

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 671 639**

51 Int. Cl.:

A61K 31/4422 (2006.01)

A61P 9/00 (2006.01)

A61K 9/00 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Fecha de presentación y número de la solicitud internacional: **26.10.2013 PCT/US2013/066990**

87 Fecha y número de publicación internacional: **01.05.2014 WO14066870**

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **26.10.2013 E 13848937 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **11.04.2018 EP 2925128**

54 Título: **Métodos para controlar la presión arterial y reducir la disnea en la insuficiencia cardiaca**

30 Prioridad:

26.10.2012 US 201261719127 P

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

07.06.2018

73 Titular/es:

**CHIESI FARMACEUTICI S.P.A. (100.0%)
Via Palermo, 26/A
43122 Parma, IT**

72 Inventor/es:

**SPINDLER, EDWARD, C. JR.;
ITRI, LORETTA, M.;
WILLIAMS, GREGORY, CHARLES y
HU, MING-YI**

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 671 639 T3

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

DESCRIPCIÓN

Métodos para controlar la presión arterial y reducir la disnea en la insuficiencia cardiaca

5 Campo de la invención

La presente invención se refiere a terapias para pacientes que padecen o que son susceptibles a una insuficiencia cardiaca aguda. En particular, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas para su uso en métodos para controlar, mantener o reducir la presión arterial y a métodos para el tratamiento, la prevención o el alivio de los síntomas, en pacientes que padecen o que son susceptibles a una insuficiencia cardiaca aguda.

Antecedentes de la invención

La insuficiencia cardiaca aguda (ICA) o la insuficiencia cardiaca aguda descompensada (ICAD) representa un grupo heterogéneo de trastornos que están definidos por un cambio gradual o rápido en unos signos y síntomas que normalmente incluyen disnea (falta de aliento), edema (retención de líquidos) y fatiga, y que requieren una rápida intervención (Gheorghide *et al.*, *Circulation* 2005, 112, 3958). Estos síntomas son principalmente el resultado de una congestión pulmonar grave debida a unas elevadas presiones de llenado del ventrículo izquierdo (VI), que pueden ser o no el resultado de un bajo gasto cardíaco, y como tal el diagnóstico de una ICA no está bien definido. Mientras que la ICA se usa generalmente para calificar la insuficiencia cardiaca en pacientes sin antecedentes de insuficiencia cardiaca, frecuentemente, la ICA aparece en pacientes con una insuficiencia miocárdica establecida previamente (sistólica o diastólica), tal como en una insuficiencia cardiaca congestiva, y que presentan de forma súbita una exacerbación de los síntomas o de los signos después de un periodo de relativa estabilidad (Allen *et al.*, *Can. Med. Assoc. J* 2007, 176, 797). No obstante, la elevada prevalencia de esta afección y las elevadas tasas de morbilidad y mortalidad asociadas con ella dirigen al desarrollo de nuevas opciones de tratamiento. Las dificultades que rodean al tratamiento comienzan con la ausencia de una definición clara y con una insuficiente comprensión de la fisiopatología subyacente de la enfermedad. Hay disponibles muy pocos tratamientos eficaces para la ICA que mejoren los resultados clínicos (Mebazaa *et al. Crit. Care Med.* 2008, 36, S129). Los diuréticos y los vasodilatadores se han usado durante mucho tiempo para estabilizar con éxito a los pacientes con ICA. Sin embargo, las terapias actuales carecen de evidencias de beneficios a largo plazo, especialmente en la reducción de la mortalidad en los pacientes con ICA. Además, las terapias actuales están asociadas con unos efectos adversos graves, tales como arritmias, insuficiencia renal e hipotensión debida a sus efectos vasodilatadores.

La disnea y otros síntomas y signos de la congestión cardiopulmonar son las manifestaciones primarias de la ICA (Kirk *et al.*, *Clin. Courier* 2006, 23, nº 56) y requieren una atención inmediata por parte del médico responsable. Como tal, más allá de la perfusión y la función del órgano final, el uso de productos terapéuticos se dirige predominantemente al alivio de la disnea (Majure *et al.*, *Curr. Treatment Options Cardiovasc. Med.* 2011, 13, 570). Actualmente, el alivio de la disnea es un criterio de valoración primario de la eficacia en los estudios en fase III de la ICA para la aprobación reglamentaria por parte de las agencias gubernamentales. Aparte de ser el síntoma primario de la ICA, la disnea también es la principal causa de hospitalización del paciente. La disnea está a menudo asociada con signos de sobrecarga de líquidos, incluyendo una congestión pulmonar y/o periférica (Gheorghide & Pang, *J Am. Coll. Cardiol.* 2009, 53, 557; Publication Committee for the YMAC Investigators, *JAMA* 2002, 287, 1531; McMurray *et al. JAMA* 2007, 298, 2009; Gheorghide *et al.*, *JAMA* 2007, 297, 1332). La reducción de la disnea y la estabilización del paciente son los principales objetivos de la terapia de la ICA durante las primeras pocas horas de admisión en una instalación sanitaria. Se cree que la consecución de este objetivo tiene un impacto directo sobre la calidad de vida del paciente.

La ICA puede presentarse con unos grados variables de presión arterial sistólica (PAS), entre bajo y grave, cada una con unas recomendaciones terapéuticas únicas (Kirk *et al.*, *Crit. Pathways in Cardiol.* 2008, 7, 103). La hipertensión (definida como una PAS de al menos 140 mm de Hg) en el contexto de una ICA se encuentra en más del 50 % de los pacientes con una ICA que se presentan en los hospitales para su tratamiento. El principal síntoma es una dificultad respiratoria grave manifestada a menudo por una disnea grave. Un segundo grupo de pacientes con ICA también puede presentarse en el hospital con una disnea entre moderada y grave, pero tiene una PAS en el intervalo de entre 110 mm de Hg y 140 mm de Hg. A pesar de la aparente normalidad de su PAS, estos pacientes están gravemente enfermos y requieren un tratamiento urgente de su congestión pulmonar para aliviar su disnea y restaurar sus niveles de oxígeno normales en la sangre arterial.

A pesar del hecho de que la ICA es la causa más prevalente de hospitalización en la población mayor de 65 años, no se han aprobado ni aceptado globalmente nuevas terapias durante más de los últimos 25 años (Metra *et al.*, *Eur. J. Heart Fail.* 2010, 12, 1130; Dickstein *et al.*, *Eur. J. Heart Fail.* 2008, 10, 933; Gheorghide & Pang, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, 53, 557; Hunt *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2009, 53, e1; Metra *et al.*, *Eur. J. Heart Fail.* 2007, 9, 684). Como se muestra en los recientes estudios clínicos de la ICA, se produce un alivio entre moderado y notable de la disnea únicamente en el 40-60 % de los pacientes durante los primeros días después de su admisión (O'Connor *et al. J. Card. Fail.* 2005, 11, 200; Yancy *et al.*, *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006, 47, 1C; Fonarow *et al.*, *J Am. Coll. Cardiol.* 2007, 49, 1943; Cotter *et al.*, *J. Card. Fail.* 2008, 14, 631; Mebazaa *et al.*, *Eur. Heart J.* 2010, 31, 832; Hogg & McMurray, *Eur. Heart J.* 2010, 31, 771). Además, el 10-20 % de los pacientes con ICA desarrolla síntomas

recurrentes y empeora la insuficiencia cardiaca o fallece durante los pocos primeros días después de la admisión (Weatherley *et al.*, *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2009, 23, 633; Cotter *et al.*, *Cardiology* 2009, 115, 29; Torre-Amione *et al.*, *J. Card. Fail.* 2009, 15, 639). La hospitalización de los pacientes con ICA, que comprende el tiempo transcurrido en la unidad de cuidados intensivos (UCI), representa una carga global creciente para los costes de la atención sanitaria.

El documento GB2459983 se refiere a una relaxina H2 farmacéuticamente activa para su uso en el tratamiento de la disnea en un sujeto humano, en el que la disnea está asociada con una insuficiencia cardiaca aguda. También se divulgan métodos de tratamiento de la insuficiencia cardiaca descompensada aguda en pacientes que muestran signos o síntomas en particular de una insuficiencia cardiaca, tales como una elevada presión arterial y un bajo gasto cardiaco, así como los regímenes de dosificación para la administración de la relaxina H2.

Erickson *et al.*, *Pharmacotherapy: The Journal of Human Pharmacology and Drug Therapy*, Volumen 30, Número 5, mayo de 2010, páginas 515-528 desvelan que el clevidipino es un bloqueante de los canales de calcio de dihidropiridina de tercera generación parenteral para la reducción de la presión arterial cuando la terapia oral no es factible o deseable. Formulado en forma de una emulsión inyectable de aceite en agua, el fármaco es un vasodilatador selectivo arterial de acción corta. Los ensayos de eficacia clínica y de seguridad del clevidipino se han centrado principalmente en la gestión de la presión arterial durante la cirugía cardiaca y en pacientes con una hipertensión grave aguda (en las unidades de cuidados intensivos y en las salas de urgencias). En los ensayos en fase III, el clevidipino mostró eficacia para reducir la presión arterial, con una aparición relativamente baja de acontecimientos adversos. En estos estudios se observó una taquicardia refleja, una fibrilación auricular y una insuficiencia renal aguda, y merecen un análisis adicional. La ausencia de unos resultados clínicos específicos que documenten las mejoradas tasas de morbilidad y mortalidad en comparación con otros agentes, las bajas cifras de pacientes tratados y las preocupaciones relativas a la formulación lipídica, necesitan una investigación adicional para ayudar a definir el papel terapéutico del clevidipino.

El documento WO2012135617 se refiere a métodos para reducir los daños por una apoplejía y/o para reducir la presión arterial en un sujeto con una apoplejía en necesidad de los mismos, que comprenden la administración al sujeto de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende un compuesto de dihidropiridina de acción corta, preferentemente clevidipino o una sal o un éster farmacéuticamente aceptable del mismo.

El documento WO2011159706 se refiere de forma general al tratamiento de pacientes que tienen hipertensión pulmonar, tal como una hipertensión pulmonar arterial (HPA), o los síntomas asociados con la misma, mediante la administración de una cantidad terapéuticamente eficaz de ranolazina o de una sal o sales de la misma al paciente.

Por lo tanto, sigue habiendo una necesidad de nuevas terapias para una ICA hipertensiva con respecto a un fármaco antihipertensivo que proporcione un equilibrio óptimo de eficacia, precisión (ajustabilidad) y seguridad en pacientes. Un análisis retrospectivo del subgrupo informa de que el clevidipino, un bloqueante del canal de calcio de la familia de moléculas de la dihidropiridina, puede ser útil en un cierto grupo de población de pacientes para el tratamiento de los pacientes con una hipertensión grave (> 180 mm de Hg) con ICA. Peacock *et al.*, *Congest. Heart Fail.* 2010, 16, 55-9. El relativamente pequeño número de pacientes observados en este análisis de subgrupo impide, sin embargo, la extracción de unas conclusiones de base amplia *Id.* a 55. Por ejemplo, el análisis no aborda el uso de clevidipino para el tratamiento de la disnea en pacientes fuera del grupo de pacientes de la población. Además, los bloqueantes de los canales de calcio de dihidropiridina pueden producir unos efectos inotrópicos negativos y exacerbar la insuficiencia cardiaca, lo que indica que los pacientes con insuficiencia cardiaca deben ser monitorizados cuidadosamente cuando son tratados con dichos agentes (véase Cleviprex® Labeling (8 de diciembre de 2011) en la pág. 5). Como tal, sigue habiendo una necesidad de una investigación adicional y del desarrollo de nuevas estrategias para aliviar la disnea en pacientes con ICA moderadamente hipertensos o normotensos sin la creación de un estado hipotensivo.

Sumario de la invención

La presente invención proporciona terapias para pacientes que padecen o que son susceptibles a una ICA. En particular, la presente invención se refiere al clevidipino para su uso en la reducción de la disnea en un paciente que padece una ICA. El paciente puede tener una PAS de aproximadamente 160 mm de Hg o por encima (por ejemplo, una hipertensión grave), de entre aproximadamente 140 mm de Hg y aproximadamente 160 mm de Hg (por ejemplo, una hipertensión moderada), o de entre aproximadamente 120 mm de Hg y aproximadamente 140 mm de Hg (por ejemplo, normotensión).

Por lo tanto, en un aspecto, la presente invención proporciona una composición farmacéutica que comprende clevidipino para su uso en la reducción de la disnea en un paciente que tiene una insuficiencia cardiaca aguda y una presión arterial sistólica en la situación inicial de entre 120 mm de Hg y menos de 160 mm de Hg. La composición farmacéutica es administrada al paciente en una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende clevidipino, de forma que se controle o se mantenga la presión arterial del paciente dentro de un intervalo de presión arterial objetivo, y/o para reducir la presión arterial del paciente hasta un intervalo de presión arterial objetivo.

Cada uno de los métodos descritos en el presente documento puede comprender adicionalmente la administración de la composición farmacéutica a una dosis inicial, y si la presión arterial no es controlada o mantenida dentro de un

intervalo de presión arterial objetivo o reducida hasta un intervalo de presión arterial objetivo, el ajuste de la dosis para conseguir una presión arterial dentro del intervalo de presión arterial objetivo. El ajuste puede requerir múltiples ajustes de la dosis, y el intervalo de tiempo entre cada ajuste de la dosis puede ser de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 minutos. Cada ajuste de dosis puede ser el doble, o menos del doble, de la dosis previa. En algunos casos, la dosis puede ser ajustada hacia abajo con objeto de controlar o mantener la presión arterial del paciente dentro del intervalo de presión arterial objetivo.

En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede ser administrada por vía intravenosa. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser administrada en forma de un bolo, en forma de una infusión continua o en forma de una combinación de un bolo y una infusión continua.

La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clevidipino para su uso en la reducción de la disnea en un paciente en necesidad del mismo que tiene una ICA y una PAS en la situación inicial (antes de la administración de la composición farmacéutica) de entre aproximadamente 120 mm de Hg y menos de 160 mm de Hg. El paciente puede tener una puntuación de disnea en la situación inicial de al menos aproximadamente 50 mm usando una escala visual analógica (EVA) de 100 mm, y la reducción en la disnea puede ser determinada por una disminución en la puntuación de la disnea usando una EVA. La composición farmacéutica puede ser administrada en forma de una infusión intravenosa a una velocidad de entre aproximadamente 1 mg/h y aproximadamente 32 mg/h de clevidipino y durante una duración de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 72 horas. En algunas realizaciones, la infusión intravenosa puede ser administrada a una velocidad inicial de aproximadamente 2 mg/h de clevidipino, y esta velocidad inicial puede ser mantenida durante al menos aproximadamente 90 segundos. El método puede comprender adicionalmente el ajuste de la infusión intravenosa hasta una velocidad que mantenga la PAS del paciente a no menos de aproximadamente 110 mm de Hg. El método puede adicionalmente controlar, mantener o reducir la PAS del paciente. En el caso en el que el paciente sea normotenso, la PAS del paciente en la situación inicial puede ser de entre aproximadamente 120 mm de Hg y aproximadamente 140 mm de Hg.

Un aspecto adicional de la presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende una cantidad eficaz de clevidipino para su uso en la reducción de la disnea en un paciente que padece una ICA. La composición farmacéutica puede ser una emulsión y, en algunas realizaciones, puede comprender un lípido a entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 30 % (p/v), y un emulsionante a entre aproximadamente 0,2 mg/ml y aproximadamente 20 mg/ml. La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en un agente antimicrobiano, un modificador de la tonicidad, un antioxidante y un coemulsionante. La cantidad de clevidipino en la composición farmacéutica puede ser de entre aproximadamente 0,001 mg/ml y aproximadamente 20 mg/ml.

Un método de preparación de una composición farmacéutica de la invención puede comprender la mezcla de clevidipino con un portador o un diluyente farmacéuticamente aceptable. El método también puede comprender la mezcla del clevidipino con un lípido, un emulsionante y agua, y puede comprender adicionalmente la adición de un agente antimicrobiano, de un modificador de la tonicidad, de un antioxidante y/o de un coemulsionante. El método puede comprender adicionalmente el ajuste del pH de la mezcla a entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 8,8, y/o la introducción de la composición farmacéutica en una jeringa precargada estéril.

Breve descripción de las figuras

La siguiente Descripción Detallada, que se proporciona a modo de ejemplo, pero no pretende limitar la invención únicamente a las realizaciones específicas descritas, puede ser mejor comprendida junto con los dibujos anexos, en los que:

La Figura 1 compara el porcentaje de pacientes que consiguió el intervalo de presión arterial objetivo para los pacientes a los que se les administró clevidipino y para los pacientes a los que se les administró la terapia de tratamiento de referencia (*standard of care*, SOC).

La Figura 2 muestra el cambio medio en la PAS y las puntuaciones medias de la EVA con el tiempo en los pacientes a los que se les administró el clevidipino y en pacientes a los que se les administró una terapia SOC.

Las Figuras 2A y 2B comparan el cambio medio en la PAS entre el clevidipino y la SOC, y entre el clevidipino y los subconjuntos de la SOC (nitroglicerina y nicardipino), respectivamente, durante las tres primeras horas de administración. Las Figuras 2C y 2D comparan la puntuación media de la EVA entre el clevidipino y la SOC, y entre el clevidipino y los subconjuntos de SOC (nitroglicerina y nicardipino), respectivamente, durante las primeras 12 horas de administración.

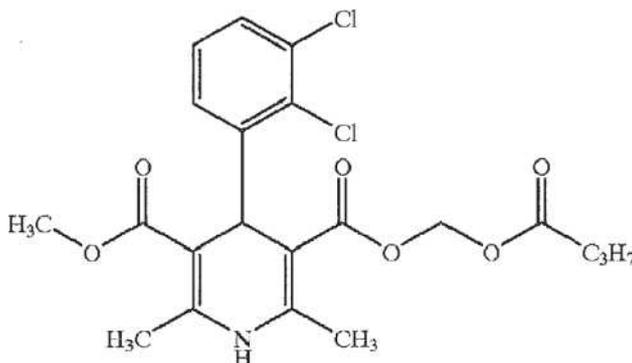
Descripción detallada de la invención

La presente invención se basa en el descubrimiento de que el clevidipino, un compuesto de dihidropiridina de acción corta, es eficaz para controlar, mantener y reducir la presión arterial en un paciente que padece o que es susceptible a una ICA. La presente invención también se basa en el descubrimiento de que el clevidipino es eficaz en el tratamiento, la prevención y el alivio de los síntomas asociados con una ICA, tales como la disnea, en un paciente

que padece o que es susceptible a una ICA. Por lo tanto, la presente invención se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden clevidipino para su uso en la reducción de la disnea en un paciente que padece una ICA.

5 Clevidipino

El clevidipino es un bloqueante del canal de calcio de tipo L de dihidropiridina. Con una semivida muy corta (de aproximadamente 1 minuto), el clevidipino muestra un rápido inicio de la actividad (de entre 2 y 4 minutos) y una rápida desaparición de la actividad (desaparición completa de la actividad en entre 5 y 15 minutos). La estructura química del clevidipino se muestra en la Fórmula I.



Fórmula I

15 El término "clevidipino" según se usa en el presente documento, engloba el compuesto de Fórmula I, así como las formas tautómeras, enantiómeras y diastereómeras del mismo y las mezclas racémicas del mismo, y las sales, los isómeros, los estereoisómeros, las formas cristalinas y amorfas farmacéuticamente aceptables de estos compuestos. Estas formas y las sales alternativas, los procesos para su producción y las composiciones farmacéuticas que los comprenden, son bien conocidos en la materia y se establecen en las Patentes de Estados Unidos nº 5.856.346, 5.739.152 y 6.350.877, así como en las Solicitudes de Patente Internacionales nº PCT/US09/004399 y PCT/US09/52127.

25 El clevidipino es un medicamento antihipertensivo parenteral ideal, ya que proporciona un equilibrio óptimo de eficacia (la capacidad para reducir rápidamente la presión arterial hasta los niveles objetivo), de seguridad (la capacidad para evitar sobreimpulsar una hipotensión y la ausencia de toxicidad o de efectos secundarios) y de precisión (la capacidad para conseguir y mantener los niveles objetivo de la presión evitando una sobreimpulsión, y la velocidad con la que puede conseguirse el ajuste). Adicionalmente, en los pacientes con una disfunción hepática o renal preexistente o intercurrente, los agentes que son metabolizados por vía renal o hepática no son adecuados.

30 Debido a su rápido inicio y desaparición, el clevidipino puede ser ajustado de una forma que permita un rápido ajuste ascendente o descendente de la dosis según lo dictan las circunstancias clínicas, y reduciendo sustancialmente el riesgo de sobreimpulsar una hipotensión, lo que es especialmente importante en pacientes hemodinámicamente inestables. El clevidipino es rápidamente metabolizado a través de las esterasas sanguíneas y tisulares y no se acumula en los tejidos. Por lo tanto, puede ser administrado de forma segura a pacientes con deterioro hepático y renal.

Pacientes

40 Según se usa en el presente documento, un "paciente" con el que pueden llevarse la práctica los métodos de la presente invención, se refiere a un mamífero, preferentemente a un ser humano. Dichos pacientes padecen una ICA.

45 La presión arterial en la situación inicial del paciente es de entre aproximadamente 120 mm de Hg y menos de 160 mm de Hg, y puede ser de entre aproximadamente 120 mm de Hg y aproximadamente 140 mm de Hg.

Insuficiencia cardiaca aguda (ICA)

50 Una ICA puede ser debida a un empeoramiento gradual o rápido de una insuficiencia cardiaca que requiere un tratamiento urgente. Una ICA también puede ser debida a una nueva aparición de una insuficiencia cardiaca a partir de un episodio coronario agudo, tal como un infarto de miocardio (IM). Alternativamente, una ICA puede ser debida a una descompensación cardiaca resultante de una cualquiera o más causas, que incluyen, pero no se limitan a, un desequilibrio neurohormonal, una sobrecarga de líquidos, una arritmia cardiaca y una isquemia cardiaca. Una ICA incluye, pero no se limita a, una ICAD, una insuficiencia de alto gasto, una insuficiencia cardiaca hipertensiva, una

insuficiencia cardíaca vascular, una insuficiencia cardíaca *de novo*, un edema pulmonar, un choque cardiogénico, una insuficiencia cardíaca, una insuficiencia cardíaca crónica descompensada de forma aguda, un síndrome coronario agudo con insuficiencia cardíaca y una insuficiencia cardíaca derecha. Algunas comorbilidades asociadas pueden incluir antecedentes de enfermedad arterial coronaria (EAC), hipertensión, fibrilación auricular (FA) o antecedentes de FA, diabetes, enfermedad cardíaca arteriosclerótica, disfunción o insuficiencia renal, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infecciones o anemia.

Síntomas de la insuficiencia cardíaca aguda

Los síntomas que acompañan a una ICA pueden ser el resultado principalmente de una congestión pulmonar grave debido a unas elevadas presiones de llenado del VI, con o sin limitaciones en el gasto cardíaco. Dichos síntomas pueden incluir, pero no se limitan a, disnea (falta de aliento), fatiga y debilidad, hinchamiento de las extremidades (edema) o del abdomen (ascitis), una frecuencia cardíaca rápida o irregular (palpitaciones), retención de líquidos y dolor pectoral.

La disnea es un síntoma primario de la ICA y la principal causa de hospitalización del paciente. A menudo está asociada con unos signos de sobrecarga de líquidos, que incluyen una congestión pulmonar y/o periférica. La disnea puede ser evaluada usando una EVA de 100 mm. Los pacientes con los que pueden llevarse a la práctica los métodos de la presente invención pueden estar experimentando una disnea con una puntuación en la situación inicial de > 50 mm.

Antecedentes clínicos del paciente

En el pasado el paciente puede haber padecido una encefalopatía hipertensiva, una disección de la aorta, una insuficiencia renal aguda, un edema pulmonar agudo o un IM agudo. El paciente también puede haber padecido previamente, o puede haber sido susceptible a, una insuficiencia cardíaca y/o una disnea. Además, el paciente puede haber padecido una enfermedad cardíaca, un episodio coronario agudo tal como un IM, una enfermedad cardíaca arteriosclerótica, una fibrilación auricular, una diabetes, una disfunción o una insuficiencia renal, antecedentes familiares de apoplejía, una apoplejía previa, un ataque isquémico transitorio previo, una enfermedad pulmonar obstructiva crónica, infecciones, anemia, colesterol alto o anemia falciforme. Además, el paciente puede haber padecido trombosis. La trombosis puede ser una enfermedad de los vasos grandes o una enfermedad de los vasos pequeños. La enfermedad de los vasos grandes puede ser una aterosclerosis, una vasoconstricción, una disección de la aorta, de la carótida o de la arteria vertebral, una enfermedad inflamatoria de la pared de un vaso sanguíneo, una vasculopatía no inflamatoria, la enfermedad de moyamoya o una displasia fibromuscular. La enfermedad inflamatoria de la pared de un vaso sanguíneo puede ser seleccionada entre el grupo que consiste en arteritis de Takayasu, arteritis de células gigantes y vasculitis. La enfermedad de los vasos pequeños puede ser una lipohialinosis, una degeneración fibrinoide o un microateroma.

El paciente puede haber recibido previamente tratamientos adicionales que incluyen, pero no se limitan a, diuréticos, vasodilatadores, inotropos/inodilatores, antagonistas del receptor de la vasopresina, opiáceos, relaxina, istaroxima, cenderitida, donantes de nitroxilo, antihipertensivos o anticoagulantes. Los diuréticos pueden ser diuréticos no ahorradores de potasio (diuréticos del asa), diuréticos de tiazida o diuréticos ahorradores de potasio. Algunos ejemplos de diuréticos incluyen, pero no se limitan a, furosemida, bumetanida, bendroflumetiazida, amilorida y espironolactona. Algunos vasodilatadores pueden incluir nitratos tales como nitroglicerina y dinitrato de isosorbida, nesiritida, nitroprusiato o cinaciguat. Algunos inotropos pueden incluir dopamina, dobutamina, milrinona y levosimendan. El fármaco antihipertensivo puede ser, por ejemplo, diuréticos de tiazida, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ECA), bloqueantes de los canales de calcio, betabloqueantes o antagonistas del receptor de la angiotensina II. El fármaco anticoagulante puede ser warfarina, ácido acetilsalicílico o antiagregantes plaquetarios.

Métodos para el tratamiento de pacientes con una insuficiencia cardíaca aguda

La presente invención proporciona un método para controlar, mantener o reducir la presión arterial en un paciente que padece o que es susceptible a una ICA. Este método comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende clevidipino de forma que se controle o se mantenga la presión arterial del paciente dentro de un intervalo de presión arterial objetivo, y/o para reducir la presión arterial del paciente hasta un intervalo de presión arterial objetivo. La cantidad eficaz de la composición farmacéutica puede ser una cantidad que controle o que mantenga la presión arterial del paciente dentro de un intervalo de presión arterial objetivo y/o que reduzca la presión arterial del paciente hasta un intervalo de presión arterial objetivo. Por ejemplo, la cantidad eficaz de la composición farmacéutica puede ser una cantidad que controle o que mantenga la presión arterial del paciente a, o cerca de, el límite inferior del intervalo de presión arterial objetivo, y/o que reduzca la presión arterial del paciente hasta, o cerca de, el límite inferior del intervalo de presión arterial objetivo.

La presente invención también se refiere a un método para el tratamiento, la prevención o el alivio de los síntomas en un paciente que padece o que es susceptible a una ICA. Este método comprende la administración al paciente de una cantidad eficaz de una composición farmacéutica que comprende clevidipino. Los síntomas pueden incluir

disnea, edema y fatiga. En algunas realizaciones, la cantidad eficaz de la composición farmacéutica puede ser una cantidad que controle o que mantenga la presión arterial del paciente dentro de un intervalo de presión arterial objetivo y/o que reduzca la presión arterial del paciente hasta un intervalo de presión arterial objetivo. En algunos casos, la cantidad eficaz de la composición farmacéutica puede ser una cantidad que controle o que mantenga la presión arterial del paciente a, o cerca de, el límite inferior del intervalo de presión arterial objetivo, y/o que reduzca la presión arterial del paciente hasta, o cerca de, el límite inferior del intervalo de presión arterial objetivo. En ciertas realizaciones, la cantidad eficaz de la composición farmacéutica puede ser una cantidad que sea subterapéutica para el tratamiento de la hipertensión. En algunas realizaciones en particular, si el paciente es normotenso y está experimentando disnea como un síntoma de la ICA, la cantidad eficaz de la composición farmacéutica puede ser una dosis menor de la que se administraría normalmente a un paciente para el tratamiento de la hipertensión.

En ciertas realizaciones, el paciente puede experimentar un alivio de los síntomas en aproximadamente 5 horas o menos una vez iniciada la administración de la composición farmacéutica que comprende el clevidipino. En algunos casos, los síntomas tales como la disnea pueden reducirse (por ejemplo, una mejora en la puntuación de la EVA) en aproximadamente 5 horas, o en aproximadamente 3 horas, después de iniciar la administración de la composición farmacéutica que comprende el clevidipino.

En general, la cantidad eficaz de la composición farmacéutica que comprende clevidipino puede variar dependiendo de los objetivos establecidos, de las características físicas del paciente, de la naturaleza y la gravedad de la ICA y/o de sus signos y síntomas, de la existencia de afecciones médicas relacionadas o no relacionadas, de la composición que comprende el clevidipino, del medio de administración del fármaco al sujeto y de la vía de administración.

Un médico puede determinar un intervalo de presión arterial objetivo de la PAS para el paciente. La diferencia entre los límites superior e inferior del intervalo de presión arterial objetivo puede no ser menor de aproximadamente 20 mm de Hg y puede no ser mayor de aproximadamente 40 mm de Hg. En ciertas realizaciones, el límite inferior del intervalo de presión arterial objetivo puede no estar por debajo de aproximadamente 110 mm de Hg. La presión arterial del paciente en la situación inicial es de entre aproximadamente 120 mm de Hg y menos de 160 mm de Hg, o puede ser de entre aproximadamente 120 mm de Hg y aproximadamente 140 mm de Hg. En algunas realizaciones, si la presión arterial del paciente en la situación inicial es de aproximadamente 140 mm de Hg o mayor, el intervalo de presión arterial objetivo puede ser al menos un 15 % menor que la presión arterial del paciente en la situación inicial.

Cada uno de los métodos descritos en el presente documento puede comprender adicionalmente la administración de la composición farmacéutica a una dosis inicial, y si la presión arterial no es controlada o mantenida dentro del intervalo de presión arterial objetivo o reducida hasta el intervalo de presión arterial objetivo, el ajuste de la dosis para conseguir una presión arterial dentro del intervalo de presión arterial objetivo. El ajuste puede requerir múltiples ajustes de la dosis, y el intervalo de tiempo entre cada ajuste de la dosis puede ser de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 10 minutos. Cada ajuste de la dosis puede ser el doble, o menos del doble, de la dosis previa. En algunos casos, la dosis puede ser ajustada hacia abajo con objeto de controlar o mantener la presión arterial del paciente dentro de un intervalo de presión arterial objetivo.

Según la presente invención, las composiciones farmacéuticas son administradas preferentemente al sujeto en forma de una dosificación parenteral, más preferentemente en forma de una dosificación intravenosa. Por ejemplo, la composición farmacéutica puede ser administrada en forma de un bolo, en forma de una infusión continua o en forma de una combinación de un bolo y una infusión continua. En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica puede ser administrada de forma continua durante un periodo de al menos entre aproximadamente 30 minutos y 96 horas.

La composición farmacéutica puede ser administrada en forma de una infusión intravenosa continua. En algunas realizaciones, la infusión intravenosa es administrada a una velocidad de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 32 mg/h de clevidipino. En ciertas realizaciones, la dosis inicial puede ser de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 20 mg/h de clevidipino, preferentemente de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 2 mg/h de clevidipino. La dosis de ajuste puede ser de entre aproximadamente 0,1 y aproximadamente 50 mg/h, o de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 32 mg/h, o de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 16 mg/h, o de entre aproximadamente 4 y aproximadamente 6 mg/h de clevidipino. El intervalo de tiempo entre los ajustes de dosis es de entre aproximadamente 1 y aproximadamente 30 minutos, o de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 20 minutos, o de entre aproximadamente 5 y aproximadamente 10 minutos. En algunas realizaciones en particular, la dosis puede duplicarse a intervalos cortos (por ejemplo, de 60 segundos) inicialmente, y según se aproxima la PAS del paciente al intervalo de presión arterial objetivo, el aumento en la dosis debería ser menor del doble, y el tiempo entre los ajustes de la dosis puede alargarse hasta entre aproximadamente cada 5 y aproximadamente cada 10 minutos.

El intervalo de presión arterial objetivo puede conseguirse aproximadamente a los 30 minutos de haber iniciado la administración del clevidipino. Durante este periodo inicial de 30 minutos, la composición farmacéutica que comprende el clevidipino puede ser administrada en forma de una monoterapia, con la excepción de los diuréticos y la morfina. En algunas realizaciones, si el intervalo de presión arterial objetivo no se consigue en aproximadamente

30 minutos o no se mantiene después, puede usarse un agente antihipertensivo alternativo, con o sin detener la administración de la composición farmacéutica que comprende el clevidipino.

5 La presente invención se refiere a una composición farmacéutica que comprende clevidipino para su uso en la reducción de la disnea en un paciente en necesidad del mismo que tiene una ICA y que tiene una PAS en la situación inicial de entre aproximadamente 120 mm de Hg y menos de 160 mm de Hg. El método puede comprender la administración de una composición farmacéutica que comprende clevidipino al paciente. El paciente puede tener una puntuación de disnea en la situación inicial de al menos aproximadamente 50 mm usando una EVA de 100 mm, y la reducción en la disnea puede ser determinada por una disminución en la puntuación de la disnea usando una EVA. La composición farmacéutica puede ser administrada en forma de una infusión intravenosa a una velocidad de entre aproximadamente 1 mg/h y aproximadamente 32 mg/h de clevidipino y durante una duración de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 72 horas. En algunas realizaciones, la infusión intravenosa puede ser administrada a una velocidad inicial de aproximadamente 2 mg/h de clevidipino, y esta velocidad inicial puede ser mantenida durante al menos aproximadamente 90 segundos. El método puede comprender adicionalmente el ajuste de la infusión intravenosa a una velocidad que mantenga la PAS del paciente a no menos de aproximadamente 110 mm de Hg. El método puede adicionalmente controlar, mantener o reducir la PAS del paciente. En el caso en el que el paciente sea normotenso, la PAS en la situación inicial del paciente puede ser de entre aproximadamente 120 mm de Hg y aproximadamente 140 mm de Hg.

20 La suspensión de la administración del clevidipino puede permitir que la presión arterial vuelva a un nivel previo al del tratamiento en el paciente, por ejemplo, en aproximadamente 30 minutos o menos. La corta semivida del clevidipino da como resultado una rápida desaparición de la acción, volviendo la presión arterial a los niveles previos al tratamiento en entre aproximadamente 5 y aproximadamente 15 minutos tras la suspensión del clevidipino.

25 La administración de clevidipino también puede conseguir una mejora en los episodios agudos de descompensación cardíaca que incluyen, pero no se limitan a, el tratamiento de una congestión pulmonar y sistémica con o sin un bajo gasto cardíaco resultante de una presión diastólica en el VI, el control/la reducción de la presión arterial, la prevención de lesiones miocárdicas, la mejora en la insuficiencia renal y el tratamiento de la arritmia. Una reversión de la descompensación cardíaca aguda puede dar lugar a una disminución en los niveles en circulación del péptido natriurético cerebral (BNP) y a una reducción en la duración de la estancia hospitalaria de los pacientes con una ICA.

Composiciones farmacéuticas útiles para el tratamiento de pacientes con insuficiencia cardíaca aguda

35 *Composiciones farmacéuticas*

La composición farmacéutica de la presente invención puede ser para controlar, mantener o reducir la presión arterial en un paciente que padece o que es susceptible a una ICA, o puede ser para el tratamiento, la prevención o el alivio de los síntomas en un paciente que padece o que es susceptible a una ICA, de acuerdo con los métodos de la presente invención.

40 La composición farmacéutica puede comprender clevidipino en una cantidad de entre aproximadamente 0,001 y aproximadamente 20 mg/ml, o de entre aproximadamente 0,005 y aproximadamente 1 mg/ml, o de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1 mg/ml, o de entre aproximadamente 0,05 y aproximadamente 0,5 mg/ml. En algunas realizaciones en particular, la cantidad puede ser de aproximadamente 0,5 mg/ml.

50 La composición farmacéutica puede comprender adicionalmente un portador o un diluyente farmacéuticamente aceptable. Los portadores, los diluyentes y los excipientes adecuados en la composición farmacéutica son bien conocidos en la materia. Algunas composiciones farmacéuticas adecuadas incluyen las formulaciones (por ejemplo, soluciones y emulsiones) descritas en las Patentes de Estados Unidos nº 5.856.346, 5.739.152 y 6.350.877, así como en el documento WO2010014234 A1 y en el documento WO2010014727.

55 La composición farmacéutica puede tener un pH de entre aproximadamente 5,6 y aproximadamente 10,0, o de entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 8,8, o de entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 8,0. Por ejemplo, el pH puede ser de aproximadamente 6,2, 6,5, 6,75, 7,0 o 7,5.

60 La composición farmacéutica puede ser una emulsión, un material liofilizado a partir de una emulsión o un concentrado para su reconstitución (sistema autoemulsionante). En ciertas realizaciones, la composición farmacéutica es una emulsión. La emulsión puede comprender el clevidipino, un lípido, un emulsionante y/o agua o un tampón. El lípido puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente el 2 % y aproximadamente el 30 % (p/v) y puede seleccionarse entre el grupo que consiste en aceite de soja, aceite de semilla de cártamo, aceite de oliva, aceite de semilla de algodón, aceite de girasol, aceite de sésamo, aceite de cacahuete, aceite de maíz, triglicéridos de cadena media, triacetina, diésteres de propilenglicol, monoglicéridos, y una mezcla de dos o más de los mismos. El emulsionante puede estar presente a entre aproximadamente 0,2 y aproximadamente 20 mg/ml y puede seleccionarse entre el grupo que consiste en fosfolípidos de yema de huevo, fosfolípidos de soja, fosfatidil

colinas sintéticas, fosfatidil colinas purificadas y fosfatidil colinas hidrogenadas, y mezclas de dos o más de los mismos.

5 La composición farmacéutica también puede comprender un agente antimicrobiano, un modificador de la tonicidad, un antioxidante y/o un coemulsionante. El agente antimicrobiano puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1 mg/ml y puede seleccionarse entre el grupo que consiste en alcohol bencílico, ácido etilendiaminotetraacético (EDTA), ascorbato de sodio, ácido cítrico y las mezclas, los derivados y las sales de los mismos. El modificador de la tonicidad puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 2 y aproximadamente 30 mg/ml. El antioxidante puede estar presente en una cantidad de entre
10 aproximadamente 0,01 y aproximadamente 1 mg/ml y puede seleccionarse entre el grupo que consiste en ascorbato de sodio, citrato de sodio, clorhidrato de cisteína, bisulfato de sodio, metabisulfito de sodio, sulfito de sodio, palmitato de ascorbilo, butilhidroxianisol (BHA), butilhidroxitolueno (BHT), galato de propilo, tocoferol, y una sal farmacéuticamente aceptable de los mismos. El coemulsionante puede estar presente en una cantidad de entre aproximadamente 0,01 y aproximadamente 2 mg/ml y puede seleccionarse entre el grupo que consiste en glicerol (o glicerina), poloxámeros, Kolliphor EL® (anteriormente conocido como Cremophor®, que es aceite de ricino polietoxilado), poloxaminas, estearatos de polioxietileno, ésteres de ácidos grasos de polioxietilén sorbitano, ésteres de ácidos grasos de sorbitano, polisorbatos, succinato de polietilenglicol tocoferol, ácido cólico, ácido desoxicólico, ácido oleico, y las sales farmacéuticamente aceptables de los mismos.

20 Las composiciones farmacéuticas de la presente invención pueden formularse, por ejemplo, para una administración por vía oral, sublingual, intranasal, intraocular, rectal, transdérmica, mucosa, tópica o parenteral. La administración parenteral puede incluir intradérmica, subcutánea (s.c., s.q., sub-Q, hipo), intramuscular (i.m.), intravenosa (i.v. o IV), intraperitoneal (i.p.), intraarterial, intramedular, intracardiaca, intraarticular (en la articulación), intrasinovial (en el área del líquido articular), intracraneal, intraespinal e intratecal (líquidos espinales). Para dicha administración puede usarse cualquier dispositivo adecuado para la inyección parenteral o la infusión de formulaciones de fármacos. Por
25 ejemplo, la composición farmacéutica puede estar contenida en una jeringa estéril precargada.

En algunas realizaciones en particular, la composición farmacéutica que comprende clevidipino es Cleviprex®, que es una emulsión de aceite en agua que contiene aceite de soja (200 mg/ml), glicerina (22,5 mg/ml), fosfolípidos de yema de huevo purificada (12 mg/ml), ácido oleico (0,3 mg/ml), edetato de disodio (0,05 mg/ml) e hidróxido de sodio para ajustar el pH. El Cleviprex® tiene un pH de entre 6,0 y 8,0 y es una emulsión lista para su uso.

Preparación de las composiciones farmacéuticas

35 La presente invención también se refiere a métodos para la preparación de las composiciones farmacéuticas. Los métodos de preparación pueden comprender la mezcla de clevidipino con un portador o un diluyente farmacéuticamente aceptable. Los métodos también pueden comprender la combinación de clevidipino con un lípido, un emulsionante y/o agua. Los métodos pueden comprender adicionalmente la adición de uno o más agentes seleccionados entre el grupo que consiste en un agente antimicrobiano, un modificador de la tonicidad, un antioxidante y un coemulsionante; el ajuste del pH de la mezcla a entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 8,8, o a entre aproximadamente 6,0 y aproximadamente 8,0; y/o la introducción del medicamento en una jeringa estéril precargada.

45 La invención se describirá ahora adicionalmente por medio de los siguientes ejemplos no limitantes, que ilustran adicionalmente la invención y no pretenden ser, ni deberían ser interpretados como, limitantes del ámbito de la invención.

EJEMPLOS

50 Ejemplo 1. El clevidipino mejora la gestión de la presión arterial asociada con una insuficiencia cardiaca aguda

En un estudio sin enmascaramiento aleatorizado en 13 centros participaron pacientes con una ICA con una PAS de > 160 mm de Hg, una puntuación de disnea en sedestación > 50 sobre una EVA de 100 mm y un diagnóstico clínico del médico de ICA con congestión pulmonar mediante una auscultación pectoral. Los pacientes fueron excluidos si
55 necesitaban una intubación endotraqueal, tenían contraindicado el clevidipino (es decir, Cleviprex®), habían recibido cualquier agente antihipertensivo en las 2 horas previas (excepto nitratos no IV de acción corta), tenían dolor pectoral o cambios en el electrocardiograma (ECG), sospecha de disección de la aorta, un infarto de miocardio en los 14 días, embarazo, insuficiencia hepática o insuficiencia renal conocida, o pancreatitis. Los pacientes aptos se distribuyeron aleatoriamente a 1:1 para recibir bien clevidipino o bien una SOC en la primera hora de su presentación en la sala de emergencias.

60 Durante la distribución aleatoria, el médico responsable registró un intervalo de presión arterial objetivo de 30 minutos hasta alcanzar una reducción mínima de aproximadamente un 15 % en la presión arterial con respecto a la situación inicial, en la que la diferencia entre los límites superior e inferior del intervalo de presión arterial objetivo era de entre aproximadamente 20 mm de Hg y aproximadamente 40 mm de Hg.

El clevidipino se inició a 2,0 mg/h durante 3 minutos y después se duplicó cada 3 minutos hasta un máximo de 32,0 mg/h, hasta que se alcanzó el intervalo de presión arterial objetivo. La terapia SOC fue según la práctica habitual de la institución. Durante los 30 minutos iniciales de tratamiento, el clevidipino o la SOC (denominados en conjunto "fármaco en estudio") se administró en forma de una monoterapia, excepto en los casos de necesidad médica o de seguridad para el paciente. Si no se alcanzaba el intervalo de presión arterial objetivo en 30 minutos, o no se mantenía a continuación, se permitían agentes antihipertensivos alternativos a discreción del médico, con o sin la continuación del fármaco en estudio. Si un paciente con clevidipino no conseguía alcanzar el intervalo de presión arterial objetivo, se permitía un medicamento adicional no bloqueante del canal de calcio para la hipertensión.

Se analizaron dos poblaciones. La población "de seguridad" incluye a todos los pacientes que recibían cualquier fármaco en estudio, y se usó para todos los análisis de la seguridad. La población "ICA confirmada" o población "ICA", usada para todos los análisis de la eficacia, consistía en todos los pacientes de seguridad con (a) un aclaramiento de creatina > 30 ml/h (estimado según la fórmula de Cockcroft-Gault) y un BNP > 400 (o pro-hormona N-terminal del péptido natriurético cerebral (NTpro-BNP) > 900 pg/ml) corregido para la obesidad mediante la duplicación del BNP si el índice de masa corporal (IMC) excedía los 35 kg/m²; o (b) pruebas mediante una radiografía de tórax de la congestión pulmonar.

Participó y se trató un total de 104 pacientes (51 pacientes que recibían el clevidipino y 53 pacientes que recibían la SOC), y constituían el grupo de seguridad. De este grupo de seguridad, 19 pacientes (7 que recibían el clevidipino, 12 que recibían la SOC) no cumplían los criterios predefinidos de una ICA confirmada, 15 pacientes (7 que recibían el clevidipino, 8 que recibían la SOC) carecían de pruebas de congestión pulmonar, y 4 pacientes (0 que recibían el clevidipino, 4 que recibían la SOC) tenían desviaciones del protocolo tales como un uso previo de agentes antihipertensivos o síntomas insuficientes. Esto dio como resultado una población de ICA de 85 pacientes (44 que recibían el clevidipino, 41 que recibían la SOC). La Tabla 1 describe la población del estudio, que muestra que la demografía, los antecedentes médicos y las características en la situación inicial eran similares para los grupos de seguridad y de ICA, y que no había diferencias entre los grupos debidas a la ubicación del tratamiento (Tabla 1). En conjunto, la puntuación media de la EVA en la situación inicial era de 65 mm.

Tabla 1. Características de la población de pacientes y presión arterial sistólica objetivo.

Características	Población de ICA (n = 85)		Población de seguridad (n = 104)	
	Clevidipino (n = 44)	SOC (n = 41)	Clevidipino (n = 51)	SOC (n = 53)
Demografía				
Edad (años) ^a	62 [15,3]	60 [13,9]	62 [14,9]	60 [14,9]
Mujer	n = 21 (47,7 %)	n = 22 (53,7 %)	n = 25 (49,0 %)	n = 29 (54,7 %)
Afroamericano	n = 32 (72,7 %)	n = 34 (82,9 %)	n = 39 (76,5 %)	n = 44 (83,0 %)
IMC ^a	34,6 [9,6]	34,8 [12,0]	34,5 [9,2]	33,5 [11,3]
Antecedentes clínicos				
Hipertensión	n = 42 (95,5 %)	n = 40 (97,6 %)	n = 48 (94,1 %)	n = 50 (94,3 %)
Enfermedad arterial coronaria	n = 18 (40,9 %)	n = 16 (39,0 %)	n = 18 (35,3 %)	n = 19 (35,8 %)
Diabetes	n = 23 (52,3 %)	n = 21 (51,2 %)	n = 27 (52,9 %)	n = 26 (49,1 %)
EPOC	n = 10 (22,7 %)	n = 9 (22,0 %)	n = 12 (23,5 %)	n = 10 (18,9 %)
Hospitalización por IC en el último año	20/29 (69,0 %)	19/31 (61,3 %)	23/34 (67,6 %)	23/37 (62,2 %)
Fracción de eyección (%) ^{a,b}	45,4 [14,9]	44,3 [14,0]	45,0 [15,1]	45,1 [14,0]
EVA en la situación inicial, resultados de laboratorio y resultados de los rayos X				
EVA de disnea en la situación inicial (mm) ^a	65,0 [18,8]	67,7 [20,6]	64,8 [18,0]	64,8 [21,2]
BUN (mg/dl) ^a	19,6 [13,5]	19,8 [13,4]	21,3 [15,4]	26,4 [40,3]
Creatinina (mg/dl) ^a	1,4 [1,0]	1,4 [1,1]	1,6 [1,4]	2,1 [4,3]
Sodio (mmol/l) ^a	139,5 [6,4]	141,5 [4,7]	139,8 [6,1]	141,8 [4,6]
cTnT > 0,1 ng/ml	6/36 (16,7 %)	8/30 (26,7 %)	8/43 (18,6 %)	12/41 (29,3 %)
BNP (pg/ml) ^a	894,5 [755,4]	924,5 [952,3]	948,2 [954,3]	1022,9 [1122,9]
ICA confirmada				
Rayos X de tórax	n = 15 (34 %)	n = 10 (24 %)	n = 15 (29 %)	n = 12 (23 %)
Laboratorio	n = 14 (32 %)	n = 9 (22 %)	n = 14 (28 %)	n = 11 (21 %)
Ambos	n = 15 (34 %)	n = 22 (54 %)	n = 15 (29 %)	n = 22 (42 %)
Total	n = 44 (100 %)	n = 41 (100 %)	n = 44 (86 %)	n = 45 (85 %)
PAS en la situación inicial ^a	189,5 [26,4]	187,5 [20,5]	188,2 [25,0]	184,8 [21,9]
Presiones arteriales sistólicas objetivo				
PAS alta objetivo (mm de Hg) ^a	156,7 [14,5]	155,6 [13,9]	155,6 [14,1]	153,8 [15,4]

% de diferencia entre la PAS inicial y la alta objetivo ^a	-16,5 [8,7]	-16,5 [7,4]	-16,6 [8,4]	-16,2 [8,4]
PAS baja objetivo (mm de Hg) ^a	130,0 [13,1]	129,0 [14,5]	129,1 [12,9]	127,8 [14,6]
% de diferencia entre la PAS inicial y la baja objetivo ^a	-30,6 [8,8]	-30,9 [7,0]	-30,7 [8,4]	-30,4 [7,7]

a = indicada como la media [desviación típica]

b = para la población de seguridad: n = 26 para los pacientes que recibían el clevidipino, n = 26 para los pacientes que recibían la SOC

5 para la población de ICA: n = 23 para los pacientes que recibían el clevidipino, n = 22 para los pacientes que recibían la SOC
EPOC = enfermedad pulmonar obstructiva crónica;
BUN = nitrógeno ureico en sangre;
cTnT = troponina cardiaca T

10 El diagnóstico clínico inicial de ICA fue confirmado tras la administración del fármaco en estudio mediante una radiografía de tórax y/o la evaluación del péptido natriurético. Los datos históricos de la fracción de eyección se registraron cuando estaban disponibles. También se evaluó la seguridad de una infusión prolongada de clevidipino (de hasta 96 horas según el protocolo) en comparación con la SOC intravenosa mediante los parámetros de laboratorio, los acontecimientos adversos a lo largo de 7 días o el egreso (lo que se produjera en primer lugar) y los
15 acontecimientos adversos graves a lo largo de los 30 días posteriores a la distribución aleatoria.

La Tabla 2 muestra la administración del fármaco en estudio los 30 primeros minutos y a continuación. A la mayor parte (86,8 %) de los pacientes de seguridad que recibían la SOC se les había administrado bien nitroglicerina (56,6 %) o bien nicardipino (30,2 %) (Tabla 2). La media [desviación típica (DT)] del tiempo de demora desde la admisión hasta el estudio era de 3,2 h [1,9 h] y de 2,7 h [1,8 h] (p = 0,243) para los pacientes que recibían el
20 clevidipino y la SOC, respectivamente.

El intervalo de presión arterial objetivo se conseguía de una forma más fiable en los pacientes tratados con clevidipino (31/44, 70,5 %) que en aquellos tratados con la SOC (15/41, 36,6 %) (p = 0,002). Para los pacientes en
25 los que se conseguía el intervalo de presión arterial objetivo, aquellos tratados con clevidipino alcanzaban este objetivo en un tiempo medio de 15 min (intervalo intercuartil (IQR) de 12-18 min) por oposición a los 18 min (IQR de 9-27 min) para aquellos tratados con la SOC (p = 0,0006) (véase la Figura 1).

Tabla 2. Administración del fármaco antihipertensivo en estudio por vía intravenosa (población de seguridad)

Marco temporal	Nombre del fármaco (n), unidad de dosificación	Media por paciente de las velocidades de infusión medianas del paciente individual [DT]	Velocidades de infusión (mín., máx.)	Media de la dosis total administrada [DT]
Desde el inicio del fármaco en estudio hasta los 30 minutos	Clevidipino (51), mg/h	6,4 [3,4]	1,0, 16,0	4,6 [3,1]
	Medicamentos de la SOC			
	Nitroglicerina (30), mg/h	40,8 [40,9]	3,3, 200	1,3 [1,4]
	Nicardipino (16), mg/h	6,2 [2,6]	1,0, 10,0	3,2 [1,4]
	ISDN (4), mg/h	180,5 [254,1]	1,0, 540	4,75 [4,9]
	Hidralazina (1), mg	-----	-----	20 (bolo único)
	Diltiazem (1), mg	-----	-----	5 (bolo único)
Desde los 30 minutos hasta que se detiene la infusión	Nitroprusiato (1), mcg/min	13,3	13,3, 13,3	0,4
	Clevidipino (51), mg/h	7,6 [5,4]	1,0, 24,0	24,6 [36,9]
	Medicamentos de la SOC			
	Nitroglicerina (30), mg/h	65 [60]	3,3,233	55,3 [97,5]
	Nicardipino (16), mg/h	8,2 [4,0]	1,0, 15,0	15,4 [13,0]
	ISDN (4), mg/h	61 [103,3]	1,0, 180	12,01 [4,8]
	Hidralazina (1), mg	-----	-----	-----
Diltiazem (1), mg	10	10, 10	38,7	
Nitroprusiato (1), mcg/min	13,3	13,3, 13,3	3,0	

30 ISDN = dinitrato de isosorbida

Además, los pacientes tratados con clevidipino requirieron menos antihipertensivos adicionales (el 15,9 % frente al 51,2 %, p = 0,0005). La mayoría en ambos grupos recibió diuréticos (el 75 % de los pacientes que recibían el clevidipino, el 83 % de los pacientes que recibían la SOC), aunque de aquellos pacientes a los que se les administró furosemida (el 75 % de los pacientes que recibían el clevidipino, el 76 % de los pacientes que recibían la SOC), a los
35

pacientes que recibían el clevidipino se les administraron unas dosis menores (de 58,2 mg frente a 78,1 mg, $p = 0,006$).

5 Los pacientes que recibían el clevidipino y los pacientes que recibían la SOC tenían unas tasas similares de estar en, pero no por debajo de, el intervalo de presión arterial objetivo (el 45,5 % frente al 51,2 %, respectivamente; $p = 0,059$). En los primeros 30 minutos del estudio, ningún paciente tenía una PAS por debajo de 102 mm de Hg. Globalmente, 16 pacientes excedieron su límite inferior del intervalo de presión arterial objetivo; 15 pacientes que recibían el clevidipino y 1 paciente que recibía la SOC ($p < 0,001$) excedieron el límite inferior en una media de 8,7 mm de Hg y 13 mm de Hg, respectivamente. También, ningún paciente desarrolló signos o síntomas de hipoperfusión con un fármaco del estudio.

15 Durante el resto del estudio, se produjo una PAS < 90 mm de Hg en 3 pacientes que recibían el clevidipino (5,9 %), que duró una mediana (IQR) de 3,3 minutos (1,3, 6,6) y en 1 paciente que recibía la SOC (1,9 %), que duró 13 minutos. La proporción de tiempo en la que la PAS era < 90 mm de Hg para un fármaco en estudio era del 2,5 % y del 1,1 % para los pacientes que recibían el clevidipino y los pacientes que recibían la SOC, respectivamente ($p = 0,510$). Se produjo una hipotensión sintomática en un paciente que recibió el clevidipino, 3,5 horas después de haber finalizado la administración del clevidipino. No había ninguna diferencia en la respuesta de la presión arterial relacionada con la fracción de eyección

20 Finalmente, los cambios en la frecuencia cardíaca media [DT] desde la situación inicial hasta los 30 minutos eran similares entre los pacientes que recibían el clevidipino (2,6 lpm [10,6 lpm]) y los pacientes que recibían la SOC (1,1 lpm [8,4 lpm]) ($p = 0,424$).

25 El área bajo la curva (AUC) fuera de la presión arterial objetivo era menor en los pacientes tratados con el clevidipino en comparación con los pacientes tratados con la SOC (mediana de 379 mm de Hg x min/h y un IQR de 192-608 mm de Hg x min/h, frente a una mediana de 755 mm de Hg x min/h y un IQR de 374-1172 mm de Hg x min/h) ($p = 0,002$). El AUC por encima de la presión arterial objetivo también era menor en los pacientes que recibían el clevidipino que en los pacientes que recibían la SOC, con una mediana de 327 mm de Hg x min/h y un IQR de 169-608 mm de Hg x min/h para los pacientes a los que se les administró el clevidipino, por oposición a una mediana de 755 mm de Hg x min/h y un IQR de 368-1172 mm de Hg x min/h para los pacientes a los que se les administró la SOC ($p = 0,0007$). Por otro lado, el AUC por debajo de la presión arterial objetivo era mayor para los pacientes tratados con clevidipino que con la SOC, con unas medianas de 0 mm de Hg x min/h para ambos grupos y unos IQR de 0-42 mm de Hg x min/h y de 0-0 mm de Hg x min/h, respectivamente ($p = 0,003$).

35 Solo se requirió intubación endotraqueal en un paciente que recibía la SOC. Cinco pacientes fallecieron en los 30 días de tratamiento (3 pacientes que recibían el clevidipino, 2 pacientes que recibían la SOC; $p = 0,615$) y ninguno durante la administración del fármaco en estudio. El investigador no consideró que ninguno de estos acontecimientos estuviera relacionado con el fármaco del estudio, ni el Comité de Monitorización de la Seguridad de los Datos, que monitorizó independientemente la seguridad del paciente a lo largo del estudio. Los pacientes que recibían el clevidipino y los pacientes que recibían la SOC tenían una incidencia similar de acontecimientos adversos graves (el 23,5 % frente al 18,9 %, respectivamente; $p = 0,561$) y de acontecimientos adversos emergentes relacionados con el tratamiento farmacológico (TEAE) (el 9,8 % frente al 13,2 %, respectivamente; $p = 0,587$) (véase la Tabla 3). Una cefalea entre leve y moderada, que se produjo predominantemente en los pacientes que recibían la SOC, era el TEAE más común. No había ninguna diferencia clínicamente significativa en la frecuencia de los TEAE entre los grupos de tratamiento.

Tabla 3. Estudio de los acontecimientos adversos emergentes relacionados con el tratamiento farmacológico (población de seguridad)

Categoría	Clevidipino (n = 51)	SOC (n = 53)	Total (n = 104)
Pacientes con al menos un TEAE relacionado	n = 5 (9,8 %)	n = 7 (13,2 %)	n = 12 (11,5 %)
Término preferido			
Cefalea	n = 1 (2,0 %)	n = 7 (13,2 %)	n = 8 (7,7 %)
Molestias abdominales	n = 1 (2,0 %)	n = 0 (0 %)	n = 1 (1,0 %)
Dolor abdominal	n = 1 (2,0 %)	n = 0 (0 %)	n = 1 (1,0 %)
Eritema	n = 1 (2,0 %)	n = 0 (0 %)	n = 1 (1,0 %)
Mialgia	n = 1 (2,0 %)	n = 0 (0 %)	n = 1 (1,0 %)
Náuseas	n = 1 (2,0 %)	n = 0 (0 %)	n = 1 (1,0 %)
Taquicardia ventricular	n = 1 (2,0 %)	n = 0 (0 %)	n = 1 (1,0 %)
Visión borrosa	n = 1 (2,0 %)	n = 0 (0 %)	n = 1 (1,0 %)

Mientras que los pacientes que recibían el clevidipino y los pacientes que recibían la SOC tenían unas tasas similares de procedimientos diagnósticos (14 pacientes (27,5 %) y 12 pacientes (22,6 %), respectivamente) ($p = 0,571$), los pacientes que recibían el clevidipino tenían menos procedimientos diagnósticos (0 pacientes (0 %) frente a 9 pacientes (17 %)) ($p = 0,003$), que se definieron como una línea arterial, una intubación, una desfibrilación, la colocación de un marcapasos, una diálisis, una revascularización coronaria y/o una cirugía. Los pacientes que recibían el clevidipino tampoco presentaron ninguna tendencia significativa a menores emisiones hospitalarias (90,2 % frente al 98,1 %) ($p = 0,083$), a menos acciones en la UCI (22,9 % frente al 26,9 %) ($p = 0,644$), a unas estancias medianas en el hospital más cortas (4,0 días frente a 5,0 días) ($p = 0,235$), a menos readmisiones en urgencias/hospital a los 30 días por cualquier causa (14,9 % frente al 16,7 %) ($p = 0,813$) y a unos periodos fuera del hospital más largos antes de una rehospitalización (11,0 días frente a 5,0 días) ($p = 0,092$).

Estos resultados sugieren que el uso de clevidipino puede ser seguro y eficaz en los pacientes hipertensos con una ICA. Además, los resultados del AUC demuestran que el control de la presión arterial era mejor en los pacientes que recibían el clevidipino en comparación con los pacientes que recibían la SOC.

Ejemplo 2. El clevidipino mejora la disnea asociada con la insuficiencia cardiaca aguda

Se evaluó el efecto del clevidipino sobre la disnea en los pacientes descritos en el Ejemplo 1. La disnea fue evaluada mediante una EVA de 100 mm, en la que una puntuación de 0 era "sin disnea" y una puntuación de 100 representaba la "peor disnea posible". La disnea fue evaluada inmediatamente antes de la administración del fármaco en estudio y 15, 30, 45, 60, 120, 360 y 720 minutos después. Además, se realizaron tanto la escala de vasodilatación en la gestión de la insuficiencia cardiaca congestiva (*Vasodilation in the Management of Acute Congestive Heart Failure*, VMAC), una puntuación relativa de Likert de 7 puntos, como la evaluación de la disnea provocada (*Provocative Dyspnea Assessment*, PDA) (Pang *et al*, *Eur Heart J* 2008, 29) en las posiciones de sedestación y supina, y se registraron.

En los primeros 30 minutos después de la administración del fármaco en estudio, había una notable mejora en la disnea que era paralela a la disminución en la presión arterial en ambos grupos (compárense las Figuras 2A y 2C). A los 45 minutos, la disminución media en la EVA [DT] con respecto a la situación inicial era mayor en los pacientes tratados con clevidipino, en comparación con los pacientes que recibían la SOC (37,1 mm [20,9 mm] frente al 27,9 mm [7,1 mm]) ($p = 0,02$). El mayor efecto sobre la disnea en los pacientes a los que se les administró el clevidipino se mantuvo hasta la marca de 3 horas. Por ejemplo, las puntuaciones de disnea de la EVA para los pacientes con clevidipino y con SOC eran de 21,7 [18,79] mm y de 33,4 [24,93] mm, respectivamente ($p = 0,0203$), 1 hora después de la administración de los fármacos en estudio, y de 17,8 [16,0] mm y de 31,8 [25,5] mm, respectivamente ($p = 0,0152$), 2 horas después de la administración de los fármacos en estudio.

Con el tiempo, las puntuaciones de disnea de la EVA disminuyeron más con respecto a la situación inicial con el clevidipino que con la SOC (tratamiento x efecto temporal, $p = 0,037$) y las puntuaciones de la VMAC y de la PDA no tenían ninguna tendencia significativa hacia una mayor mejora con el clevidipino que con la SOC.

También se evaluó la disminución en la EVA y la PAS con el tiempo para los subconjuntos de nitroglicerina y de nicardipino de la SOC (Figuras 2B y 2D). El nicardipino redujo la PAS de una forma similar al clevidipino, pero ni la nitroglicerina ni el nicardipino mejoraron la EVA tan rápidamente como el clevidipino.

Como el clevidipino, el nicardipino es un bloqueante del canal de calcio de tipo L y está en la misma clase farmacológica de agentes que el clevidipino, pero el efecto del clevidipino sobre la disnea era significativamente mayor que el efecto del nicardipino sobre la disnea. Sin desear estar ligados a ninguna teoría, esto sugiere que el clevidipino puede tener un efecto único para aliviar la disnea.

Estos resultados demuestran que el clevidipino conduce a una mejora más rápida y más pronunciada en la disnea en los pacientes que padecen una insuficiencia cardiaca que la terapia SOC. Además, los resultados sugieren que el clevidipino puede actuar en particular como un agente de reducción de la disnea.

Ejemplo 3: el clevidipino puede mejorar la disnea en pacientes con insuficiencia cardiaca aguda con una PAS por debajo de 160 mm de Hg.

Se está llevando a cabo una investigación controlada sobre los efectos del clevidipino, en comparación con placebo o con una SOC, sobre pacientes con una ICA, una PAS > 120 mm de Hg y una disnea entre moderada y grave (definida como > 50 mm en una EVA de 100 mm notificada por el paciente).

La investigación se divide en dos fases: la fase 1, que es un estudio con enmascaramiento doble que comparará los efectos del clevidipino y de un placebo, y la fase 2, que es un estudio sin enmascaramiento que comparará los efectos del clevidipino con una SOC.

Inscripción

En la fase 1 se inscribirán los pacientes y se distribuirán aleatoriamente con un enmascaramiento doble, basándose en un diagnóstico clínico de ICA por parte del médico responsable, para recibir bien clevidipino o bien un placebo intravenoso correspondiente en una proporción de 1:1. Todos los pacientes serán distribuidos aleatoriamente y tratados en las tres horas de su presentación en la sala de emergencias. Se permitirá que los pacientes reciban toda la terapia de apoyo según el criterio del médico responsable, excepto medicamentos antihipertensivos intravenosos, incluyendo nitratos. La distribución aleatoria para la fase 1 se detendrá después de que se hayan confirmado 100 pacientes con ICA, que se realiza retrospectivamente y se define como un BNP > 400 pg/ml o un NTproBNP > 900 pg/ml, o por la presencia de congestión en una radiografía de tórax. Los objetivos del tratamiento de la presión arterial se definirán en función de si la PAS en la situación inicial del paciente está en el intervalo de entre 120 mm de Hg y menos de 140 mm de Hg (120 - < 140 mm de Hg), o entre 140 mm de Hg y 160 mm de Hg (\geq 140 - 160 mm de Hg). En el mayor estrato de la PAS, los objetivos de la presión arterial serán determinados por el médico responsable mediante el registro de un intervalo de presión arterial objetivo hasta alcanzar una reducción mínima en la presión arterial del 15 % con respecto a la situación inicial. En los pacientes que se presentan en el menor estrato de la PAS PAS, el intervalo de presión arterial objetivo no debería ser menor de 110 mm de Hg.

La fase 2 será idéntica a la fase 1, pero tendrá una inscripción de 300 pacientes y serán distribuidos aleatoriamente sin enmascaramiento para recibir bien clevidipino o bien un tratamiento con una SOC en una proporción de 1:1. La distribución aleatoria se detendrá después de que se hayan confirmado 300 pacientes con ICA. Particularmente, si los pacientes con una PAS en la situación inicial de entre 120 mm de Hg y < 140 mm de Hg están menos cortos de aliento al presentarse, y por lo tanto muestran un tamaño menor del efecto, entonces los pacientes con una PAS en la situación inicial de entre 120 mm de Hg y < 140 mm de Hg pueden no ser inscritos en la fase 2. Por lo demás, la fase 2 implicará a los pacientes con una PAS en la situación inicial de > 120 mm de Hg.

Los criterios de inclusión y de exclusión globales para ambos estudios se muestran en la Tabla 2:

Tabla 2. Criterios de inclusión y de exclusión.

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
<ul style="list-style-type: none"> • Edad de 18 años o mayor y proporcionando un consentimiento informado por escrito • Presentación coherente con una ICA manifestada por congestión pulmonar y la presencia de estertores o una radiografía de tórax anormal • Puntuación de disnea (en sedestación) > 50 mm en una escala visual análoga de 100 mm • Una PAS en la situación inicial > 120 mm de Hg (medida inmediatamente antes del inicio con el fármaco en estudio (es decir, clevidipino, placebo o SOC)) 	<ul style="list-style-type: none"> • Administración de un agente antihipertensivo oral o IV en las 2 horas previas a la distribución aleatoria (se permiten los nitratos de acción corta no IV) • Dolor pectoral y/o electrocardiograma (ECG) con cambios en el segmento ST coherentes con un síndrome coronario agudo • Conocimiento o sospecha de una disección en la aorta • Infarto agudo de miocardio (IAM) en los 14 días previos • Insuficiencia renal dependiente de diálisis • Necesidad de una intubación endotraqueal inmediata • Mujer con un posible embarazo o en lactancia • Intolerancia o alergia a los bloqueantes de los canales de calcio • Alergia al aceite de soja o a la lecitina • Insuficiencia hepática, cirrosis o pancreatitis conocida • Directivas previas contra un soporte vital avanzado (sin medidas de reanimación) • Participación en otros estudios de investigación clínica que impliquen la evaluación de otros fármacos o dispositivos en investigación en los 30 días de la inscripción

Protocolo de la fase 1 para la administración del fármaco en estudio

En la fase 1, antes la distribución aleatoria, debe ser predeterminado un intervalo objetivo de la PAS específico para el paciente para la reducción deseada en la presión arterial. La diferencia entre los límites superior e inferior del intervalo de presión arterial objetivo no debería ser menor de 20 mm de Hg ni mayor de 40 mm de Hg, y en ningún caso, el límite inferior del intervalo de la PAS objetivo debería ser menor de 110 mm de Hg. Una PAS menor de 90 mm de Hg se considerará hipotensión. Para los pacientes distribuidos aleatoriamente con clevidipino o con placebo, la dosificación será según la etiqueta aprobada y la infusión debe ser administrada por vía intravenosa a una velocidad inicial de 2 mg/h; esta velocidad se mantendrá durante los primeros 1,5 min (90 segundos). Si la reducción objetivo en la PAS no se consigue en 1,5 minutos usando una dosis de 2 mg/h, la infusión del clevidipino debe ser ajustada mediante incrementos dobles cada 1,5 min según sea tolerado por el paciente, para conseguir una PAS en el intervalo objetivo especificado previamente. La velocidad de infusión del clevidipino también puede reducirse con objeto de conseguir una PAS dentro del intervalo de presión arterial objetivo. La velocidad de infusión mínima es de 1 mg/h y la velocidad de infusión máxima no excederá los 32 mg/h. Si se consigue el intervalo de presión arterial objetivo con cualquiera de estas dosis de ajuste, la velocidad debe ser continuada durante el tiempo que sea necesario para mantener el intervalo de presión arterial objetivo durante hasta 24 horas. Si no se alcanza el efecto

reductor deseado en la presión arterial con el fármaco en estudio en 30 minutos o no se mantiene a continuación, puede usarse cualquier agente antihipertensivo alternativo, con o sin suspender la infusión del fármaco en estudio.

5 El agente alternativo debería ser usado según la práctica de tratamiento de la institución. Durante los 30 min iniciales del periodo de tratamiento, sin embargo, el fármaco en estudio debe ser administrado como una monoterapia con la excepción de diuréticos y morfina. La infusión del fármaco en estudio puede suspenderse en cualquier momento por razones de seguridad.

10 El clevidipino será administrado en forma de Cleviprex®, que es una emulsión de aceite en agua estéril de color blanco opaco lista para su uso para una administración intravenosa. Se suministrará en viales de vidrio transparente de tipo I de 50 ml, cerrados con un tapón de caucho gris y precintados una cápsula de aluminio.

15 El placebo se suministrará en viales de vidrio transparente de tipo I de 50 ml idénticos a los viales de clevidipino y con tendrán una emulsión de aceite en agua al 20 % estéril de color blanco opaco lista para su uso idéntica (Intralipid®) para una administración intravenosa.

El clevidipino o el placebo será administrado durante un mínimo de 30 minutos y una duración máxima de 24 horas, según determine el investigador. Se realizará un seguimiento de los pacientes durante las 3 horas posteriores a la terminación del fármaco en estudio.

20 *Protocolo de la fase 2 para la administración del fármaco en estudio*

25 En la fase 2, debe ser predeterminado un intervalo de presión arterial objetivo específico para el paciente para la reducción deseada en la presión arterial. La diferencia entre los límites superior e inferior del intervalo de presión arterial objetivo no debería ser menor de 20 mm de Hg ni mayor de 40 mm de Hg, y en ningún caso, el límite inferior del intervalo de la presión arterial objetivo debería ser menor de 110 mm de Hg. Una PAS menor de 90 mm de Hg se considerará hipotensión. La infusión de clevidipino debe ser administrada por vía intravenosa a una velocidad inicial de 2 mg/h; esta velocidad se mantendrá durante los primeros 1,5 min (90 segundos). Si la reducción objetivo en la PAS no se consigue en 1,5 minutos usando una dosis de 2 mg/h, la infusión del clevidipino debe ser ajustada mediante incrementos dobles cada 1,5 min según sea tolerado por el paciente, para conseguir una PAS dentro del intervalo de presión arterial objetivo. La velocidad de infusión del clevidipino también puede reducirse con objeto de conseguir una PAS dentro del intervalo de presión arterial objetivo. La velocidad mínima de infusión es de 1 mg/h y la velocidad máxima de infusión no excederá los 32 mg/h.

35 Si no se alcanza el efecto reductor deseado en la presión arterial con el fármaco en estudio en 30 minutos o no se mantiene a continuación, puede usarse cualquier agente antihipertensivo alternativo, con o sin suspender la infusión del fármaco en estudio. El agente alternativo debería ser usado según la práctica de tratamiento de la institución. Durante los 30 minutos iniciales del periodo de tratamiento, sin embargo, el fármaco en estudio debe ser administrado como una monoterapia. No se recomienda el uso de un(os) agente(s) antihipertensivo(s) (terapia de rescate alternativa) ni la modificación del intervalo de presión arterial objetivo, y se limita a cuando sea médicamente necesario para mantener la seguridad del paciente.

40 Para los pacientes distribuidos aleatoriamente para recibir la SOC, la infusión debe ser continua y administrada según la práctica de tratamiento institucional, y el ajuste de la dosis debe llevarse a cabo hasta la dosis máxima permitida o máxima tolerada para conseguir la PAS objetivo.

45 El clevidipino será administrado en forma de Cleviprex®, que es una emulsión de aceite en agua estéril de color blanco opaco lista para su uso para una administración intravenosa. Se suministrará en viales de vidrio transparente de tipo I de 50 ml, cerrados con un tapón de caucho gris y precintados una cápsula de aluminio.

50 El clevidipino será administrado durante un mínimo de 30 minutos y una duración máxima de 24 horas, según determine el investigador. Se realizará un seguimiento de los pacientes durante las 3 horas posteriores a la terminación del fármaco en estudio.

55 *Evaluación de los pacientes*

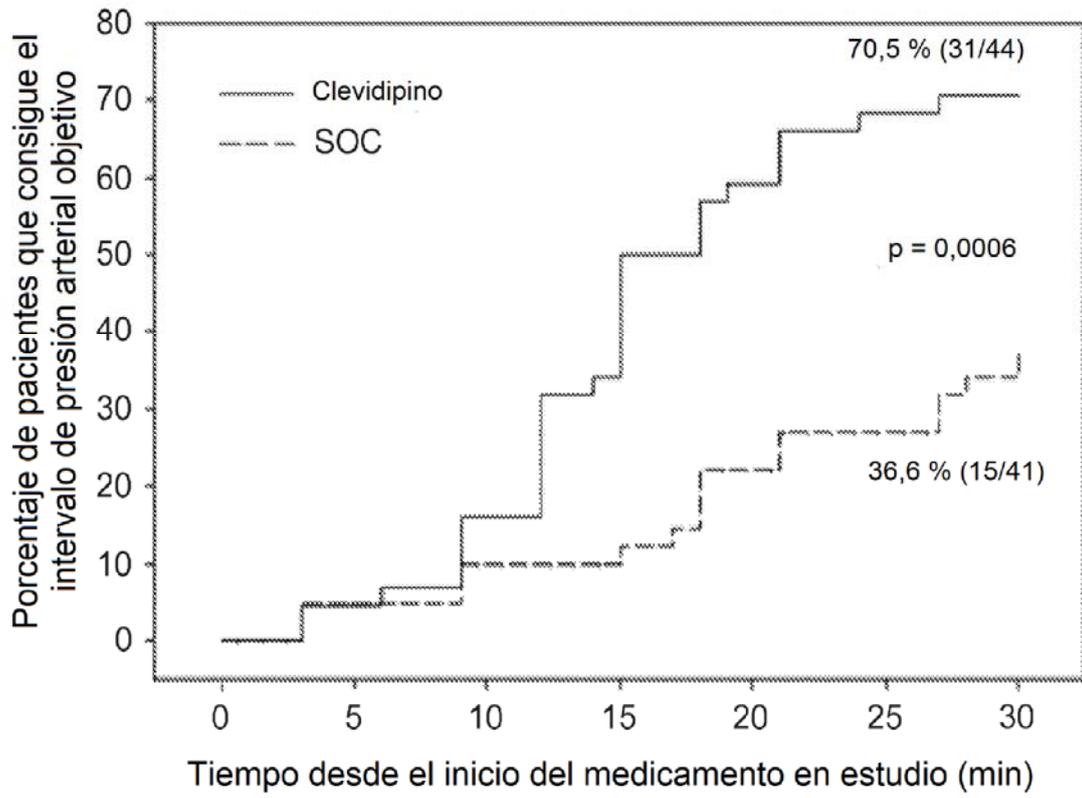
60 Ambas fases evaluarán el cambio porcentual en la puntuación de la EVA en la situación inicial de disnea del paciente que se produce 3 horas después del inicio con el fármaco en estudio. Además, los estudios determinarán si existe un cambio en la puntuación de la EVA en la situación inicial de disnea del paciente con el tiempo, el tiempo mediano hasta alcanzar el intervalo de presión arterial objetivo en los primeros 30 minutos, y el porcentaje de los pacientes que requirió terapia de rescate (es decir, recibir cualquier fármaco antihipertensivo IV alternativo) en los 30 minutos después de haber comenzado con el fármaco en estudio. En los pacientes se evaluará la disnea, medida usando una EVA, a los 0, 15 min, 30 min, 45 min, 1 h, 2 h y 3 h después del inicio del fármaco en estudio y lo más pronto entre 12 h después de haber comenzado con el fármaco en estudio o 1 h después de haber suspendido el fármaco en estudio. Además, se evaluará, en el plasma en EDTA de los pacientes, la troponina I, el péptido natriurético de tipo B, la galectina-3 y la ST-2, en la situación inicial, 3 ± 1 h y 24 ± 6 horas después de haber comenzado con el fármaco en estudio.

- 5 Además, los estudios explorarán la seguridad de una infusión prolongada de clevidipino en comparación con el placebo o la SOC (hasta 24 horas) y monitorizarán los acontecimientos adversos durante hasta 7 días o el egreso (lo que se produzca primero) y los acontecimientos adversos graves a lo largo de los 30 días posteriores a la distribución aleatoria de los pacientes durante la inscripción. Los estudios también determinarán la presencia de unos parámetros económicos sanitarios mejorados asociados con el uso de clevidipino, incluyendo los procedimientos terapéuticos y diagnósticos, las admisiones en el hospital y en la UCI, la duración de la estancia en el hospital y en la UCI, la duración de la estancia en la UCI y la frecuencia de visitas a los 30 días. Además, se evaluará la necesidad del paciente de polimedicación.

REIVINDICACIONES

- 5 1. Una composición farmacéutica que comprende clevidipino para su uso en la reducción de la disnea en un paciente que tiene una insuficiencia cardiaca aguda y una presión arterial sistólica en la situación inicial de entre 120 mm de Hg y menos de 160 mm de Hg.
2. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que el paciente tiene una puntuación de disnea en la situación inicial de al menos aproximadamente 50 mm usando una escala visual analógica de 100 mm.
- 10 3. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la reducción en la disnea es determinada por una disminución en la puntuación de disnea usando una escala visual analógica.
- 15 4. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 1, en la que la composición farmacéutica es administrada en forma de una infusión intravenosa a una velocidad de entre aproximadamente 1 mg/h y aproximadamente 32 mg/h de clevidipino.
- 20 5. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que la infusión intravenosa es administrada durante una duración de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 72 horas.
6. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 4, en la que la infusión intravenosa es administrada a una velocidad inicial de aproximadamente 2 mg/h de clevidipino.
- 25 7. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 6, en la que la infusión intravenosa administrada a una velocidad inicial de aproximadamente 2 mg/h se mantiene a la velocidad inicial durante al menos aproximadamente 90 segundos.
- 30 8. Una composición farmacéutica que comprende clevidipino para su uso en la reducción de la disnea en un paciente en necesidad de la misma, en la que el paciente tiene una insuficiencia cardiaca aguda y es normotenso según se ha determinado mediante la presión arterial sistólica del paciente en la situación inicial.
- 35 9. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, en la que el paciente tiene una puntuación de disnea en la situación inicial de al menos aproximadamente 50 mm usando una escala visual analógica de 100 mm.
10. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, en la que la reducción en la disnea es determinada por una disminución en la puntuación de disnea usando una escala visual analógica.
- 40 11. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, en la que la presión arterial sistólica del paciente en la situación inicial es de entre aproximadamente 120 mm de Hg y aproximadamente 140 mm de Hg.
- 45 12. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 8, en la que la composición farmacéutica es administrada en forma de una infusión intravenosa a una velocidad de entre aproximadamente 1 mg/h y aproximadamente 32 mg/h de clevidipino.
13. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 12, en la que la infusión intravenosa es administrada durante una duración de entre aproximadamente 30 minutos y aproximadamente 72 horas.
14. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 12, en la que la infusión intravenosa es administrada a una velocidad inicial de aproximadamente 2 mg/h de clevidipino.
- 50 15. La composición farmacéutica para su uso según la reivindicación 14, en la que la infusión intravenosa administrada a una velocidad inicial de aproximadamente 2 mg/h se mantiene a la velocidad inicial durante al menos aproximadamente 90 segundos..

Figura 1



Figuras 2A-2B

Figura 2A

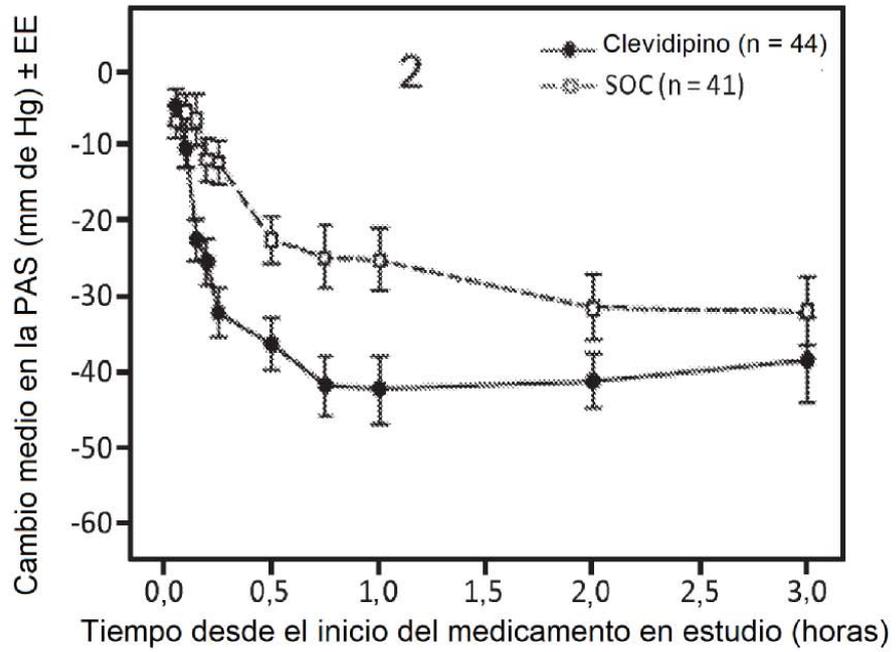
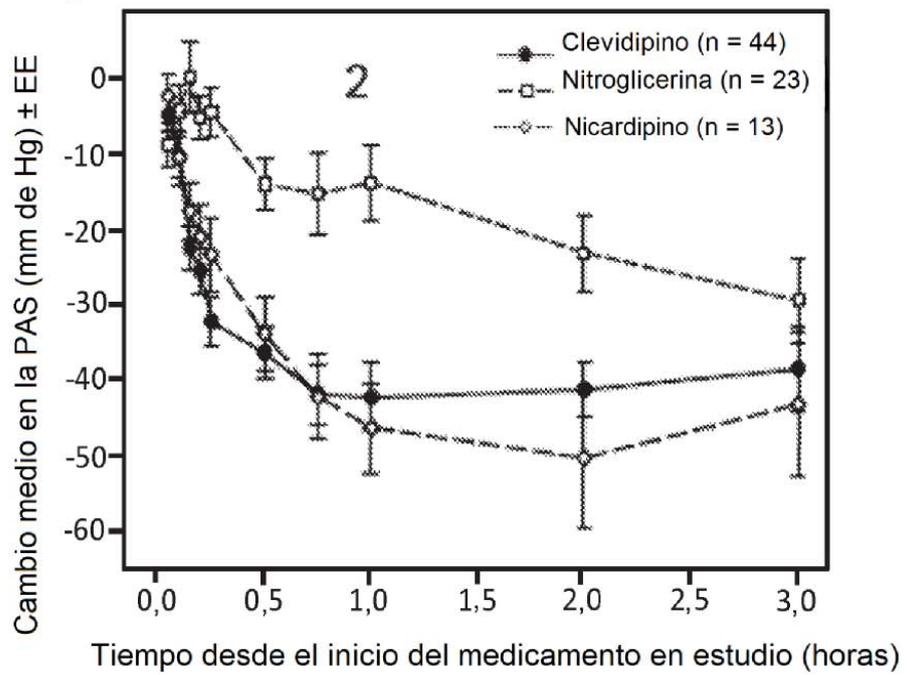


Figura 2B



Figuras 2C-2D

Figura 2C

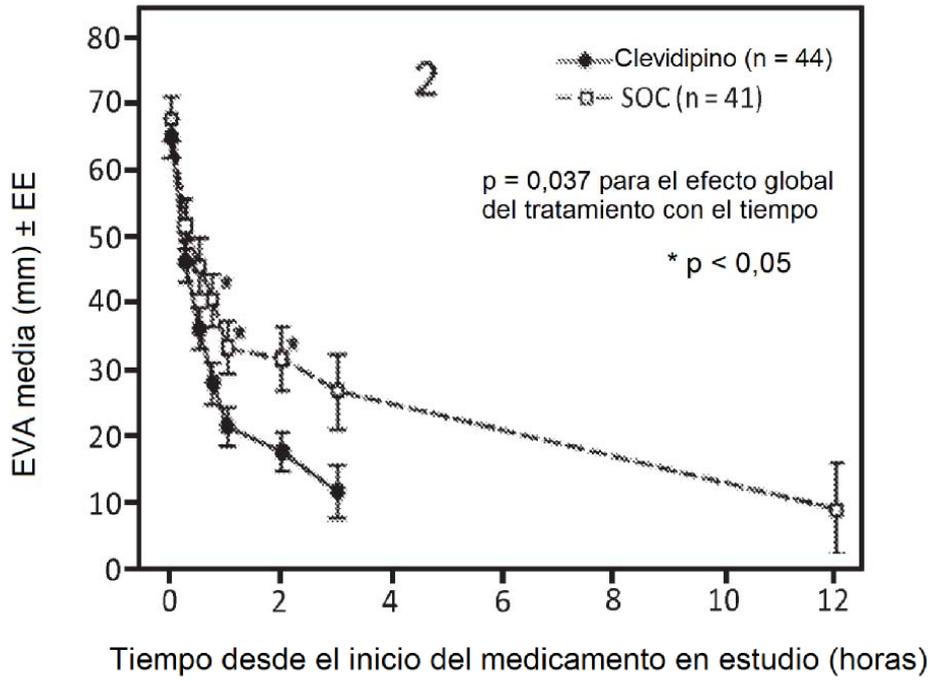


Figura 2D

