

19



OFICINA ESPAÑOLA DE  
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 987 577**

51 Int. Cl.:

**A61K 38/095** (2009.01)

**G01N 33/49** (2006.01)

**A61K 38/38** (2006.01)

**A61P 13/12** (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **22.10.2015** **E 21205752 (5)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **06.03.2024** **EP 3978074**

54 Título: **Terlipresina para el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1**

30 Prioridad:

**24.10.2014 US 201462068357 P**

**22.04.2015 US 201562151384 P**

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

**15.11.2024**

73 Titular/es:

**MALLINCKRODT PHARMACEUTICALS IRELAND  
LIMITED (100.0%)**

**College Business & Technology ParkCruiserath,  
Blanchardstown  
Dublin 15, IE**

72 Inventor/es:

**JAMIL, KHURRAM;  
PAPPAS, STEPHEN CHRIS y  
POTENZIANO, JIM**

74 Agente/Representante:

**UNGRÍA LÓPEZ, Javier**

ES 2 987 577 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

Terlipresina para el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1

Campo técnico

5 Los principios y realizaciones de la presente divulgación se refieren en general a la terlipresina para uso en el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1.

Antecedentes

10 El síndrome hepatorenal tipo 1 (HRS tipo 1 o HRS-1) es el desarrollo de insuficiencia renal aguda en pacientes con cirrosis del hígado en etapa tardía en ausencia de cualquier otra causa. Se caracteriza por la aparición rápida de insuficiencia renal con una alta tasa de mortalidad que supera el 80 % en tres meses. La insuficiencia renal es una complicación identificada de la cirrosis del hígado; y se sabe que la insuficiencia renal aguda tiene un mal pronóstico para los pacientes con cirrosis del hígado. En diversos casos, la insuficiencia renal se puede deber a hipovolemia, síndrome hepatorenal sin infección en curso o síndrome hepatorenal con infección en curso. Desafortunadamente, los pacientes con HRS tipo 1 pueden morir de insuficiencia renal mientras esperan un trasplante de hígado. Actualmente, no hay forma de determinar qué pacientes podrían beneficiarse al máximo del tratamiento con terlipresina para revertir el HRS tipo 1.

15 El síndrome hepatorenal (HRS) está indicado por una tasa de filtración glomerular baja debido a vasoconstricción renal, vasodilatación arterial periférica y esplácnica que produce una disminución de la resistencia vascular e hipertensión portal. El HRS está indicado por cirrosis con ascitis, niveles en suero de creatinina  $> 133 \mu\text{mol/l}$  (1.5 mg/dL), sin mejoría de los niveles en suero de creatinina (disminución a un nivel  $\leq 133 \mu\text{mol/l}$ ) después de al menos 2 días de abstinencia de diuréticos y expansión de volumen con albúmina, y ausencia de shock y enfermedad renal parenquimatosa. El HRS tipo 1 se indica duplicando los niveles en suero iniciales de creatinina a  $> 226 \mu\text{mol/l}$  (2.56 mg/dL) en  $< 2$  semanas.

Los niveles normales de creatinina oscilan desde 0.7 y 1.3 mg/dL en hombres y entre 0.6 y 1.1 mg/dL en mujeres. Un mg/dL de creatinina equivale a  $88.4 \mu\text{mol/l}$ .

25 Sin embargo, determinados mecanismos que funcionan para mantener un volumen de sangre arterial eficaz y una presión arterial relativamente normal en pacientes con cirrosis afectan la función renal, tal como la retención de sodio y agua libre de solutos, que puede provocar ascitis y edema, y falla renal al causar vasoconstricción intrarrenal e hipoperfusión. La ascitis puede resultar de la combinación de hipertensión portal y vasodilatación arterial esplácnica que altera la presión y la permeabilidad capilar intestinal, lo que facilita la acumulación del líquido retenido en la cavidad abdominal.

Un factor que contribuye a la formación de ascitis es una vasodilatación esplácnica que da como resultado una disminución del volumen sanguíneo arterial eficaz. La hipertensión portal también se debe a una mayor resistencia hepática al flujo sanguíneo portal en hígados cirróticos y puede inducir vasodilatación arterial esplácnica. Puede haber una alteración marcada en la excreción renal de agua libre de solutos y vasoconstricción renal, lo que conduce a HRS.

35 En diversos casos, puede haber signos de descompensación hepática que incluyen  $\text{INR} > 1.5$ , ascitis y encefalopatía. La hiponatremia también es una complicación frecuente de los pacientes con cirrosis y ascitis que se asocia con una mayor morbilidad.

40 El síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) es una respuesta inflamatoria que no está necesariamente relacionada con una infección, pero puede deberse a agresiones inespecíficas que inicialmente producen citocinas locales. El SIRS se caracteriza por lo general por cuatro criterios, que incluyen (1) temperatura corporal central menor que  $36^\circ\text{C}$  ( $96.8^\circ\text{F}$ ) o mayor que  $38^\circ\text{C}$  ( $100.4^\circ\text{F}$ ), (2) una frecuencia cardíaca mayor que 90 latidos por minuto, (3) taquipnea (frecuencia respiratoria alta), con más de 20 respiraciones por minuto; o, una presión arterial parcial de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) menor que 4.3 kPa (32 mmHg), y (4) un recuento de glóbulos blancos menor que 4000 células/ $\text{mm}^3$  ( $4 \times 10^9$  células/L) o mayor que 12,000 células/ $\text{mm}^3$  ( $12 \times 10^9$  células/L); o la presencia mayor que 10 % de neutrófilos inmaduros (formas de banda) formas de banda mayor que 3 % se denomina bandemia o "desplazamiento a la izquierda". El SIRS se puede diagnosticar cuando están presentes dos o más de estos criterios.

La sepsis se ha definido como una respuesta inflamatoria sistémica a la infección, y el choque séptico es una sepsis complicada por ya sea hipotensión que es refractaria a la reanimación con líquidos o por hiperlactatemia.

La mortalidad de los pacientes que padecen HRS y SIRS puede ser bastante alta, acercándose al 70 %.

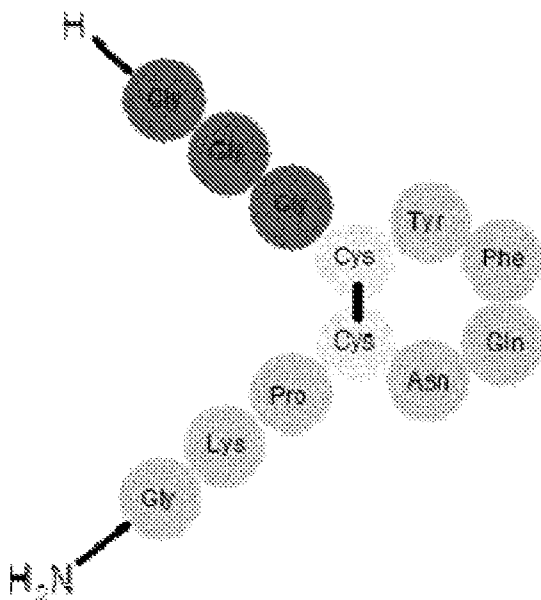
50 Se han realizado un número de estudios en pacientes que tienen enfermedad hepática en etapa terminal y respuestas inflamatorias sistémicas. Uno de estos estudios descrito Thabut et al., divulgado en HEPATOLOGY, Vol. 46, No. 6, 2007 titulado "Model for End-Stage Liver Disease Score and Systemic Inflammatory Response Are Major Prognostic Factors in Patients with Cirrhosis and Acute Functional Renal Failure", concluyó que la presencia de los criterios del

SIRS con o sin infección era un factor importante pronóstico independiente en pacientes con cirrosis e insuficiencia renal funcional aguda.

La presencia de HRS y SIRS por lo general indica un período de vida corto si no se trata de manera eficaz con la medicación apropiada en un período corto de tiempo. Por lo tanto, es fundamental que se identifiquen los tratamientos más eficaces para los pacientes que presenten síntomas particulares y que los pacientes comiencen con un régimen adecuado lo antes posible.

La terlipresina es un análogo sintético de vasopresina que tiene un efecto prolongado, que actúa como agonista peptídico del receptor de vasopresina V1a. La terlipresina es un derivado de la vasotocina que se prepara al extender el N-terminal en tres residuos de aminoácidos y se usa como fármaco vasoactivo en el manejo de la hipotensión. La terlipresina se puede sintetizar acoplado aminoácidos paso a paso entre sí en una fase líquida o sólida con un sintetizador de péptidos. La terlipresina es un profármaco que se metaboliza lentamente a lisina-vasopresina y de esta manera proporciona un efecto biológico prolongado. La semivida de la terlipresina es de 6 horas (la duración de la acción es de 2-10 horas), a diferencia de la semivida corta de la vasopresina, que es de solo 6 minutos (la duración de la acción es de 30 a 60 minutos).

La estructura química de la terlipresina en una formulación inyectable se muestra a continuación.



Fórmula molecular:  $C_{52}H_{74}N_{16}O_{15}S_2$

Peso molecular: 1227.4 dalton

Aspecto: sólido de color blanco a blanco crema liofilizado homogéneo

Solubilidad: Solución transparente e incolora en solución salina.

Viales: Viales de vidrio incoloro que contienen 11 mg de un sólido de color blanco a blanco crema, 1 mg de ingrediente activo y 10 mg de manitol.

El ingrediente activo, N-[N-(N-glicilglicil)glicil]-8-L-lisinavasopresina, es un hormonógeno fabricado sintéticamente de 8-lisina vasopresina, compuesto por 12 aminoácidos y que tiene la estructura de anillo característica de un nonapéptido cíclico con un puente disulfuro entre el cuarto y el noveno aminoácido. Tres glicilaminoácidos están sustituidos en la posición 1 (cisteína) de la 8-lisina-vasopresina. Mediante esta extensión N-terminal de 8-lisina-vasopresina, la tasa de degradación metabólica del ingrediente activo se reduce significativamente, porque las moléculas de glicilo inhiben la rápida degradación enzimática N-terminal.

Sumario

La presente invención evita la administración innecesaria de fármaco a pacientes críticamente enfermos debido al sorprendente descubrimiento de que la terlipresina es muy eficaz en pacientes que presentan determinados criterios pero no es eficaz en pacientes que no cumplen estos criterios. Como ocurre con la mayoría de los medicamentos, los efectos secundarios y las complicaciones pueden ser un problema. Las posibles advertencias y precauciones asociadas con la terlipresina incluyen isquemia. Pueden ocurrir eventos isquémicos (cardíacos, gastrointestinales y cutáneos) después de la administración de terlipresina y pueden requerir una suspensión temporal, una disminución

de la dosis o una suspensión permanente. Las manifestaciones pueden incluir angina, cambios en el ECG, dolor abdominal intenso con hemorragia GI, cianosis periférica y dolor en las extremidades. Además, debido a sus efectos constrictivos sobre el músculo liso, la terlipresina se debe usar con precaución en pacientes con asma grave o enfermedad pulmonar obstructiva crónica (COPD). Los pacientes con estos trastornos que reciben terlipresina deben ser controlados de cerca y cualquier broncoespasmo se debe tratar sintomáticamente. Además, la terlipresina puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada, ya que provoca un aumento significativo de la actividad uterina y una reducción del flujo sanguíneo endometrial. Dado que los pacientes con HRS-1 están críticamente enfermos y la terlipresina puede tener efectos secundarios, determinar si es probable que un paciente responda a la terlipresina y solo tratar a esos pacientes puede ser extremadamente beneficioso e incluso salvar vidas, ya que se sabe que la terlipresina es eficaz en 33-60 % de los pacientes con HRS-1. (Véase Krag et al. Adv Ther. 2008; 25(11): 1105-1140). Las reacciones adversas en más del 10 % de los pacientes incluyeron vómitos, dolor abdominal, náuseas, diarrea, isquemia intestinal, disnea, estornudos, edema pulmonar y sobrecarga de líquidos. Todas las condiciones que podrían ser gravemente perjudiciales para los pacientes ya frágiles con HRS-1.

Los principios de la presente divulgación se refieren en general a métodos de tratamiento de pacientes que tienen HRS-1 mediante la administración de terlipresina a los pacientes para obtener la reversión del HRS-1. En una o más realizaciones, los criterios de respuesta proporcionan una función nueva y útil de indicar la probabilidad de una respuesta mejorada por parte de un paciente a la administración de terlipresina.

Un aspecto de la divulgación se refiere a la terlipresina para su uso en el tratamiento del HRS-1 en un paciente que no tiene sepsis manifiesta, choque séptico o infección no controlada a pesar del tratamiento con antibióticos y que cumple con al menos dos de los siguientes criterios:

(i) un recuento de glóbulos blancos (WBC) menor que 4,000 células/mm<sup>3</sup> o mayor que 12,000 células/mm<sup>3</sup>,

(ii) una frecuencia cardíaca mayor que 90 latidos por minuto (BMP), y

(iii) ya sea  $\text{HCO}_3^- < 23 \text{ mmol/L}$  o  $\text{PaCO}_2 < 32 \text{ mmHg}$  en la sangre o  $> 20$  respiraciones por minuto,

en la que dicho tratamiento da como resultado una reducción en el nivel de creatinina en suero del paciente, y comprende medir un nivel de creatinina en suero inicial en la sangre del paciente dentro de los dos días anteriores al tratamiento con terlipresina; tratar al paciente con terlipresina; medir el nivel de creatinina en suero del paciente después de haber comenzado el tratamiento; y observar que el nivel de creatinina en suero en la sangre del paciente disminuyó tras el tratamiento con terlipresina.

En diversas realizaciones, el criterio (iii) es un nivel de  $\text{HCO}_3^-$  de  $< 23 \text{ mmol/L}$ ; alternativamente, puede ser un nivel de  $\text{HCO}_3^-$  de  $< 21 \text{ mmol/L}$ .

En diversas realizaciones, la dosificación de terlipresina está en el intervalo de 2.0 mg a 12.0 mg por día durante 1 a 28 días; el uso también puede incluir determinar si el paciente tiene una reducción en el nivel de creatinina en suero (SCr) durante los 1 a 28 días de la administración de terlipresina.

En diversas realizaciones, la cantidad de terlipresina administrada al paciente está en el intervalo de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2.0 mg cada 4 a 6 horas. En algunas realizaciones, la terlipresina se administra como una dosis única una vez cada 4 a 6 horas.

En diversas realizaciones, el método para tratar HRS-1 en un paciente comprende además determinar si el paciente tiene una reducción en el nivel de creatinina en suero (SCr) durante los primeros 1 a 4 días de la administración de terlipresina.

En diversas realizaciones, el tratamiento de HRS-1 en un paciente puede comprender además suspender la administración de terlipresina al paciente si el paciente no muestra una reducción en el nivel de SCr durante los primeros 1 a 4 días de tratamiento.

En diversas realizaciones, el tratamiento de HRS-1 en un paciente puede comprender además la administración continuada de terlipresina al paciente durante 3 a 12 días adicionales si el primer paciente muestra una reducción en el nivel de SCr durante los primeros 1 a 4 días.

En diversas realizaciones, la administración de terlipresina a un paciente produce una reversión de HRS-1, definida como una disminución en el nivel de SCr a  $\leq 1.5 \text{ mg/dL}$ .

El tratamiento de HRS-1 en un paciente puede comprender además tratar al paciente identificado con hasta un máximo de 100 g por día de albúmina por cada día del período de tiempo en el que se administra terlipresina al paciente.

Los pacientes con HRS-1 que están excluidos del tratamiento con terlipresina, o en los que se suspende el tratamiento con terlipresina, pueden ser tratados con uno o más de otros agentes farmacológicos tales como nor-epinefrina, vasopresina o una combinación de midodrina y octreotida. Un número de agentes experimentales han mostrado algún efecto en la mejora de la función renal en pacientes con HRS. Estos incluyen N-acetilcisteína, misoprostol (un análogo sintético de la prostaglandina E1 y un vasodilatador renal) y un antagonista del receptor de endotelina (ET)a, BQ123,

que es un péptido cíclico que consta de cinco aminoácidos en la siguiente secuencia: D-triptamina-ácido D-aspartico-L-prolina-D-valina-L-leucina. Otra opción es la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS), un stent de metal autoexpandible que se inserta en un vaso sanguíneo hepático para desviar el flujo sanguíneo y, por lo tanto, reducir la presión portal. El soporte renal en forma de diálisis se instituye comúnmente para manejar la sobrecarga aguda de líquidos en pacientes con HRS-1, particularmente si fallan las terapias farmacológicas. El único tratamiento eficaz y permanente para la cirrosis en etapa terminal y el SHR es el trasplante de hígado.

En diversas realizaciones, la terlipresina se administra al paciente como un goteo por vía IV continuo.

En diversas realizaciones, la dosificación de terlipresina administrada al paciente no excede de 4.0 mg durante cada período de administración de 24 horas.

En diversas realizaciones, el uso de acuerdo con la invención comprende determinar un nivel de referencia de creatinina en suero para el paciente dentro de los 2 días antes de comenzar la administración de terlipresina al paciente y someter a pruebas al paciente al menos una vez dentro de los cuatro días posteriores a comenzar la administración de terlipresina para determinar si el nivel de creatinina en suero del paciente ha disminuido en comparación con el nivel de referencia.

La administración de terlipresina al paciente puede ser continua si la prueba del nivel de creatinina en suero del paciente después de comenzar la administración de terlipresina muestra que el nivel de creatinina en suero del paciente ha disminuido en comparación con el nivel de referencia, y la administración se suspende si el paciente no presenta una disminución en el nivel de creatinina en suero.

Se puede demostrar que el nivel de creatinina en suero del paciente ha disminuido en comparación con el nivel de referencia, y luego se continúa la administración de terlipresina al paciente durante 3 días a 12 días adicionales (por ejemplo, 3 a 8 días). En diversas realizaciones, se prueba el nivel de creatinina en suero y se muestra que ha disminuido a  $<1.5$  mg/dL. En diversas realizaciones, la administración de terlipresina al paciente puede continuar hasta que se obtenga al menos un valor de SCr de  $<1.5$  mg/dL. En diversas realizaciones, la duración del tratamiento se puede extender hasta un máximo de 15 días o 16 días si la reversión del HRS se logró por primera vez en los días 13 o 14, respectivamente.

Al paciente se le puede administrar terlipresina por vía intravenosa cada 4 a 6 horas durante 16 días.

En diversas realizaciones, la administración de terlipresina puede ser en bolo o inyección IV lenta. En una realización, el tratamiento de un paciente con HRS tipo 1 con la invención divulgada se puede repetir una o más veces o según sea necesario. En un aspecto, si el HRS tipo 1 reaparece después de la suspensión del tratamiento inicial, la terlipresina se puede volver a administrar usando el mismo régimen de dosificación durante hasta 1 día, 2 días, 3 días, 4 días, 5 días, 6 días, una semana, dos semanas o tres semanas adicionales. En otro aspecto, la terlipresina se puede suspender 2 días después de la reversión del HRS-1 o cuando se alcanza por primera vez un nivel de creatinina en suero  $\leq 1.5$  mg/dL.

Breve descripción de los dibujos

Características adicionales de la realización de la presente divulgación, su naturaleza y diversas ventajas resultarán más evidentes al considerar la siguiente descripción detallada, tomada junto con los dibujos adjuntos, que también son ilustrativos del mejor modo contemplado por los solicitantes. y en el que los caracteres de referencia similares se refieren a partes similares en todo el texto,

donde:

La figura 1 ilustra una realización de ejemplo de un protocolo de tratamiento con terlipresina;

La figura 2 ilustra una realización de ejemplo de un protocolo de tratamiento con terlipresina;

La figura 3 ilustra un conjunto de resultados inesperados de una realización de ejemplo de un protocolo de tratamiento con terlipresina.

Descripción detallada

Los principios y realizaciones de la presente divulgación se relacionan con métodos para mejorar la condición renal de un paciente que involucran un protocolo de tratamiento que comprende terlipresina. De acuerdo con lo anterior, diversas realizaciones de la presente divulgación proporcionan métodos para tratar a un paciente con terlipresina o terlipresina y albúmina.

En realizaciones de la presente divulgación, se evalúa al paciente para determinar la enfermedad y/o síndrome particular que puede estar padeciendo, y se inicia un régimen de tratamiento para pacientes que se beneficiarán de la administración de terlipresina.

El paciente tiene HRS-1 que es enfermedad hepática en etapa terminal complicada con insuficiencia renal aguda, y se trata con terlipresina.

En diversas realizaciones, la enfermedad hepática en etapa terminal puede ser cirrosis del hígado o insuficiencia hepática fulminante. La enfermedad hepática en etapa terminal se puede complicar por insuficiencia renal.

- 5 Se describe en el presente documento un método de diagnóstico de pacientes que muestran una respuesta mejorada al tratamiento con terlipresina, como se indica por una mayor probabilidad de reversión del HRS.

El método de identificación de un paciente con HRS-1 con una mayor probabilidad de responder a un régimen de tratamiento con terlipresina comprende identificar a un paciente con enfermedad hepática en etapa terminal y función renal deteriorada, determinando si el paciente también presenta al menos dos de cada tres criterios para SIRS, en el  
10 que los tres criterios de respuesta incluyen (1) un recuento de glóbulos blancos (WBC) que es menor que 4,000 células/mm<sup>3</sup> o mayor que 12,000 células/mm<sup>3</sup>, (2) una frecuencia cardíaca mayor que 90 latidos por minuto (BPM) y (3) un HCO<sub>3</sub> < 21 mmol/L, donde el HCO<sub>3</sub> se considera una medida sustituta que se aproxima a los criterios de respuesta de presión arterial parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) < 32 mmHg. Un HCO<sub>3</sub> < 23 mmol/L también se puede aplicar como criterios de respuesta (3).

- 15 Un aspecto de la presente divulgación se refiere a terlipresina para su uso en el tratamiento de HRS-1 en un paciente que no tiene sepsis manifiesta, choque séptico o infección no controlada a pesar del tratamiento con antibióticos y cumplir al menos dos de los siguientes criterios:

(i) un recuento de glóbulos blancos ya sea menor que 4,000 células/mm<sup>3</sup> o mayor que 12,000 células/mm<sup>3</sup>,

(ii) una frecuencia cardíaca mayor que 90 latidos por minuto, y

- 20 (iii) ya sea HCO<sub>3</sub> < 23 mmol/L o PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg en la sangre o > 20 respiraciones por minuto.

en el que dicho tratamiento da como resultado una reducción en el nivel de creatinina en suero del paciente, y comprende medir un nivel de creatinina en suero inicial en la sangre del paciente dentro de los dos días anteriores al tratamiento con terlipresina; tratar al paciente con terlipresina; medir el nivel de creatinina en suero del paciente después de haber comenzado el tratamiento; y observar que el nivel de creatinina en suero en la sangre del paciente  
25 disminuyó tras el tratamiento con terlipresina.

En diversas realizaciones, la dosificación de terlipresina se administra al paciente en el intervalo de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2.0 mg cada 4 a 6 horas, como una serie de dosis únicas, de modo que el paciente reciba una dosis única en el intervalo de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2.0 mg de terlipresina seguido de otra  
30 dosis única 4 a 6 horas más tarde. En diversas realizaciones, un paciente puede recibir de 4 a 6 dosis durante un período de 24 horas, donde cada dosis está en el intervalo de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2.0 mg. En diversas realizaciones, la dosificación total no excede de 4.0 mg durante un período de 24 horas.

Como se muestra en la figura 1, una realización de ejemplo de un método para tratar a un paciente mediante una realización de un protocolo de tratamiento con terlipresina.

- 35 En diversas realizaciones, se somete a pruebas un paciente, que inicialmente se identifica con una enfermedad hepática en etapa terminal, para la cual el tratamiento con un vasodilatador puede proporcionar una mejora en la función renal, para determinar el grado de cirrosis e insuficiencia renal del paciente.

En 110, se identifica inicialmente que un paciente tiene una enfermedad viva en etapa terminal y una función renal alterada. En diversas realizaciones, un paciente puede padecer cirrosis del hígado o insuficiencia hepática fulminante, donde un paciente identificado con cirrosis del hígado puede tener una puntuación Child-Pugh de A, B o C. En diversas  
40 realizaciones, un paciente identificado con cirrosis del hígado que tiene una puntuación Child-Pugh de B o C se puede considerar un candidato viable para el tratamiento con terlipresina. En diversas realizaciones, un paciente identificado con cirrosis del hígado que tiene una puntuación C de Child-Pugh se puede considerar un candidato viable para el tratamiento con terlipresina.

- 45 Diversas complicaciones de la enfermedad hepática en etapa terminal, y en particular la cirrosis, son reconocidas y tienen un pronóstico notablemente malo.

En una o más realizaciones, un protocolo de tratamiento que comprende dosificaciones de terlipresina proporciona sorprendentemente la reversión de uno o más factores de complicación, tales como vasodilatación, y reduce la mortalidad de las complicaciones asociadas dentro de una ventana de 90 días comenzando con el tratamiento.

- 50 En una o más realizaciones, el protocolo de tratamiento con terlipresina comprende identificar a un paciente que tiene enfermedad hepática en etapa terminal y función renal deteriorada, donde el paciente identificado puede beneficiarse de un tratamiento que comprende la administración de terlipresina, determinando si el paciente también presenta al menos dos de tres criterios de respuesta, e iniciar el tratamiento con terlipresina administrando una dosificación diaria de terlipresina al paciente en una cantidad eficaz para producir una mejora en la función renal, en la que una mejora en la función renal está indicada por una reducción en la SCr de al menos 25 % a partir del punto de referencia,

reversión del HRS (definido como una disminución en el nivel de SCr a  $\leq 1.5$  mg/dL) y/o reversión del HRS confirmada (definida como dos valores de creatinina en suero de  $\leq 1.5$  mg/dL con al menos 48 horas de diferencia).

En una o más realizaciones, la dosificación de terlipresina puede estar en el intervalo de 0.1 mg a aproximadamente 10 mg, o 0.5 mg a aproximadamente 5.0 mg, o 0.5 mg a aproximadamente 2.0 mg, o 0.5 mg a aproximadamente 1.0 mg, o aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 2.0 mg por administración única. En diversas realizaciones, las inyecciones se pueden administrar por vía intravenosa como inyecciones de bolo lento durante 2 minutos, donde la dosis se puede repetir cada cuatro a seis horas. Si en el día 4 de la terapia (después de un mínimo de 10 dosis), la SCr había disminuido, pero en menos del 30 % del valor de referencia, la dosis se puede aumentar a 2 mg cada 6 horas ( $\pm 30$  min) (8 mg/día). La dosis no se puede aumentar si el sujeto tenía enfermedad de las arterias coronarias; o en el contexto clínico de sobrecarga circulatoria, edema pulmonar o broncoespasmo refractario al tratamiento. En diversas realizaciones, si se interrumpió la dosificación debido a un evento adverso no isquémico, la terlipresina se puede reiniciar en la misma dosis o en una dosis menor (es decir, de 0.5 a 1 mg cada 6 h).

A 180, un paciente al que no se le diagnostica una enfermedad hepática en etapa terminal y deterioro de la función renal se excluye del tratamiento con terlipresina.

En una o más realizaciones, el paciente se somete a pruebas para tres criterios de respuesta específicos, donde los criterios incluyen una determinación de (1) si el recuento de glóbulos blancos (WBC) es menor que 4,000 células/mm<sup>3</sup> o mayor que 12,000 células/mm<sup>3</sup>, (2) si el paciente tiene una frecuencia cardíaca mayor que 90 latidos por minuto (BPM), y/o (3) si el paciente tiene taquipnea con más de 20 respiraciones por minuto o un HCO<sub>3</sub> < 23 mmol/L o, cuando el HCO<sub>3</sub> se considera una medida sustituta que se aproxima a los criterios de respuesta de la presión arterial parcial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) < 32 mmHg. El criterio de respuesta de que la temperatura corporal central de un paciente sea menor que 36 °C (96.8 °F) o mayor que 38 °C (100.4 °F) no se mide ni se considera para determinar si el paciente tiene dos o más criterios de respuesta. En diversas realizaciones, los criterios se pueden probar en cualquier orden.

En 120, un paciente se somete a pruebas para determinar si el WBC del paciente es < 4,000 o > 12,000 células/mm<sup>3</sup>. En diversas realizaciones, la prueba está dirigida específicamente a determinar si los leucocitos del paciente son menos de 4000 células/mm<sup>3</sup> (4 x 10<sup>9</sup> células/L) o mayores que 12,000 células/mm<sup>3</sup> (12 x 10<sup>9</sup> células/L). En diversas realizaciones, se considerará que un paciente cumple el criterio de respuesta si el número de leucocitos del paciente es < 5,000 o > 12,000 células/mm<sup>3</sup>. En diversas realizaciones, el paciente no se somete a pruebas para detectar la presencia mayor que 10 % de neutrófilos inmaduros (formas de banda). En diversas realizaciones, el método de prueba para determinar el WBC puede ser cualquiera de los métodos conocidos en la técnica.

Si se encuentra que el paciente no tiene un WBC fuera del intervalo de 4,000 a 12,000 células/mm<sup>3</sup>, el paciente aún puede ser diagnosticado con SIRS si el paciente cumple los otros dos criterios de respuesta.

En diversas realizaciones, se considera que un paciente que tiene un WBC < 4,000 o > 12,000 células/mm<sup>3</sup> cumple ese criterio de respuesta.

En 130, se somete a pruebas un paciente que no tiene un WBC fuera del intervalo de 4,000 a 12,000 células/mm<sup>3</sup> para determinar si la frecuencia cardíaca del paciente es > 90 BPM. Si la frecuencia cardíaca del paciente es > 90 BPM, se considerará que el paciente cumple con ese criterio de respuesta. El método de prueba para determinar la frecuencia cardíaca del paciente puede ser cualquiera de los métodos conocidos en la técnica.

En diversas realizaciones, se somete a pruebas un paciente un paciente que tiene un WBC fuera del intervalo de 5,000 a 12,000 células/mm<sup>3</sup> para determinar si la frecuencia cardíaca del paciente es > 90 BPM. Si la frecuencia cardíaca del paciente es > 90 BPM, se considerará que el paciente cumple con ese criterio de respuesta.

En 185, se considera que un paciente que no presenta WBC < 4,000 o > 12,000 células/mm<sup>3</sup> y una frecuencia cardíaca > 90 BPM no califica para dos de los tres criterios de respuesta y, por lo tanto, no cumple los requisitos para ser tratado con terlipresina. Un paciente que no cumpla con al menos dos de los tres criterios de respuesta se excluye del tratamiento con terlipresina. En cambio, dicho paciente puede tratarse con uno o más de otros agentes farmacológicos tales como nor-epinefrina, vasopresina o una combinación de midodrina y octreótido. Alternativamente o además, se puede usar cualquiera de los siguientes: N-acetilcisteína, misoprostol y/o BQ123. Otra opción es la derivación portosistémica intrahepática transyugular (TIPS). El soporte renal en forma de diálisis se instituye comúnmente para manejar la sobrecarga aguda de líquidos en pacientes con HRS-1, particularmente si fallan las terapias farmacológicas. El único tratamiento eficaz y permanente para la cirrosis en etapa terminal y el HRS es el trasplante de hígado.

En 140, se somete a pruebas un paciente que tiene un WBC fuera del intervalo de 4,000 a 12,000 células/mm<sup>3</sup> o una frecuencia cardíaca que es > 90 BPM para determinar si el paciente tiene > 20 respiraciones por minuto o un HCO<sub>3</sub> < 21 mmol/L. Si el paciente tiene > 20 respiraciones por minuto o un HCO<sub>3</sub> < 21 mmol/L, se considerará que el paciente cumple con ese criterio de respuesta. En diversas realizaciones, se considerará que un paciente con un HCO<sub>3</sub> < 23 mmol/L cumple ese criterio de respuesta. El método de prueba para determinar la frecuencia respiratoria del paciente o el HCO<sub>3</sub> puede ser cualquiera de los métodos conocidos en la técnica.

- En diversas realizaciones, se somete a pruebas un paciente que tiene un WBC fuera del intervalo de 5,000 a 12,000 células/mm<sup>3</sup> para determinar si el paciente tiene una frecuencia respiratoria que es > 20 respiraciones por minuto o un HCO<sub>3</sub> < 21 mmol/L. Si el paciente tiene una frecuencia respiratoria que es > 20 respiraciones por minuto o un HCO<sub>3</sub> < 21 mmol/L, se considerará que el paciente cumple con ese criterio de respuesta. En diversas realizaciones, se considerará que un paciente con un HCO<sub>3</sub> < 23 mmol/L cumple ese criterio de respuesta.
- En una o más realizaciones, si el paciente tiene un WBC fuera del intervalo de 4,000 a 12,000 células/mm<sup>3</sup> y el paciente tiene > 20 respiraciones por minuto o un HCO<sub>3</sub> < 21 mmol/L, se considera que el paciente califica para dos de los tres criterios de respuesta y, por lo tanto, cumple con los requisitos para ser tratado con terlipresina a menos que se excluya de otro modo.
- En una o más realizaciones, si el paciente tiene una frecuencia cardíaca que es > 90 BPM y el paciente tiene una frecuencia respiratoria que es > 20 respiraciones por minuto o un HCO<sub>3</sub> < 21 mmol/L, se considera que el paciente califica para dos de los tres criterios de respuesta y, por lo tanto, cumple con los requisitos para ser tratado con terlipresina a menos que se excluya de otro modo.
- En 135, se somete a pruebas un paciente que tiene un WBC fuera del intervalo de 4,000 a 12,000 células/mm<sup>3</sup>, pero que no tiene > 20 respiraciones por minuto o un HCO<sub>3</sub> < 21 mmol/L, para determinar si la frecuencia cardíaca del paciente es > 90 BPM.
- Si la frecuencia cardíaca del paciente es > 90 BPM, se considerará que el paciente cumple con ese criterio de respuesta.
- En una o más realizaciones, en las que el paciente tiene un recuento de leucocitos fuera del rango de 5,00 a 12,000 células/mm<sup>3</sup>, pero el paciente no tiene >20 respiraciones por minuto o un HCO<sub>3</sub> <21 mmol/L, se prueba al paciente para determinar si la frecuencia cardíaca del paciente es >90 BPM. Si la frecuencia cardíaca del paciente es > 90 BPM, se considerará que el paciente cumple con ese criterio de respuesta.
- En una o más realizaciones, si el paciente tiene una frecuencia respiratoria que es > 20 respiraciones por minuto o un HCO<sub>3</sub> < 21 mmol/L, una frecuencia cardíaca que es > 90 BPM y el paciente tiene una frecuencia respiratoria que es > 20 respiraciones por minuto o un HCO<sub>3</sub> < 21 mmol/L, se considera que el paciente califica para dos de los tres criterios de respuesta y, por lo tanto, cumple con los requisitos para ser tratado con terlipresina, a menos que se excluya de otro modo.
- En 186, un paciente que no presenta (1) una frecuencia respiratoria que es > 20 respiraciones por minuto o un HCO<sub>3</sub> < 21 mmol/L y no presenta (2) una frecuencia cardíaca > 90 BPM se considera que no califica para al menos dos de los tres criterios de respuesta, y por lo tanto no cumple con los requisitos para ser tratado con terlipresina. Un paciente que no cumpla con al menos dos de los tres criterios de respuesta se excluye del tratamiento con terlipresina. Los tratamientos alternativos opcionales para dicho paciente se describen anteriormente.
- Si bien las pruebas para los criterios de respuesta se han discutido en un orden particular para la realización de ejemplo, las pruebas se pueden realizar en cualquier orden particular.
- La temperatura no es un criterio de respuesta porque la temperatura del paciente puede no proporcionar una indicación precisa de la respuesta del paciente a la terlipresina. En diversas realizaciones, las temperaturas del paciente se excluyen del conjunto de criterios de respuesta.
- En 150, un paciente que tiene enfermedad hepática en etapa terminal con función renal alterada, y califica para al menos dos de los tres criterios de respuesta, comienza con terlipresina. En diversas realizaciones, la terlipresina se administra al paciente durante uno a cuatro días. En diversas realizaciones, al paciente se le administra terlipresina durante cuatro días a menos que el paciente experimente un evento adverso. En diversas realizaciones, la terlipresina se administra al paciente como un goteo por vía IV.
- En una o más realizaciones, el protocolo de tratamiento con terlipresina comprende administrar una dosificación de terlipresina en el intervalo de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 10 mg, o 0.5 mg a aproximadamente 5.0 mg, o 0.5 mg a aproximadamente 2.0 mg, o aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1.0 mg, o aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 2.0 mg al paciente durante aproximadamente cuatro horas a aproximadamente seis horas como un goteo por vía IV.
- En una o más realizaciones, al paciente se le administra terlipresina por vía IV aproximadamente cada 4 a 6 horas durante 1 a 4 días. En diversas realizaciones, la terlipresina se puede administrar durante al menos 4 días.
- En una o más realizaciones, al paciente se le administra terlipresina como un bolo lento durante 2 minutos aproximadamente cada 4 a 6 horas durante 1 a 4 días. En diversas realizaciones, la terlipresina se puede administrar durante al menos 4 días.
- En 160, el paciente al que se le está administrando la terlipresina se somete a pruebas al menos una vez durante el período de administración de uno a cuatro días para determinar si el paciente está respondiendo a la terlipresina. En



- diversas realizaciones, el paciente es sometido una vez dentro de dos días antes de comenzar la administración de terlipresina para establecer una referencia y una vez durante el uno a cuatro días de administración de terlipresina, o una vez dentro de dos días antes de comenzar la administración de terlipresina para establecer una referencia y una vez al final de los cuatro días de administración de la terlipresina. En diversas realizaciones, los niveles de creatinina del paciente se miden para determinar si ha habido una reducción en la creatinina en suero del paciente, donde una reducción en los niveles de creatinina en suero de aproximadamente 1.0 mg/dL o más, o en el intervalo de aproximadamente 1.0 mg/dL a aproximadamente 2.0 mg/dL, o una reducción de aproximadamente 1.7 mg/dL del valor de referencia inicial del paciente indica una mejora en la función renal y que el paciente está respondiendo a la terlipresina.
- 5 En diversas realizaciones, la mejora de la función renal está indicada por una disminución en el nivel de creatinina en suero de aproximadamente 25 % en el paciente que recibe terlipresina.
- En una o más realizaciones, se pueden medir los niveles de creatinina en suero de un paciente una vez al día o una vez cada dos días durante cada uno de los cuatro días posteriores al inicio de la administración de terlipresina,
- 10 Los niveles de creatinina en suero se pueden medir mediante cualquiera de los métodos conocidos en la técnica, por ejemplo, la reacción de Jaffe usando picrato alcalino.
- La GFR se puede medir directamente mediante estudios de depuración de marcadores exógenos, tales como inulina, iohexol, iotalamato y Cr51-EDTA, o mediante la tasa de filtración glomerular estimada (eGFR) usando métodos de prueba de creatinina que son trazables a un método de referencia en base a espectrometría de masas por dilución de isótopos (IDMS).
- 20 En 170, un paciente que muestra una respuesta positiva a la administración de terlipresina evidenciada por una reducción en el nivel de creatinina en suero del paciente continúa con la terlipresina en la dosificación en el intervalo de aproximadamente 0.1 mg a aproximadamente 10 mg, o 0.5 mg a aproximadamente 5.0 mg, o 0.5 mg a aproximadamente 2.0 mg, o aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1.0 mg, o aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 2.0 mg. En diversas realizaciones, la dosificación administrada al paciente se puede ajustar basándose en el (los) nivel (es) de creatinina en suero medido (s). En diversas realizaciones, un paciente al que se le administra terlipresina puede tener sus niveles de creatinina en suero controlados durante todo el período de tiempo que el paciente está recibiendo terlipresina. En una o más realizaciones, el nivel de creatinina en suero del paciente se puede probar todos los días, o cada dos días, o cada tres días, o cada cuatro días, para confirmar que el paciente todavía responde positivamente al tratamiento con terlipresina.
- 25 En diversas realizaciones, la dosificación de terlipresina del paciente se puede aumentar desde aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 1.0 mg a aproximadamente 2.0 mg después de 2-3 días de administración de terlipresina al paciente si hay una disminución de <1.5 mg/dL en SCr durante los primeros 2-3 días de tratamiento.
- 30 En diversas realizaciones, la dosificación se puede repetir cada cuatro a seis horas durante un período de tiempo de uno o más días hasta que el paciente muestre recuperación o hasta que el paciente ya no muestre mejoría. La terlipresina se puede administrar al paciente durante un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente dos días a aproximadamente dieciséis días, o durante un período de tiempo en el intervalo de aproximadamente cuatro días a aproximadamente ocho días. En diversas realizaciones, el período de tiempo está en el intervalo de aproximadamente siete días. En diversas realizaciones, el tratamiento con terlipresina puede continuar hasta que haya una respuesta completa. En diversas realizaciones, la duración del tratamiento de un paciente con terlipresina puede ser de 1 a 28 días.
- 35 En 190, a un paciente que no muestra ninguna mejora al final de los cuatro días se le puede suspender la terlipresina, donde la mejora está indicada por una disminución en los niveles de creatinina en suero durante uno a cuatro días en que se administra la terlipresina. En diversas realizaciones, el paciente se puede someter a pruebas al tercer o cuarto día después de comenzar el tratamiento con terlipresina para determinar si hay una disminución en los niveles de creatinina en suero que indique una respuesta al tratamiento.
- 40 En una o más realizaciones, un paciente recibe 2 días de terapia antiinfecciosa por infección documentada o sospechada antes de comenzar la administración de terlipresina si se sospecha una infección. En diversas realizaciones, un paciente puede comenzar con el protocolo de tratamiento con terlipresina después de que se le haya administrado la terapia antiinfecciosa.
- 45 La figura 2 ilustra una realización de ejemplo de un protocolo de tratamiento con terlipresina.
- Los principios y realizaciones de la presente divulgación también se refieren al suministro de terlipresina por vía IV cada cuatro a seis horas a pacientes que han sido identificados con HRS-1 y dos o más de tres criterios de respuesta específicos.
- 55 Un paciente no SIRS se define como sujetos con < 2 de los criterios de respuesta descritos anteriormente.

La temperatura no se usa como criterio de respuesta.

En una o más realizaciones de la divulgación, la terlipresina se administra a pacientes que presentan un conjunto particular de síntomas para mitigar la vasoconstricción en los riñones y mejorar la función renal según lo indicado por una reducción en los niveles de creatinina en suero de aproximadamente 1.7 mg/dL a partir de la referencia inicial.

5 En 210, se somete a pruebas a uno o más pacientes que puede presentar enfermedad hepática en etapa terminal para determinar si padecen cirrosis con ascitis y tienen niveles en suero de creatinina > 133 µmol/l. Un paciente identificado con HRS se somete a pruebas adicionales y/o se verifica su historial médico para determinar si los niveles en suero iniciales de creatinina se han duplicado a más de 226 µmol/l en menos de 2 semanas, lo que indica HRS tipo 1.

10 Los pacientes que tienen HRS-1 y al menos dos de los tres criterios de respuesta han mostrado sorprendentemente una respuesta mejorada al tratamiento con terlipresina en comparación con los pacientes HRS-1 que no tienen SIRS, como se indica por la inversión de las indicaciones de HRS. Las indicaciones de HRS incluyen niveles de creatinina en suero.

15 En 220, una vez que se ha identificado que un paciente padece HRS-1, el paciente se somete a pruebas para determinar que el mismo paciente presenta al menos dos de los tres criterios que indican SIRS, en los que los tres criterios se definen más arriba.

20 En diversas realizaciones, los pacientes no identificados como que presentan al menos dos de los tres criterios de respuesta además de HRS-1 se excluyen del protocolo de tratamiento con terlipresina. Los pacientes que tienen HRS-1 y que presentan al menos dos de los tres criterios de respuesta han mostrado sorprendentemente una respuesta mejorada al tratamiento con terlipresina en comparación con los pacientes HRS-1 que no tienen SIRS, como se indica por la inversión de las indicaciones de HRS, como se muestra en la figura 3.

25 En 230, los pacientes que han sido identificados por tener HRS-1 y presentan al menos dos criterios de respuesta se someten a pruebas para determinar si también pueden tener una infección no controlada, sepsis o choque séptico, en las que los pacientes identificados como que presentan una infección no controlada, sepsis o choque séptico están excluidos del protocolo de tratamiento con terlipresina.

En 240, los pacientes que tienen HRS-1, tienen al menos dos de los tres criterios de respuesta y no tienen una infección no controlada, sepsis o choque séptico, comienzan con el tratamiento con terlipresina. En una o más realizaciones, el tratamiento con terlipresina se inicia dentro de las 48 horas posteriores al diagnóstico inicial de que el paciente tiene tanto HRS-1 como al menos dos de los tres criterios de respuesta.

30 En diversas realizaciones, se determina un nivel de referencia de creatinina en suero para el paciente antes de comenzar la administración de terlipresina al paciente; y la administración de terlipresina comenzó dentro de los 2 días posteriores a la determinación del nivel de referencia de creatinina en suero. En diversas realizaciones, el paciente se puede someter a pruebas al menos una vez al día dentro de los cuatro días posteriores al inicio de la administración de terlipresina para determinar si el paciente presenta una disminución en el nivel de creatinina en suero en comparación con el nivel de referencia de creatinina en suero previamente determinado.

35 En 250, se inicia el tratamiento con terlipresina del paciente y el paciente recibe una dosificación de terlipresina. En una o más realizaciones, la terlipresina se puede administrar a un paciente como una infusión lenta durante 24 horas, en la que la dosificación durante el período de 24 horas puede estar en el intervalo de aproximadamente 2.0 mg a aproximadamente 12 mg. En diversas realizaciones, la dosificación durante el período de 24 horas puede estar en el intervalo de aproximadamente 2.0 mg a aproximadamente 4.0 mg. En diversas realizaciones, la terlipresina se administra como un goteo intravenoso (IV) continuo que dura desde aproximadamente 4 horas a aproximadamente 6 horas y comprende una dosificación de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2.0 mg.

40 En una o más realizaciones, la dosificación de terlipresina puede ser una dosificación de aproximadamente 0.5 mg a aproximadamente 2.0 mg administrada por vía intravenosa cada 4 a 6 horas como una inyección de bolo lento durante 2 minutos.

La terlipresina se usa para tratar al paciente que presenta HRS-1 y al menos dos de los tres criterios de respuesta. Al paciente también puede ser sometido a pruebas para determinar que el paciente no tiene una infección no controlada, sepsis o choque séptico antes de que sea usada la terlipresina para tratar al paciente HRS-1.

En diversas realizaciones, la dosificación de terlipresina se administra como una alimentación por vía IV continua.

50 En una o más realizaciones, la dosificación de terlipresina es de 1 mg administrada por vía intravenosa cada 6 horas como una inyección de bolo lento durante 2 minutos.

En diversas realizaciones, la dosificación de terlipresina no se administra como un bolo.

La terlipresina se puede administrar al paciente durante hasta 4 días, en los que el paciente se puede someter a pruebas cada día de los cuatro días para determinar si el paciente está respondiendo al tratamiento con terlipresina.

En diversas realizaciones, una respuesta al tratamiento con terlipresina puede estar indicada por un cambio en los niveles de creatinina en suero del paciente, donde la indicación puede ser una reducción en la SCr de al menos un 25 % a partir del punto de referencia. En diversas realizaciones, la terlipresina se puede administrar durante al menos 4 días.

5 En 260, se determina la cantidad de cambio de creatinina en suero después de 4 días de tratamiento con terlipresina, y se continúa el tratamiento con terlipresina si ha mejorado el nivel de creatinina en suero. En diversas realizaciones, una mejora suficiente en los niveles de creatinina en suero después de 4 días de tratamiento está indicada por una disminución de al menos 1.0 mg/dL en el nivel de creatinina en suero, o una disminución de aproximadamente 1.7 mg/dL en el nivel de creatinina en suero.

10 En diversas realizaciones, el paciente recibe terlipresina durante 3 días a 8 días adicionales si se presentó una mejoría durante los 1 a 4 días anteriores. En diversas realizaciones, el paciente recibe terlipresina durante 3 días a 4 días adicionales si se presentó mejoría durante los 1 a 4 días anteriores.

En diversas realizaciones, la administración de terlipresina al paciente se continúa durante 3 días a 12 días adicionales más allá de los 4 días iniciales si el paciente presenta una disminución en el nivel de creatinina en suero. En diversas realizaciones, la administración de terlipresina al paciente puede continuar hasta que se obtenga al menos un valor de SCr <1.5 mg/dL. En diversas realizaciones, la duración del tratamiento puede ser extendido hasta un máximo de 15 días o 16 días si la reversión del HRS se logró por primera vez en los días 13 o 14, respectivamente. En diversas realizaciones, la duración del tratamiento de un paciente con terlipresina puede ser de 1 a 28 días. En diversas realizaciones, una disminución en el nivel de creatinina en suero puede estar indicada por una reducción en la SCr de al menos 1 % o de al menos 5 % o al menos 10 % o al menos 15 % o al menos 20 % o al menos 25 % a partir del punto de referencia.

En una o más realizaciones, al paciente se le puede haber administrado albúmina antes de comenzar el protocolo de tratamiento con terlipresina y/o antes de la determinación de que el paciente tiene HRS-1, al menos dos de los tres criterios de respuesta. En diversas realizaciones, la albúmina se puede administrar a un paciente de 7 días a 2 días antes de comenzar la administración de terlipresina al paciente. En diversas realizaciones, el tratamiento con albúmina comprende administrar 1 gramo de albúmina por 1 kg de peso del paciente hasta un máximo de 100 g por día de albúmina a un paciente. En diversas realizaciones, la albúmina se puede administrar en el intervalo de aproximadamente 20 g/día a aproximadamente 50 g/día, donde la albúmina se puede administrar durante el período de tiempo en que se administra terlipresina al paciente.

30 Una realización no limitante de terlipresina para uso en un método para tratar pacientes con HRS-1 que presentan al menos dos de los tres criterios de respuesta comprende administrar a un paciente que necesita dicho tratamiento una dosificación de terlipresina en el intervalo de 2.0 mg a 12.0 mg por día durante 1 a 28 días, o en el intervalo de 2.0 mg a 4.0 mg por día durante 1 a 7 días, en el que la dosificación se puede administrar como una alimentación por vía IV continua o como una inyección en bolo lento.

35 Las realizaciones de la presente divulgación también se relacionan con el tratamiento de pacientes con HRS-1 y el cumplimiento de dos o más criterios de respuesta con una dosis de terlipresina cada seis horas, donde la dosis está en el intervalo de aproximadamente 0.5 mg a 2.0 mg, durante 3 a 8 días para lograr la reversión del HRS-1.

En el presente documento se describe un método de distribución de un producto farmacéutico.

El método de distribución comprende suministrar terlipresina a un proveedor médico, donde el proveedor médico puede ser responsable de tratar a un paciente que padece síndrome hepatorenal tipo 1. El paciente no presenta sepsis manifiesta, choque séptico ni infección incontrolada. El método incluye brindar una recomendación al proveedor médico para tratar al paciente que padece síndrome hepatorenal tipo 1 que no presenta sepsis manifiesta, choque séptico o infección no controlada y que tiene al menos dos de (1) un recuento de glóbulos blancos (WBC) es inferior a 4,000 células/mm<sup>3</sup> o superior a 12,000 células/mm<sup>3</sup>, (2) una frecuencia cardíaca superior a 90 latidos por minuto (BPM), o (3) un HCO<sub>3</sub> <23 mmol/L, con terlipresina en una cantidad eficaz para reducir la SCr. El proveedor médico puede seguir la recomendación y administrar un tratamiento al paciente que padece HRS-1, pero no sepsis manifiesta, choque séptico o infección no controlada y que tenga al menos dos de (1) un recuento de glóbulos blancos (WBC) menor de 4,000 células/mm<sup>3</sup> o más de 12,000 células/mm<sup>3</sup>, (2) una frecuencia cardíaca superior a 90 latidos por minuto (BPM), o (3) un HCO<sub>3</sub> <23 mmol/L, con terlipresina en una cantidad eficaz para reducir SCr.

50 La figura 3 muestra los resultados inesperados producidos por un protocolo de tratamiento de ejemplo.

Se realizó un estudio al azar, controlado con placebo, doble ciego para evaluar la eficacia de la terlipresina en el HRS tipo 1. El objetivo del estudio fue determinar la eficacia y seguridad de la terlipresina intravenosa en comparación con placebo en el tratamiento de pacientes adultos con HRS tipo 1 que reciben albúmina intravenosa. Hombres y mujeres de 18 años o más con cirrosis, ascitis y un diagnóstico de HRS tipo 1 en base a los criterios de diagnóstico del International Ascites Club (IAC) 2007 (Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V., Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis, Gut. 2007; 56:1310-1318) fueron elegibles para participar. Se inscribieron pacientes con un nivel de SCr > 2.5 mg/dL y ya sea una duplicación de la SCr en 2 semanas o un cambio

en los niveles de SCr con el tiempo, lo que indica una trayectoria con una pendiente igual o mayor que la de duplicación en 2 semanas.

Se pretendía que los criterios de exclusión produjeran una muestra de pacientes limitada a individuos con insuficiencia renal funcional secundaria a cirrosis y ascitis, a quienes se les podría administrar terlipresina de manera segura y de quienes se podría esperar que sobrevivieran durante el período de estudio activo. Entre los criterios de exclusión originales se encontraba un criterio de exclusión para pacientes con síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), definido como la presencia de 2 o más de los siguientes hallazgos: (1) temperatura  $> 38^{\circ}\text{C}$  o  $< 36^{\circ}\text{C}$ ; (2) frecuencia cardíaca  $> 90/\text{min}$ ; (3) frecuencia respiratoria de  $> 20/\text{min}$  o una  $\text{PaCO}_2$  de  $< 32\text{ mm Hg}$ ; (4) recuento de glóbulos blancos de  $> 12,000\text{ células}/\mu\text{L}$  o  $< 4,000/\mu\text{L}$ . Esto se basó en la preocupación de inscribir pacientes con infección no controlada. Sin embargo, también se reconoció que los pacientes con enfermedad hepática descompensada con frecuencia tienen criterios SIRS en ausencia de infección no controlada o sepsis, y que la presencia de 2 o más criterios SIRS se asocia con un mal pronóstico (Thabut, et al., "Model for End-Stage Liver Disease Score and Systemic Inflammatory Response Are Major Prognostic Factors in Patients with Cirrhosis and Acute Functional Renal Failure," HEPATOLOGY, Vol. 46, No. 6, Dec. 2007, pp. 1872-1882). Adicionalmente, los criterios de la IAC para la definición de HRS tipo 1 permiten que los pacientes con infección bacteriana en curso, pero no sepsis o infección no controlada, se consideren que tienen HRS tipo 1 (a diferencia de la disfunción renal asociada con la infección) (Salerno F, Gerbes A, Gines P, Wong F, Arroyo V., Diagnosis, prevention and treatment of hepatorenal syndrome in cirrhosis, Gut. 2007; 56:1310-1318). El protocolo del ensayo requirió 2 días de terapia antiinfecciosa para la infección documentada o sospechada, lo que permitió la inscripción cuando se consideró que cualquier criterio SIRS probablemente se explicaría por la descompensación hepática subyacente u otras circunstancias clínicas no relacionadas con la infección. Se consideró que este enfoque minimizaba las posibilidades de inscribir a pacientes con alto riesgo de infección grave sin restringir indebidamente la inscripción de sujetos con HRS tipo 1.

Los pacientes seleccionados para el tratamiento cumplieron clínicamente con los criterios para HRS tipo 1, donde los criterios IAC para HRS tipo 1 permiten que los pacientes con infección bacteriana en curso, pero no sepsis, se consideren que tienen HRS tipo 1, en oposición a disfunción renal asociada con la infección. No se realizó diagnóstico de HRS cuando el paciente permaneció con manifestaciones evidentes de infección no controlada a pesar del tratamiento antibiótico.

Durante el período de estudio activo, el tratamiento con el fármaco de estudio ciego continuó hasta que se obtuvieron al menos dos valores de SCr  $< 1.5\text{ mg/dL}$  con un intervalo de al menos 48 horas de diferencia, o hasta 14 días. Se permitió que la duración del tratamiento se extendiera hasta un máximo de 15 o 16 días si la reversión del HRS se lograba por primera vez en los días 13 o 14, respectivamente. Los pacientes del grupo de tratamiento activo recibieron 1 mg de terlipresina por vía intravenosa cada 6 horas como una inyección en bolo lento durante 2 minutos. Se proporcionaron los criterios para los aumentos de dosis, la suspensión del estudio, la reanudación del tratamiento y la finalización del tratamiento durante el período activo del estudio. El régimen de dosificación para los pacientes del grupo de placebo (6 mL de solución de manitol liofilizado) fue idéntico al régimen de terlipresina. El período de seguimiento comenzó después del final del tratamiento del estudio y concluyó 90 días después del inicio del tratamiento del estudio. Se evaluó la supervivencia, la terapia de reemplazo renal y el trasplante.

El subgrupo de pacientes SIRS en este estudio se definió como cualquier sujeto con  $\geq 2$  de 3 criterios disponibles en la base de datos del estudio que incluía: (1) WBC  $< 4$  o  $> 12\text{ células}/\mu\text{L}$ ; (2) HR  $> 90\text{ bpm}$  y (3)  $\text{HCO}_3^- < 21\text{ mmol/L}$ . El último criterio representó una aproximación del criterio de SIRS  $\text{PaCO}_2$  de  $< 32\text{ mm Hg}$ . Esta aproximación se derivó del  $\text{HCO}_3^-$  observado en sujetos con HRS en los que se disponía de un valor de  $\text{PaCO}_2$  y del  $\text{HCO}_3^-$  calculado en sujetos con enfermedad hepática descompensada y  $\text{PaCO}_2 < 32\text{ mm Hg}$ . El subgrupo sin SIRS se definió como sujetos con  $< 2$  criterios descritos anteriormente. La respuesta a la terlipresina se analizó en los subgrupos con SIRS y sin SIRS para determinar si el estado de SIRS tenía algún efecto sobre la eficacia de la terlipresina.

Se inscribieron en el estudio un total de 196 pacientes. De los 196 pacientes incluidos, 58 se identificaron inicialmente con  $\geq 2$  criterios de SIRS, incluidos WBC  $< 4$  o  $> 12\text{ células}/\mu\text{L}$ , HR  $> 90\text{ bpm}$  y  $\text{HCO}_3^- < 21\text{ mmol/L}$ , en el que esta población se identificó como subgrupo con SIRS. Según los criterios que definen el subgrupo con SIRS, los glóbulos blancos y la frecuencia cardíaca de referencia fueron ligeramente más altos y el bicarbonato un poco más bajo en el subgrupo SIRS en comparación con las poblaciones de estudio sin SIRS y en general. Los resultados del análisis se muestran en la figura 3.

También se reconoció que los pacientes con enfermedad hepática descompensada con frecuencia tienen criterios de SIRS en ausencia de infección no controlada o sepsis, y que la presencia de dos o más criterios de SIRS se asocia con un mal pronóstico.

La reversión del HRS se puede indicar mediante una disminución en el nivel de SCr a  $\leq 1.5\text{ mg/dL}$ , y la reversión confirmada del HRS se define como dos valores de SCr de  $\leq 1.5\text{ mg/dL}$  con al menos 48 horas de diferencia.

Como se muestra en la figura 3, los pacientes identificados con HRS-1 y al menos dos de los tres criterios para SIRS en un protocolo de tratamiento con terlipresina presentaron un aumento estadísticamente significativo en la reversión confirmada del HRS (32.1 % frente a 3.3 %,  $p < 0.005$ ), reversión del HRS (42.9 % frente a 6.7 %,  $p < 0.002$ ) y función renal (cambio a partir del punto de referencia en la SCr,  $\text{mg/dL}$ , -1.7 frente a -0.5,  $p < 0.0001$ ) en comparación con

placebo. Por el contrario, en el grupo de pacientes que tenían HRS-1 y menos de dos de los criterios SIRS, la reversión confirmada del HRS frente a placebo fue de 14.5 % frente a 17.4 %, la reversión del HRS frente a placebo fue de 15.9 % frente a 18.8 %, y el cambio de la función renal frente a placebo fue de -0.8 frente a -0.7 mg/dL. Estos resultados indican que la presencia de dos o más de los criterios SIRS indica que es más probable que el paciente tenga una respuesta positiva al tratamiento con terlipresina.

Además, en los grupos de tratamiento, los pacientes con HRS-1 y dos o más criterios de SIRS mostraron una tasa de supervivencia global comparable a los pacientes que padecían HRS-1, pero no tenían al menos dos de los tres criterios para SIRS (57.1 % frente a 58 %).

Aunque la divulgación en este documento se ha descrito con referencia a realizaciones particulares, debe entenderse que estas realizaciones son meramente ilustrativas de los principios y aplicaciones de la presente divulgación. Resultará evidente para los expertos en la técnica que se pueden realizar diversas modificaciones y variaciones a los usos de la presente divulgación sin apartarse del alcance de la divulgación.

La referencia en esta especificación a "una realización", "determinadas realizaciones", "una o más realizaciones" o "una realización" significa que una característica, estructura, material o característica particular descrita en relación con la realización se incluye en al menos una realización de la divulgación. De este modo, la aparición de frases como "en una o más realizaciones", "en determinadas realizaciones", "en una realización" o "en una realización" en diversos lugares de esta especificación no se refieren necesariamente a la misma realización de la divulgación. Adicionalmente, las características, estructuras, materiales o características particulares se pueden combinar de cualquier manera apropiada en una o más realizaciones.

# REIVINDICACIONES

1. Terlipresina para su uso en el tratamiento del síndrome hepatorenal tipo 1 (HRS-1) en un paciente que no tiene sepsis manifiesta, choque séptico o infección no controlada a pesar del tratamiento con antibióticos y que cumple al menos dos de los siguientes criterios:
  - 5 (i) un recuento de glóbulos blancos ya sea menor que 4,000 células/mm<sup>3</sup> o mayor que 12,000 células/mm<sup>3</sup>,
  - (ii) una frecuencia cardíaca mayor que 90 latidos por minuto, y
  - (iii) ya sea HCO<sub>3</sub> < 23 mmol/L o PaCO<sub>2</sub> < 32 mm Hg en la sangre o > 20 respiraciones por minuto, en la que dicho tratamiento da como resultado una reducción en el nivel de creatinina en suero del paciente, y comprende
- 10 medir un nivel de creatinina en suero inicial en la sangre del paciente dentro de los dos días anteriores al tratamiento con terlipresina;
- tratar al paciente con terlipresina;
- medir el nivel de creatinina en suero del paciente después de haber comenzado el tratamiento; y
- observar que el nivel de creatinina en suero en la sangre del paciente disminuyó con el tratamiento con terlipresina.
- 15 2. Terlipresina para de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el paciente es tratado con terlipresina como una inyección lenta en bolo IV durante 2 minutos cada 4 a 6 horas durante al menos 4 días.
3. Terlipresina para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el criterio (iii) es un nivel de HCO<sub>3</sub> <23 mmol/l en la sangre.
4. Terlipresina para uso de acuerdo con la reivindicación 1, en la que el criterio (iii) es un nivel de HCO<sub>3</sub> <21 mmol/l en la sangre.

20

FIG. 1

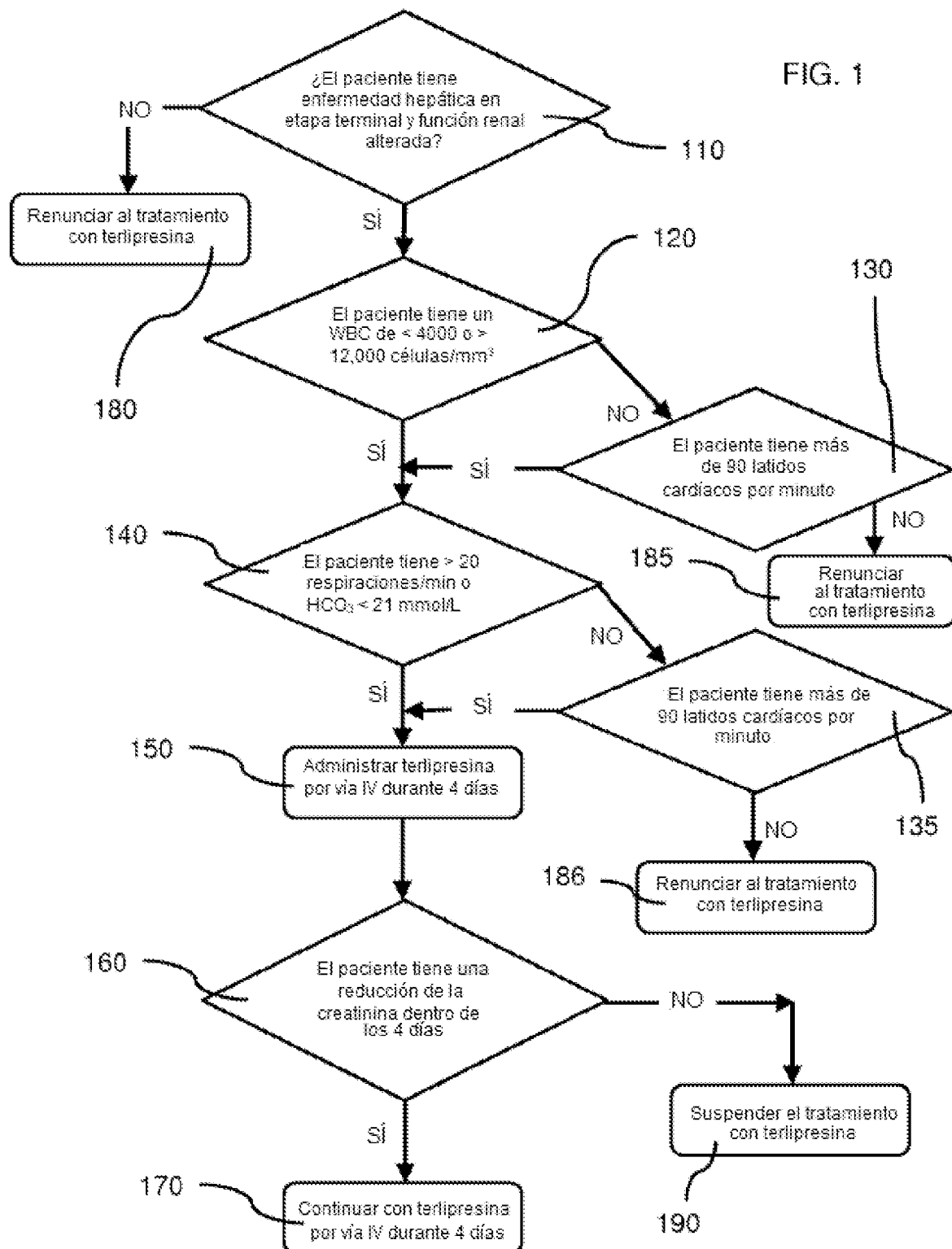


FIG. 2

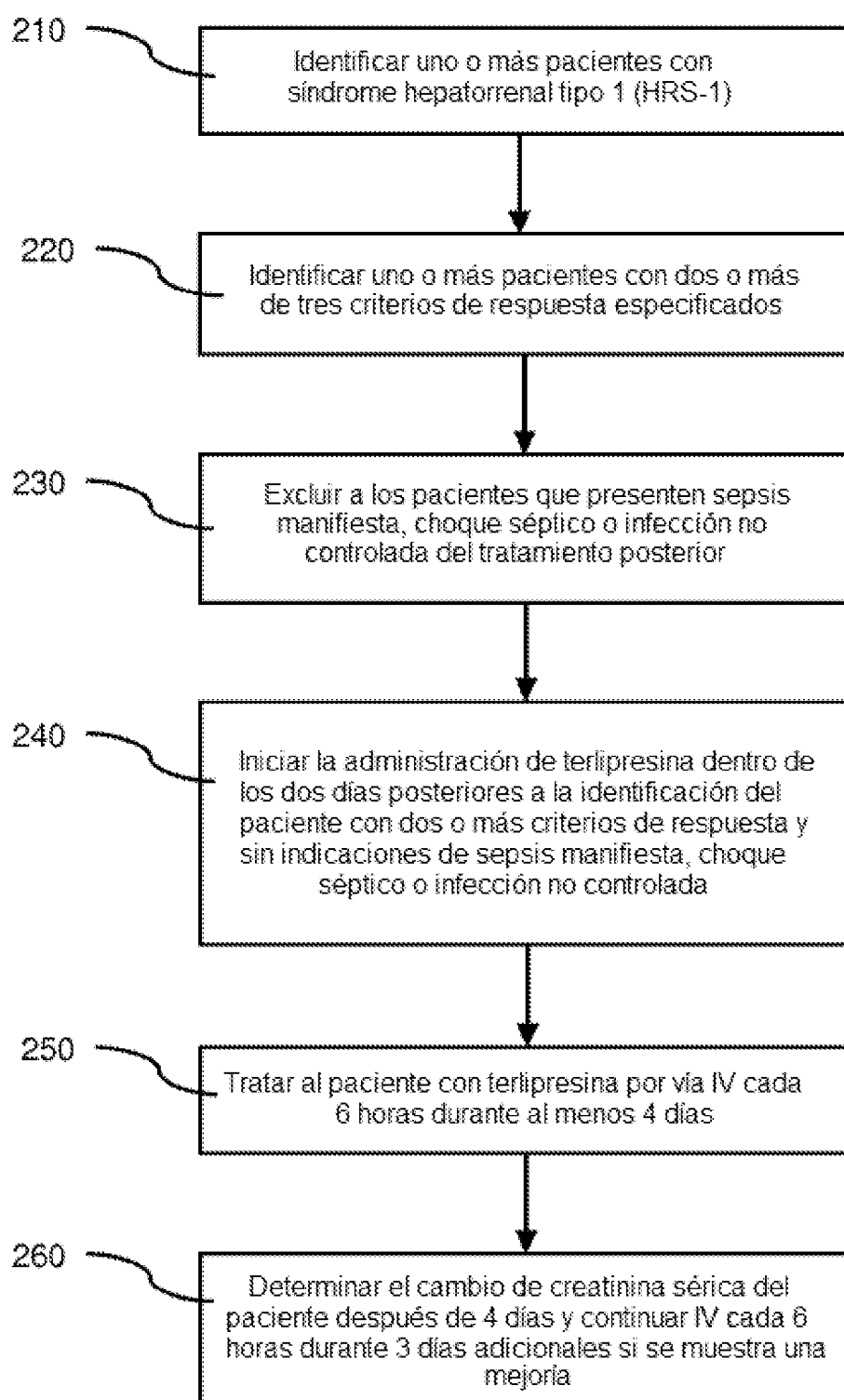




FIG. 3

Subgrupo SIRS ( $\geq 2$ Criterios SIRS) frente a Subgrupo sin SIRS ( $< 2$ Criterios SIRS)			
	Tertipresina	Placebo	Valor P
<b>Reversión confirmada del HRS, n / N (%)</b>			
SIRS	9 / 28 (32.1)	1 / 30 (3.3)	0.0048
sin SIRS	10 / 69 (14.5)	12 / 69 (17.4)	0.8166
<b>Reversión del HRS, n / N (%)</b>			
SIRS	12 / 28 (42.9)	2 / 30 (6.7)	0.0018
sin SIRS	11 / 69 (15.9)	13 / 69 (18.8)	0.8227
<b>Cambio a partir de la referencia hasta el final del tratamiento en SCr mg/dL, con interacción</b>			
SIRS	-1.7	-0.5	<0.0001 (T vs. P, -1.3)
sin SIRS (sin interacción)	N/C -0.8	N/C -0.7	N/C 0.4403 (T vs. P, -0.1)
<b>Supervivencia general (estimación de supervivencia)</b> Vivo el día 90, n / N (%)			
SIRS	0.571 16 / 28 (57.1)	0.467 14 / 30 (46.7)	0.5386
sin SIRS	0.580 40 / 69 (58.0)	0.569 40 / 69 (58.0)	0.8581
<b>Supervivencia sin trasplante (estimación de supervivencia)</b> Vivo y sin trasplante el día 90, n/N (%)			
SIRS	0.464 13 / 28 (46.4)	0.233 7 / 30 (23.3)	0.0760
sin SIRS	0.245 17 / 69 (24.6)	0.255 19 / 69 (27.5)	0.5762