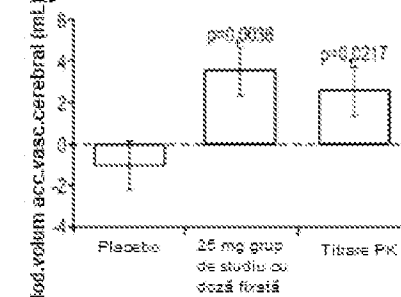


Figura 3C

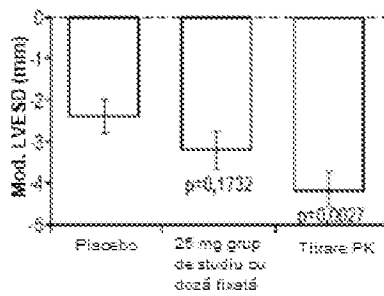


Figura 3D

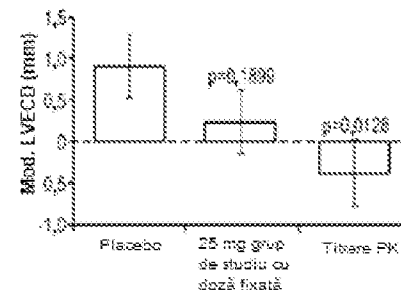


Figura 3E

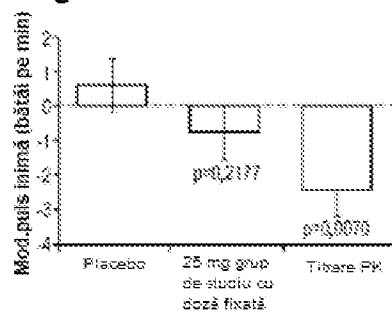


Figura 3F

