

## CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

### 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Ornithine Teva, 100 mg/ml, roztwór do infuzji

### 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

1 ml roztworu zawiera 100 mg L-ornityny L-asparaginianu (*Ornithini aspartas*).

1 ampułka (5 ml) zawiera 500 mg L-ornityny L-asparaginianu (*Ornithini aspartas*).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

### 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Roztwór do infuzji

### 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

#### 4.1 Wskazania do stosowania

Ciężkie choroby wątroby różnego pochodzenia, przebiegające z hiperamonemią i z zagrażającą encefalopatią wątrobową (zapalenie wątroby, stłuszczenie, marskość);  
Encefalopatia wątrobowa, stany przedśpiączkowe i śpiączka wątrobowa.

#### 4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Zakres stosowanych dawek jest bardzo szeroki, w praktyce stosowane są zwykle następujące dawki:

##### ***Dorośli:***

Zwykle od 500 mg do 1000 mg, 2 razy na dobę, w powolnym wlewie dożylnym, maksymalna prędkość wlewu wynosi 5 g na godzinę. Roztwór można podawać we wszystkich powszechnie stosowanych płynach do wlewów.

Dawkę taką można stosować przez okres 3 do 4 tygodni.

W ciężkich przypadkach dawkę leku można zwiększyć do 2 g na dobę.

Czas leczenia zależy od przebiegu choroby.

#### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na asparaginian ornityny;

Ciężka niewydolność nerek (stężenie kreatyniny w surowicy powyżej 3 mg/100 ml);

Zaburzenia metabolizmu aminokwasów biorących udział w cyklu mocznikowym, np. na skutek defektów enzymatycznych.

#### 4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

W przypadku znacznie zaburzonej czynności nerek dawkę leku należy zmniejszyć (np. do połowy dawki).

Podczas stosowania bardzo dużych dawek preparatu zaleca się kontrolę stężenia mocznika w surowicy krwi i w moczu.

#### 4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie stwierdzono.

#### **4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację**

Brak wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa stosowania podczas ciąży i karmienia piersią, dlatego lek można stosować w tych okresach tylko w razie bezwzględnej konieczności.

#### **4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Asparaginian ornityny nie powoduje upośledzenia sprawności psychofizycznej, nie wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

Uwaga: 70% pacjentów z marskością wątroby ma zmniejszoną zdolność kierowania pojazdami i obsługiwanie urządzeń mechanicznych.

#### **4.8 Działania niepożądane**

W pojedynczych przypadkach mogą wystąpić zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty) i alergiczne reakcje skórne.

##### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl

#### **4.9 Przedawkowanie**

W przypadku przedawkowania mogą wystąpić zaburzenia żołądkowo-jelitowe (nudności, wymioty).

### **5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE**

#### **5.1 Właściwości farmakodynamiczne**

Grupa farmakoterapeutyczna: leki stosowane w chorobach wątroby; kod ATC: jeszcze nie przydzielony.

Asparaginian ornityny należy do środków hepatoprotekcyjnych. Jego mechanizm działania jest wypadkową działania składowych aminokwasów, które biorą udział w wątrobowym cyklu syntezy mocznika z neurotoksycznego amoniaku.

Kwas asparaginowy oraz ornityna są substratami do syntezy glutaminianu w uszkodzonych hepatocytach. Transaminacja obejmująca przeniesienie grupy aminowej z większości aminokwasów na  $\alpha$ -ketoglutaral doprowadza do utworzenia glutaminianu, a następnie glutaminy, związku nietoksycznego. Powstaje on przede wszystkim w komórkach OUN oraz komórkach mięśniowych. Glutamina jest regulatorem syntezy białek wewnątrz komórki, wraz ze wzrastającym stężeniem glutaminy postępuje synteza białek. Zużywany w cyklu kwasu cytrynowego asparaginian ułatwia przebieg powyższych reakcji, oszczędzając inne aminokwasy, w tym aminokwasy rozgałęzione. Grupa aminowa z glutaminianu bierze udział w powstawaniu karbamylofosforanu w obecności syntazy karbamylofosforanowej. Przeniesienie reszty karbamylowej na ornitynę w cyklu mocznikowym doprowadza do powstania cytruliny, a w dalszej kolejności mocznika. Układ glutaminian-glutamina może kumulować 1/4 powstającego amoniaku.

Wyżej wymienione reakcje zachodzą w obecności karbamylotransferazy ornitynowej. Ornityna jest aktywatorem syntazy karbamylofosforanu i karbamylotransferazy.

Kwas asparaginowy jest wykorzystywany do syntezy pirymidyn, umożliwiając regenerację kwasów nukleinowych uszkodzonych komórek wątrobowych.

Ze względu na mechanizm działania, asparaginian ornityny znalazł zastosowanie przede wszystkim w leczeniu niewydolności wątroby z ujawnioną encefalopatią wątrobową lub śpiączką wątrobową, w której etiopatogenezie podstawowe znaczenie odgrywa hiperamonemia.

Wpływ na procesy regeneracyjne zachodzące w komórkach wątrobowych uzasadnia również zastosowanie asparaginianu ornityny w stanach zagrożenia śpiączką wątrobową.

## 5.2 Właściwości farmakokinetyczne

L-ornityny L-asparaginian jest solą aminokwasów L-ornityny i kwasu L-asparaginowego. Sól ulega dysocjacji i aminokwasy wchłaniają się w jelicie cienkim. Jest to proces czynny, zachodzący przeciwko gradientowi stężeń. Transport aminokwasów przez błonę śluzową jelit wymaga nakładu energii, którą enterocyty czerpią z metabolizmu tlenowego.

Aminokwasy o konfiguracji L wchłaniają się szybciej niż D.

Aminokwasy zasadowe (ornityna) transportowane są przez oddzielny system, natomiast aminokwasy kwaśne (kwas asparaginowy) transportowane są przez układ przenośników, częściowo niezależnych od jonów sodowych ( $\text{Na}^+$ ).

Aktywna pompa sodowa umiejscowiona w błonie komórkowej enterocytów zapewnia nie tylko usuwanie jonów  $\text{Na}^+$  z ich wnętrza, ale stanowi też siłę napędową czynnego transportu aminokwasów. Większość aminokwasów nie ulega przemianie w enterocytach. Na drodze dyfuzji i zgodnie z gradientem stężeń przedostają się one do płynów ustrojowych.

Okres półtrwania ornityny wynosi 0,4 godziny.

Przyswajane aminokwasy służą przede wszystkim do syntezy białek *de novo* oraz do odnowy białek. Nadmiar przyswojonych aminokwasów oraz aminokwasy wymienione z tkanek podlegają przemianom katabolicznym:

*transaminacji* - przekształcanie jednego aminokwasu w odpowiedni ketokwas, *oksydacyjnej*

*deaminacji* - aminokwas powstaje przez odwodorowanie aminokwasu, następnie jest hydrolizowany do odpowiedniego ketokwasu z wytworzeniem jonu amoniowego ( $\text{NH}_4^+$ ).

Większość  $\text{NH}_4^+$  utworzonego przez deaminację aminokwasów w wątrobie jest przekształcana w mocznik, który jest wydalany z moczem. W chorobach wątroby zmniejsza się stężenie azotu mocznikowego a zwiększa stężenie amoniaku we krwi. Synteza mocznika w cyklu mocznikowym polega na przemianie aminokwasu ornityny do cytruliny a następnie do argininy, po czym odszczepia się mocznik i pozostaje cząsteczka ornityny.

## 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W przeprowadzonych badaniach u zwierząt nie stwierdzono działania mutagennego, teratogenego ani rakotwórczego L-ornityny L-asparaginian.

## 6. DANE FARMACEUTYCZNE

### 6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Woda do wstrzykiwań

### 6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

### 6.3 Okres ważności

2 lata

### 6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w temperaturze poniżej 25°C. Przechowywać w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

Przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

#### **6.5 Rodzaj i zawartość opakowania**

Bezbarwne, szklane ampułki o pojemności 5 ml w tekturowym pudełku  
10 ampulek po 5 ml

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania**

Bez specjalnych wymagań.

#### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Teva Pharmaceuticals Polska Sp. z o. o.  
ul. Emilii Plater 53  
00-113 Warszawa

#### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

Pozwolenie nr R/6525

#### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18.01.1996 r.

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28.02.2008 r.

#### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**