

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HEPA-MERZ® İnfüzyon Konsantresi

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

#### Etkin madde:

1 ampul (10 ml), 5,0 g L-ornitin L-aspartat içermektedir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

İntravenöz infüzyonluk çözelti konsantresi

Berrak çözelti

### 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:

Doktor tarafından başka şekilde önerilmemiş ise günde en fazla 4 ampul verilir. Hastanın durumunun ciddiyetine göre yeni başlayan bilinç bulanıklığı (prekoma) veya bilinç bulanıklığı (koma) hallerinde 24 saat içinde 8 ampul verilebilir.

L-ornitin-L-aspartat'ın maksimal infüzyon hızı saatte 5 g'dır (bir ampulün içeriğine eşdeğerdir).

##### Uygulama şekli:

İnfüzyon solüsyonuna ampülün içeriği ilave edilir ve bu şekilde hastaya verilir. HEPA-MERZ®, normalde kullanılan infüzyon solüsyonlarına rahatça karıştırılabilir. Venöz kapasite göz önünde bulundurularak, infüzyon hacmi ayarlanır. HEPA-MERZ® infüzyon konsantresi, arter içine uygulanmamalıdır.

##### Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

##### Böbrek/Karaciğer yetmezliği:

Şiddetli renal yetmezlik durumunda kullanılmamalıdır. Referans değer olarak, serum kreatinin değeri kullanılır. Bu değer 3 mg/100 ml'den fazla olması halinde HEPA-MERZ® kullanılmamalıdır. Serum kreatinin değerinin 3 mg/100 ml veya bu değer altındaki durumlarda HEPA-MERZ® kullanımına devam edilir.

Eğer karaciğer işlevinde tahribat varsa, hastanın durumuna bağlı olarak, infüzyon hızı ayarlanmalıdır. Bu şekilde, ortaya çıkabilecek bulantı ve kusma önlenir.

##### Pediyatrik popülasyon:

Çocuklardaki deneyimler sınırlıdır.

##### Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin özel bir bilgi bulunmamaktadır.

#### 4.3 **Kontrendikasyonlar**

L-ornitin L-aspartat'a karşı duyarlı olanlarda kontrendikedir.

Böbrek işlevleri ileri derecede hasar görmüş (renal yetmezlik) hastalarda kontrendikedir (referans değer olarak, serum kreatinin değerinin 3mg/100ml'den fazla olması kullanılabilir).

#### 4.4 **Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

HEPA-MERZ® yüksek dozda kullanıldığında, serumda ve idrarda üre seviyesi takibi yapılmalıdır.

#### 4.5 **Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**

Bilinen bir etkileşimi mevcut değildir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler**

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

#### **Pediyatrik popülasyon:**

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin 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 atıp 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 kullanımı üzerine doğrudan, olumsuz bir etkisi yoktur. Ancak L-ornitin L-aspartat ile tedavi edilen hastalarda, hastalığa bağlı olarak, araç ve makine kullanma kabiliyeti azalabilir. Bu nedenle, hastaların iyileşene kadar araç ve makine kullanmaktan kaçınmaları önerilmektedir.

#### 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 bozukluklar**

Yaygın olmayan: Mide bulantısı

Seyrek: Kusma

Bu yan etkiler genellikle geçicidir ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. Bu durum dozun azaltılmasıyla veya infüzyon hızının düşürülmesiyle ortadan kalkar.

#### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Şimdiye kadar L-ornitin L-aspartat'ın aşırı dozda uygulanmasından kaynaklanan bir intoksikasyon bulgusu bildirilmemiştir. Doz aşım vakaları, semptomatik tedavi gerektirir.

### 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

L-ornitin-L-aspartat, hızlı bir şekilde, çabuk metabolize olan L-ornitin ve L-aspartat aminoasitlerine ayrılır. Farmakokinetik değerlendirmeler ağırlıklı olarak ornitin ile ilgilidir.

##### Emilim:

Intravenöz uygulamayı takiben, ornitin 897±328 µmol/L olarak belirlenen maksimum plazma konsantrasyonuna ( $C_{max}$ ) 0.55±0.16 saatte ulaşılır. İntravenöz

infüzyon uygulamasından ortalama 7 saat sonra endojen ornitin seviyesine ulaşılmaktadır/erişilmektedir.

**Dağılım:**

L-ornitin ve L-aspartat için sırasıyla terminal yarı-ömrü ( $t_{1/2}$ )  $4.5 \pm 1.3$  saat ve  $5.3 \pm 2.8$  saat olarak ve dağılım hacimleri ise sırasıyla  $9.1 \pm 3.7$  L ve  $8.8 \pm 3.7$  L olarak belirlenmiştir.

**Eliminasyon:**

İnfüzyon sonrası bifazik bir durum izlemekte olup, bu fazın ilk aşamasında hızlı dağılım fazı  $t_{1/2} = 15-25$  dk iken ikinci aşamasında daha yavaş nihai eliminasyon fazı  $t_{1/2} = 120-150$  dk. olmaktadır. İntravenöz uygulama sonrasında ornitin için plazma konsantrasyon zaman ( $AUC_{0-7h}$ ) eğrisi altında kalan alan  $1390 \pm 160$   $\mu\text{mol.saat/L}$ 'dir. Aspartatın bir kısmı, dönüştürülmeden idrarla atılır.

**5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri**

Farmakolojik güvenlilik 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**

Enjeksiyonluk su

**6.2 Geçimsizlikler**

Geçimsizliğe yönelik bir çalışma bulunmadığından, diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır.

**6.3 Raf ömrü**

36 ay

**6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler**

$25^{\circ}\text{C}$ 'in altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

**6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği**

10 ml'lik renkli cam ampullerde, 10 ampul içeren karton kutularda, kullanma talimatı ile birlikte kullanıma sunulmaktadır.

**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.

Ümraniye 34773, İSTANBUL

Tel: 216 612 9191

Fax: 216 612 9192

**8. RUHSAT NUMARASI**

118/53

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 13.09.2005

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**

-