

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

HEPALORNİTİN 5 g/10 mL I.V. infüzyonluk çözelti hazırlamak için konsantre
Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin maddesi:

Her bir ampul (10 mL) 5 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 endikasyonlar

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 ampulün içeriği ilave edilir ve bu şekilde hastaya verilir.

HEPALORNİTİN normalde kullanılan infüzyon solüsyonlarına rahatça karıştırılabilir. Venöz kapasite göz önünde bulundurularak, infüzyon hacmi ayarlanır.

HEPALORNİTİN 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. Serum kreatinin değerinin 3 mg/100 mL veya bu değer altında olduğu durumlarda HEPALORNİTİN kullanımına devam edilir. Bu değer 3 mg/100 mL'den fazla olması halinde HEPALORNİTİN kullanılmamalıdır.

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

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 3 mg/100 mL'den fazla olması kullanılabilir).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

HEPALORNİTİN yüksek dozda kullanıldığında serumda ve idrarda üre seviyesi takibi yapılmalıdır.

Eğer karaciğer işlevleri ileri derecede hasar görmüşse, doktorunuz mide bulantısı ve kusmayı önlemek için infüzyon hızını ayarlayacaktır.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bilinen bir etkileşim çalışması bulunmamaktadır.

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)

Doğum kontrolü hakkında herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik/embriyonal/fetal gelişim/doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili olarak doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir.

HEPALORNİTİN için gebeliklerde maruz kalmaya ilişkin klinik veri mevcut değildir. L-ornitin L-aspartat'ın düşük düzeyde üreme toksisitesine neden olduğu görülmüştür. Bu nedenle, gebelikte HEPALORNİTİN konsantre infüzyon çözeltisi kullanımından kaçınılmalıdır. Buna rağmen, HEPALORNİTİN tedavisi gerekli görülüyorsa olası yarar ve zararlar dikkatlice değerlendirilmelidir.

Laktasyon dönemi

L-ornitin L-aspartatın insan sütüyle atıp atılmadığı bilinmemektedir. L-ornitin L-aspartat'ın süt ile atılımı hayvanlar üzerinde araştırılmamıştır. Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına

ya da HEPALORNİTİN tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve HEPALORNİTİN tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır.

Üreme yeteneği /Fertilite

L-ornitin L-aspartat'ın üreme yeteneği üzerine etkisi ile ilgili kontrollü çalışmalar bulunmamaktadır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

HEPALORNİTİN'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 veriler ile hareket edilemiyor)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Aşırı duyarlılık reaksiyonları, anaflaktik reaksiyonlar

Gastrointestinal bozukluklar

Yaygın olmayan: Mide bulantısı

Seyrek: Kusma

Mide bulantısı ve kusma, HEPALORNİTİN'in hafif yan etkileridir. Bu etkiler genellikle geçicidir ve tedavinin kesilmesini gerektirmez. Bu durum dozun azaltılmasıyla veya infüzyon hızının düşürülmesiyle ortadan kalkar.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

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 ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Karaciğer hastalıklarında kullanılan ilaçlar

ATC kodu: A05BA

Etki mekanizması:

İn 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 karboksilatlar 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 görülür.

5.2 Farmakokinetik özellikler

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:

İntravenöz uygulamayı takiben, ornitin 897 ± 328 $\mu\text{mol/L}$ olarak belirlenen maksimum plazma konsantrasyonuna (C_{max}) $0,55 \pm 0,16$ saatte ulaşılır. İntravenöz infüzyon uygulamasından ortalama 7 saat sonra endojen ornitin seviyesine ulaşmaktadır/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.

Biyotransformasyon:

Herhangi bir bilgi bulunmamaktadır.

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 ± 160 $\mu\text{mol.saat/L}$ 'dir. Aspartatın bir kısmı, dönüştürülmeden idrarla atılır.

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 riski ortaya koymamıştır.

Karsinojenik potansiyeline ilişkin herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

Doz tayin çalışmasında, L-ornitin-L-aspartatın üreme toksisitesinin oldukça düşük olduğu gösterilmiştir.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Geçimsizliğe yönelik bir çalışma bulunmadığından, diğer tıbbi ürünlerle birlikte kullanılmamalıdır. İnfüzyon çözeltisine başka etkin madde katılmamalıdır. Çökelme, opaklaşma gibi çözünürlükte bozulmayı işaret eden durumlarda kullanılmamalıdır.

6.3. Raf ömrü

24 ay.

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Kutuda 10 adet; Tip 1 amber renkli cam ampul.

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

POLİFARMA İLAÇ SAN. VE TİC. A.Ş.

Vakıflar OSB Mahallesi Sanayi Caddesi No:22/1 Ergene/ TEKİRDAĞ

Tel : 0282 675 14 04

Faks : 0282 675 14 05

8. RUHSAT NUMARASI

2019/8

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 10.01.2019

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

02.09.2019