

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. **BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI**
HEPA-MERZ® Granül

2. **KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM**

Etkin madde:

1 poşet (5 g) içinde 3 g L-Ornitin-L-Aspartat

Yardımcı maddeler:

Sakkarin sodyum.....0.0045 g
Sodyum siklamat.....0.0405 g
Gün batımı sarısı (E 110).....0.0005 g
Fruktoz.....1.1345 g

3. **FARMASÖTİK FORM**

Oral kullanım için granül.
Poşet içinde portakal renkli granül.

4. **KLİNİK ÖZELLİKLER**

4.1 **Terapötik Endikasyonları**

Hepatik detoksifikasyon kapasitesinin azalmasına bağlı bozukluklar ile latent ve belirgin hepatik ensefalopati tedavisinde kullanılır.

4.2 **Pozoloji ve uygulama şekli**

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hekim tarafından başka şekilde önerilmemiş ise günde, 3 kez 1 – 2 poşet HEPA-MERZ® alınır. Eğer gerekli olursa, doz risk artışına neden olmadan kolayca artırılabilir.

Uygulama şekli:

HEPA-MERZ® oral yoldan uygulanır. Poşet içeriği bol miktardaki sıvının içinde (örneğin: bir bardak su, çay veya meyve suyu) çözülerek hazırlanır ve yemeklerden sonra alınır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

HEPA-MERZ® şiddetli böbrek yetmezliği durumunda kontrendikedir. (Referans değer, serum kreatinin değerinin 3mg/100ml'den fazla olmasıdır). Serum kreatinin değerinin 3 mg/100 ml veya bu değer altındaki durumlarda HEPA-MERZ® kullanımına devam edilir.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır.

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin bir bilgi bulunmamaktadır.

4.3 **Kontrendikasyonlar**

L-Ornitin-L-Aspartat'a, gün batımı sarısına (E110) veya ilacın formülasyonunda bulunan herhangi bir içeriğe karşı aşırı duyarlı olduğu bilinen kişilerde kontrendikedir.

Şiddetli renal yetmezlik durumunda kontrendikedir (Referans değer, serum kreatinin değerinin 3mg/100ml'den fazla olmasıdır).

HEPA-MERZ® fruktoz içermektedir. Nadir kalıtsal intolerans problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Yüksek dozda HEPA-MERZ® uygulanma durumunda serum ve idrarda üre seviyesinin izlenmesi gerekir.

HEPA-MERZ®, alerjik reaksiyona neden olabilen gün batımı sarısı (E110) boyar maddesini içermektedir.

HEPA-MERZ® her bir poşeti 1.13 g fruktoz (0.11 CEU'ya eşit) içerdiğinden, bu durum diyabet mellitus hastaları tarafından dikkate alınmalıdır.

HEPA-MERZ® sodyum siklamat ve sakkarin sodyum içermektedir. Bu durum, kontrollü sodyum diyetinde olan hastalar için göz önünde bulundurulmalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bilinen bir etkileşimi mevcut değildir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik Kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

L-ornitin L-aspartat'ın üremeye ilgili toksisitesine dair yapılan hayvan çalışmaları kısıtlıdır. Bu nedenle HEPA-MERZ® kullanımı sırasında gebe kalmayı planlıyorsanız lütfen doktorunuza danışınız.

HEPA-MERZ®'in doğum kontrol yöntemleri üzerine bilinen herhangi bir etkisi bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

HEPA-MERZ® için, gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir.. Gebelik döneminde HEPA-MERZ® verilirken tedbirli olunmalıdır.

Laktasyon dönemi

L-Ornitin-L-Aspartat'ın insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. L-Ornitin-L-Aspartat'ın süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da HEPA-MERZ® tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve HEPA-MERZ® tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

L-ornitin L-aspartat'ın üreme toksisitesi üzerine etkisi ile ilgili yapılan hayvan çalışmaları kısıtlıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

HEPA-MERZ®'in araç ve makine kullanma üzerine bilinen bir etkisi bulunmamaktadır. Ancak temeldeki hastalığa bağlı olarak araç ve makine kullanım yeteneği olumsuz etkilenebilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Advers reaksiyonların sıklığı aşağıdaki gibi sıralanmıştır:
[Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerle tahmin edilemiyor)]

Gastrointestinal hastalıkları:

Yaygın olmayan: Mide bulantısı, kusma, karın ağrısı, gaz ve ishal

Kas-iskelet bozukluklar, bağ doku ve kemik hastalıkları:

Çok seyrek: Bacak ve kollarda ağrı

Deri ve derialtı doku hastalıkları:

Seyrek: Gün batımı sarısı (E110) alerjik reaksiyonları tetikleyebilir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

HEPA-MERZ® şiddetli böbrek yetmezliği durumunda kontrendikedir. (Referans değer, serum kreatinin değerinin 3mg/100ml'den fazla olmasıdır).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

HEPA-MERZ® doz aşımı söz konusu olduğunda, serum ve idrarda üre seviyesinin izlenmesi gerekir. Doz aşımı durumunda semptomatik tedavi önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Gastrointestinal ilaçlar, aminoasitler ve türevleri
ATC kodu: A05BA

Etki mekanizması:

In vivo, L-ornitin L-aspartat etkisini, iki temel amonyak detoksifikasyon yolu olan, üre sentezi ve glutamin sentezi üzerinde, ornitin ve aspartat aminoasitleri aracılığıyla gösterir.

Ürojenez, ornitinin hem karbamil transferaz ve karbamil fosfat sentetaz enzimlerinin aktivatörü, hem de üre sentezi için substrat olarak işlev gördüğü periportal hepatositlerde gerçekleşir.

Glutamin sentezi, perivenöz hepatositlerde gerçekleşir. Hastalık durumlarında aspartat ve ornitin metabolik ürünlerini de içeren diğer dikarboksilatlar hücrelere alınır ve burada glutamin formuna dönüştürülerek amonyak bağlamada kullanılır.

Fizyolojik ve patofizyolojik koşullarda glutamat, amonyak bağlayıcı amino asit olarak işlev görür. Ortaya çıkan glutamin amino asidi, yalnızca amonyağın toksik olmayan formda atılmasını sağlamakla kalmaz, aynı zamanda üre siklusunu (hücreler arası glutamin değişimi) aktive eder. Fizyolojik koşullarda ornitin ve aspartat, üre

sentezi için sınırlayıcı faktör değildir.

Hayvanlarda yapılmış deneysel çalışmalar, glutamin sentezindeki artışın, amonyak seviyesini düşürmek için devreye giren bir mekanizma olduğunu ortaya koymuştur. Bazı klinik çalışmalarda dallanmış zincirli amino asitlerin, aromatik aminoasitlere dönüşme oranı açısından iyileşme görülmüştür.

5.2 Farmakokinetik Özellikleri Genel Özellikler

Emilim:

300, 900 ve 2700 mg/kg dozda L-Ornitin-L-Aspartat'ın oral absorpsiyonundan sonra plazma konsantrasyonları HPLC yöntemiyle ölçüldüğünde aşağıdaki tabloda özetlenen değerleri vermiştir. L-Aspartatın plazma konsantrasyonları hafifçe doza bağımlı bir ilişki gösterirken, L-Ornitin belirgin bir şekilde doza bağımlı plazma konsantrasyonlarına neden olmuştur.

Plazma Kons.(µg/ml)	L-Ornitin-L-Aspartat Dozu (mg/kg, p.o.)			
	Kontrol	300 mg/kg	900 mg/kg	2700 mg/kg
L-Ornitin	28.7	59.9	123.9	244.7
L-Aspartat	73.0	81.6	62.5	97.7

Oral uygulamadan sonra maksimum plazma konsantrasyonlarına, düşük ve orta düzey doz uygulananlarda uygulamadan sonra 40 – 60 dakika içinde, yüksek doz uygulamalarında uygulamadan sonra 2-3 saat içinde ulaşılır. Plazma konsantrasyonları düşük doz grubunda hızla azalırken, orta ve yüksek doz gruplarında L-Ornitin seviyesi 4 saat kadar yüksek düzeyde kalmıştır.

Dağılım:

H³-aspartat ile yapılan farmakokinetik çalışmalar, aspartatın geniş bir doku dağılımı olduğunu göstermiştir. En anlamlı dağılım, uygulama yoluna bakılmaksızın beyin ve testislerde saptanmıştır. Hepatik aspartat konsantrasyonu uygulamadan sonra 20 dakika içinde anlamlı düzeyde artmaktadır. Hepatik hipokonsantrasyon yoğun bir metabolizasyon sonucu ortaya çıkar ki bu da yaklaşık 2 saat içinde normale döner.

Biyotransformasyon:

Absorpsiyonu takiben L-Ornitin-L-Aspartat hemen L-Ornitin ve L-Aspartat şekline ayrılır. L-Ornitin ve L-Aspartat da yalnızca üre siklusunda değil memeli organizmasında değişik metabolik proseslerde anahtar rolü oynayan ara maddelerdir. Örneğin, Ornitin transaminasyon reaksiyonunda α -ketoglutarate ile reaksiyona girerek glutamik semi-aldehit oluşturur. Takip eden dehidrojenasyon NADH ve glutamik asit oluşturur. Başka bir reaksiyonlar dizisinde ornitin, ornitin transferaz enzimi ile poliamin sentezinin başlangıç maddesi olan putressine dönüştürülür.

Aspartat ise, protein sentezi için organizma tarafından kullanımının yanında transaminaz reaksiyonu ile oksaloasetik aside dönüşür bu da trikarboksilik asit (TCA) siklusuna girer veya karbamil fosfat ile reaksiyonu sonucu primidin sentezini başlatır.

Eliminasyon:

Genel olarak amino grupları üre siklusunda üreye çevrilir ve böbrekler yolu ile atılır. Stopped-flow (durgulu akım yöntemi) incelemeleri ornitin diğer pek çok temel aminoasit gibi böbrekte proksimal tüplerle aktif transport mekanizması ile reabsorbe edildiğini göstermiştir.

Radyonüklit incelemeleri, oral alımdan 10 dakika sonra idrarda tespit edildiğini göstermiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri

Farmakolojik güvenilirlik çalışmalarından edinilen klinik öncesi veriler, doğru kullanılması halinde, tekrarlanan dozlardan sonra insanlarda herhangi bir toksisite riski veya mutajenite ortaya koymamıştır.

Karsinojenik potansiyeline ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Doz tayin çalışmasında, L-ornitin-L-aspartatın üreme toksisitesi kısıtlı olarak araştırılmıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı Maddelerin Listesi

Sitrik asit, susuz

Limon aroma

Portakal aroma

Sakkarin sodyum

Sodyum siklamat

Gün batımı sarısı boya (E 110, C.I. 15985)

Poly-(1-vinyl-2-pyrrolidone); çözüdür (PVP 25)

Fruktoz

6.2 Geçimsizlikler

Bilinen bir geçimsizliği yoktur.

6.3 Raf ömrü

Raf ömrü 60 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'ın altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Her biri 5 g granül içeren 30 poşet, Kullanma Talimatı ile birlikte karton kutuda bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

“Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

ASSOS İlaç, Kimya, Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.

ÜMRANİYE 34773, İSTANBUL

Tel: 216 612 9191

Fax: 216 612 9192

8. RUHSAT NUMARASI

26.01.2007,121/65

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 26.01.2007

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ