



Hepa-Merz®

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda

aspartato de ornitina

Granulado

0,6g/g

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

- **APRESENTAÇÕES:**

Granulado de 0,6g/g em embalagem com 10 envelopes de 5 g.

- **USO ORAL.**

- **USO ADULTO.**

- **Composição:**

Granulado

Hepa-Merz®:

Cada grama de granulado contém:

aspartato de ornitina 0,6 g

Excipientes: ácido cítrico, aroma de limão, aroma de laranja, sacarina sódica, ciclamato sódico, corante FD&C, povidona, frutose.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Utilizado no tratamento de hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas, como por exemplo: cirrose hepática, esteatose hepática, hepatite, especialmente para a terapia de transtornos mentais incipientes (pré-coma) ou complicações neurológicas (encefalopatia hepática).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica de Hepa-Merz® (L-ornitina- L-aspartato) nas hepatopatias foi amplamente examinada e descrita por meio de observações terapêuticas e estudos clínicos.

Nessas investigações, administrou-se Hepa- Merz®, por via oral e também em combinação, a pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave. Em geral, a causa da alteração funcional era cirrose hepática, mas também foram incluídos pacientes com outras hepatopatias. A duração documentada dos estudos oscilou entre alguns dias e vários anos.

Durante os últimos anos, realizaram-se estudos clínicos sobre a eficácia e a tolerabilidade de Hepa-Merz® (L-ornitina-L-aspartato), segundo os avanços metodológicos gerais de pesquisa clínica e da medicina baseada em evidências. Entre outros avanços metodológicos, encontram-se principalmente critérios como o controle por placebo, condição duplo-cega, distribuição randomizada do tratamento, inclusão de um número suficiente de casos segundo estimativa de tamanho da amostra, respeito às normas de boas

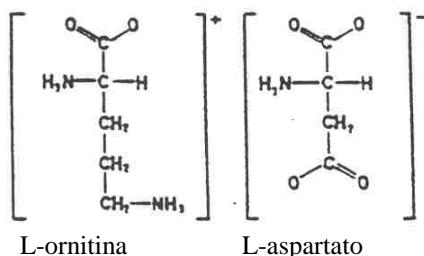
práticas clínicas, etc. Desta forma pôde-se comprovar que o tratamento com Hepa-Merz® (L-ornitina-L-aspartato) cumpre claramente as exigências da medicina baseada em evidências.

Referências:

- Grüngriff K, Lambert-Baumann J. Wirksamkeit von L-Ornithin-L-Aspartat-Granulat bei chronischen Lebererkrankungen. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei 1167 Patienten. Med Welt 2001; 52: 219–226.
- Kircheis G, Nilius R, Held C et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. Hepatology 1997; 25(6):1351–1360.
- Rees CJ, Oppong K, Mardinie H Al, Hudson M, Record CO. Effect of L-ornithine-L-asparate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial. Gut 2000; 47:571–574.
- Staedt U, Leweling H, Gladisch R, Kortsik C, Hagmuller E, Holm E. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. J Hepatol 1993; 19(3): 424-430.
- Fehér J, Láng I, Gógl A et al. Effect of ornithineaspartate infusion on elevated serum ammonia concentration in cirrhotic patients - results of a randomized, placebo-controlled double-blind multicentre trial. Med Sci Monit 1997; 3(5):669-673
- Kircheis G, Wettstein S, Dahl S., Haussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy.

3. CARACTERISTICAS FARMACOLÓGICAS

Hepa-Merz® é um medicamento à base de L-ornitina-L-aspartato, uma mistura de aminoácidos (L-ornitina e L-aspartato):



O principio ativo de Hepa-Merz®, seja como concentrado para a solução destinada à perfusão ou como granulado, é o aspartato de ornitina, conhecido internacionalmente como a L-ornitina-L-aspartato ou simplesmente Lola, que é o sal dos aminoácidos naturais ornitina e aspartato.

Propriedades Farmacodinâmicas:

Por meio de um mecanismo ativador dos substratos, ambas as substâncias estimulam o ciclo da ureia no fígado, por meio do qual a amônia é metabolizada em ureia, e a síntese de glutamina no fígado, nos músculos e no cérebro.

A síntese de ureia se dá nos hepatócitos periportais. Nessas células, a ornitina serve tanto como ativador da enzima carbamoil-fosfato-sintase, como substrato na síntese de ureia. A síntese de glutamina é localizada nos hepatócitos perivenosos. Especialmente em condições patológicas, aspartatos e outros dicarboxilatos, incluindo produtos do metabolismo da ornitina, são absorvidos nessas células e usados na ligação da amônia na forma de glutamina.

Sob condições fisiológicas, ornitina e aspartato não são produtos limitantes para a síntese de ureia.

Estudos em animais sugerem que o efeito redutor de amônia de Hepa-Merz® é causado pelo aumento da síntese de glutamina. Estudos clínicos demonstraram um aumento do quociente aminoácidos de cadeia ramificada/ aminoácidos aromáticos.

Propriedades Farmacocinéticas:

L-ornitina-L-aspartato é rapidamente absorvido e transformado em ornitina e aspartato. Ambos os aminoácidos possuem rápida eliminação (pelos rins) e meia vida de 0,3-0,4 horas. Uma fração de aspartato é recuperada na urina na forma inalterada.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Não deve ser utilizados por pacientes que tenham alergia a algum dos componentes da fórmula. Insuficiência renal grave (pode-se tomar como referência o valor sérico da creatinina superior a 3 mg/100 ml).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de administrar Hepa-Merz®, verifique se o paciente possui alguma alteração renal.

Gravidez – Não foram realizados estudos com Hepa-Merz® em mulheres grávidas ou em animais. A ornitina é um aminoácido não-essencial que normalmente está envolvido na formação da ureia. Não foram encontradas evidências de problemas de fertilidade ou dano fetal em estudos conduzidos com coelhos e camundongos em doses 12 vezes superiores àquelas indicadas em humanos. A administração de Hepa-Merz® nesses casos deve ser evitada e, em casos em que o tratamento for considerado necessário, o risco-benefício deve ser avaliado.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação e pediatria - Até o momento, não se sabe se Hepa-Merz® é excretado no leite materno. Também não são conhecidos os efeitos do seu uso em crianças. Nesses o risco-benefício deve ser avaliado.

Geriatria – Até o momento, não se conhecem precauções e advertências específicas para o uso em idosos.

Insuficiência renal/ hepática – Não deve ser utilizado por pacientes com insuficiência renal grave (doença renal).

Devido à doença, e não ao tratamento, recomenda-se não dirigir veículos ou operar máquinas.

Atenção diabéticos: o GRANULADO contém açúcar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento, não foram relatados casos de interações medicamentosas ou alimentares.

Até o momento, não foram relatados casos de interferências em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha Hepa-Merz® em temperatura ambiente (15 a 30°C) e protegido da umidade.

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Depois de preparado, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Característica:

GRANULADO: granulado heterogêneo de cor laranja/ branca.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada para evitar riscos desnecessários.

Granulado

Uso oral. O conteúdo do envelope deverá ser dissolvido em bastante líquido (por exemplo, em um copo de água, suco ou chá frio) e tomado durante ou após as refeições. Deve ser ingerido de 1 a 2 envelopes ao dia. A dose poderá ser aumentada se o seu médico recomendar. Recomendamos que a dose não ultrapasse 6 envelopes ao dia.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Granulado:

Reação incomum (> 0,1% e < 1%): transtornos gastrintestinais como náuseas, dor de estômago, vômitos, flatulência e diarreia.

Reação muito rara (< 0,01%): dor nos membros (braços e pernas).

Esses transtornos geralmente não requerem descontinuação do tratamento e desaparecem com a redução da dose.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Até o momento, não são conhecidos casos e sintomas de superdosagem.



É recomendado tratamento de suporte nos casos de superdosagem.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0974.0162

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior - CRF-SP nº 5143

Fabricado e distribuído sob licença de Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt/Alemanha

Registrado por:

BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.

Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra – SP

CEP 06767-220 SAC 0800 724 6522

CNPJ 49.475.833/0001-06

Indústria Brasileira

Fabricado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA

Rodovia Pres. Castelo Branco, Km 35,6

Itapevi – São Paulo CEP 06696-000

CNPJ 61.190.096/0008-69

Indústria Brasileira



Histórico de alterações do texto de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/11/2014	--	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: Padronização de termos/ "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?"/ Dizeres Legais VPS: Padronização de termos/ "1. Indicações"/ "5. Advertências e Precauções"/ Dizeres Legais	(VP/VPS)	0,6 G/G GRAN CT 10 ENV AL POLIET X 5 G
30/06/2014	0513427/14-7	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	(VP/VPS)	GRANULADO 3G



Hepa-Merz®

Biolab Sanus Farmacêutica Ltda

aspartato de ornitina

Solução injetável

0,5g/mL

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

- **APRESENTAÇÕES:**

Infusão (solução injetável) 0,5g/mL em embalagem com 5 ampolas de 10 ml.

- **USO INTRAVENOSO.**
- **USO ADULTO.**

- **Composição:**

Infusão

(solução injetável)

Cada ampola contém:

aspartato de ornitina 5 g

Veículo: água para injeção.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Utilizado no tratamento de hiperamonemia produzida por doenças hepáticas agudas e crônicas, como por exemplo: cirrose hepática, esteatose hepática, hepatite, especialmente para a terapia de transtornos mentais incipientes (pré-coma) ou complicações neurológicas (encefalopatia hepática).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia clínica de Hepa-Merz® (L-ornitina- L-aspartato) nas hepatopatias foi amplamente examinada e descrita por meio de observações terapêuticas e estudos clínicos.

Nessas investigações, administrou-se Hepa- Merz® em infusão, por via oral e também em combinação, a pacientes com insuficiência hepática leve, moderada ou grave. Em geral, a causa da alteração funcional era cirrose hepática, mas também foram incluídos pacientes com outras hepatopatias. A duração documentada dos estudos oscilou entre alguns dias e vários anos.

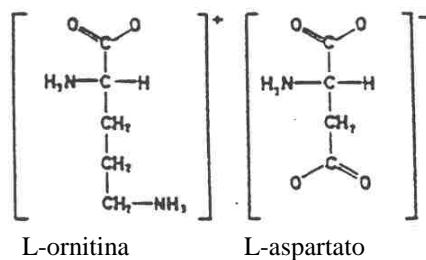
Durante os últimos anos, realizaram-se estudos clínicos sobre a eficácia e a tolerabilidade de Hepa-Merz® (L-ornitina-L-aspartato), segundo os avanços metodológicos gerais de pesquisa clínica e da medicina baseada em evidências. Entre outros avanços metodológicos, encontram-se principalmente critérios como o controle por placebo, condição duplo-cega, distribuição randomizada do tratamento, inclusão de um número suficiente de casos segundo estimativa de tamanho da amostra, respeito às normas de boas práticas clínicas, etc. Desta forma pôde-se comprovar que o tratamento com Hepa-Merz® (L-ornitina-L-aspartato) cumpre claramente as exigências da medicina baseada em evidências

Referências:

- Grüngreiff K, Lambert-Baumann J. Wirksamkeit von L-Ornithin-L-Aspartat-Granulat bei chronischen Lebererkrankungen. Ergebnisse einer Anwendungsbeobachtung bei 1167 Patienten. Med Welt 2001; 52: 219–226.
- Kircheis G, Nilius R, Held C et al. Therapeutic efficacy of L-ornithine-L-aspartate infusions in patients with cirrhosis and hepatic encephalopathy: results of a placebo-controlled, double-blind study. Hepatology 1997; 25(6):1351–1360.
- Rees CJ, Oppong K, Mardinie H Al, Hudson M, Record CO. Effect of L-ornithine-L-asparate on patients with and without TIPS undergoing glutamine challenge: a double blind, placebo controlled trial. Gut 2000; 47:571–574.
- Staedt U, Leweling H, Gladisch R, Kortsik C, Hagmüller E, Holm E. Effects of ornithine aspartate on plasma ammonia and plasma amino acids in patients with cirrhosis. A double-blind, randomized study using a four-fold crossover design. J Hepatol 1993; 19(3): 424-430.
- Fehér J, Láng I, Gógl A et al. Effect of ornithineaspartate infusion on elevated serum ammonia concentration in cirrhotic patients - results of a randomized, placebo-controlled double-blind multicentre trial. Med Sci Monit 1997; 3(5):669-673
- Kircheis G, Wettstein S, Dahl S., Haussinger D. Clinical efficacy of L-ornithine-L-aspartate in the management of hepatic encephalopathy.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Hepa-Merz® é um medicamento à base de L-ornitina-L-aspartato, uma mistura de aminoácidos (L-ornitina e L-aspartato):



O princípio ativo de Hepa-Merz®, seja como concentrado para a solução destinada à perfusão ou como granulado, é o aspartato de ornitina, conhecido internacionalmente como a L-ornitina-L-aspartato ou simplesmente Lola, que é o sal dos aminoácidos naturais ornitina e aspartato.

Propriedades Farmacodinâmicas:

Por meio de um mecanismo ativador dos substratos, ambas as substâncias estimulam o ciclo da ureia no fígado, por meio do qual a amônia é metabolizada em ureia, e a síntese de glutamina no fígado, nos músculos e no cérebro.

A síntese de ureia se dá nos hepatócitos periportais. Nessas células, a ornitina serve tanto como ativador da enzima carbamoil-fosfato-sintase, como substrato na síntese de ureia. A síntese de glutamina é localizada nos hepatócitos perivenosos. Especialmente em condições patológicas, aspartatos e outros dicarboxilatos, incluindo produtos do metabolismo da ornitina, são absorvidos nessas células e usados na ligação da amônia na forma de glutamina.

Sob condições fisiológicas, ornitina e aspartato não são produtos limitantes para a síntese de uréia.

Estudos em animais sugerem que o efeito redutor de amônia de Hepa-Merz® é causado pelo aumento da síntese de glutamina. Estudos clínicos demonstraram um aumento do quociente aminoácidos de cadeia ramificada/ aminoácidos aromáticos.

Propriedades Farmacocinéticas:

L-ornitina-L-aspartato é rapidamente absorvido e transformado em ornitina e aspartato. Ambos os aminoácidos possuem rápida eliminação (pelos rins) e meia vida de 0,3-0,4 horas. Uma fração de aspartato é recuperada na urina na forma inalterada.

4. CONTRA-INDICAÇÕES

Não deve ser utilizados por pacientes que tenham alergia a algum dos componentes da fórmula. Insuficiência renal grave (pode-se tomar como referência o valor sérico da creatinina superior a 3 mg/100 ml).

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Antes de administrar Hepa-Merz®, verifique se o paciente possui alguma alteração renal.

Gravidez – Não foram realizados estudos com Hepa-Merz® em mulheres grávidas ou em animais. A ornitina é um aminoácido não-essencial que normalmente está envolvido na formação da ureia. A administração de uma infusão de ornitina em ovelhas prenhas causou um aumento do hormônio de crescimento (GH) no plasma e de lactogênio placentário (LP). Em contraste, a infusão de ornitina quando administrada diretamente no feto não causou nenhuma mudança significativa nas concentrações de GH ou LP. Não existem dados suficientes para avaliar se esses achados possuem alguma relevância clínica em humanos. Nenhum estudo foi realizado com arginina em mulheres grávidas e não existem relatos de uso durante a gravidez. Não foram encontradas evidências de problemas de fertilidade ou dano fetal em estudos conduzidos com coelhos e camundongos em doses 12 vezes superiores àquelas indicadas em humanos. A administração de Hepa-Merz® nesses casos deve ser evitada e, em casos em que o tratamento for considerado necessário, o risco-benefício deve ser avaliado.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação e pediatria - Até o momento, não se sabe se Hepa-Merz® é excretado no leite materno. Também não são conhecidos os efeitos do seu uso em crianças. Nesses o risco-benefício deve ser avaliado.

Geriatria – Até o momento, não se conhecem precauções e advertências específicas para o uso em idosos.

Insuficiência renal/ hepática – Não deve ser utilizado por pacientes com insuficiência renal grave (doença renal).

Devido à doença, e não ao tratamento, recomenda-se não dirigir veículos ou operar máquinas.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Até o momento, não foram relatados casos de interações medicamentosas ou alimentares.

Até o momento, não foram relatados casos de interferências em exames laboratoriais.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Mantenha Hepa-Merz® em temperatura ambiente (15 a 30°C).

Prazo de validade: 24 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido.

Para sua segurança, mantenha o medicamento na embalagem original.

Depois de preparado, este medicamento deve ser utilizado imediatamente.

Característica:

INFUSÃO: ampola de vidro âmbar, contendo solução límpida, amarelo-claro.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Este medicamento deve ser administrado somente pela via recomendada para evitar riscos desnecessários.

Infusão

Uso intravenoso. Esse medicamento deve ser aplicado somente por profissional da saúde qualificado.

Não deve ser administrado em artérias nem aplicado por via intramuscular.

Modo de uso

O conteúdo das ampolas deve ser diluído em solução para infusão imediatamente antes do uso. Durante a infusão, a concentração final não deve exceder o máximo de 5 g/h (correspondente a 1 ampola/ hora).

Se o funcionamento do fígado estiver muito comprometido, a velocidade de infusão deve ser ajustada de modo a evitar náuseas e vômitos.

Ainda, por razões de tolerância venosa, a dose não deverá exceder 6 ampolas por 500 ml de infusão (60 mg/ml).



Hepa-Merz® pode ser adicionado a todas as soluções convencionais de infusão, como por exemplo soro fisiológico 0,9%, soro glicosado, ringer lactato, pois não foram observadas peculiaridades em relação a miscibilidade.

Recomendamos o uso geral de até 4 ampolas diárias. Dependendo da recomendação médica esta dose poderá ser alterada.

No caso de transtorno mental incipiente (pré-coma) ou obnubilação mental (coma), até 8 ampolas durante 24 horas, dependendo do grau de gravidade.

Administração de altas doses de Hepa-Merz® requer monitoramento dos níveis de uréia sérica e na urina.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Infusão:

Reação incomum (> 0,1% e < 1%): náuseas.

Reação rara (> 0,01% e < 0,1%): vômitos.

Esses transtornos geralmente não requerem descontinuação do tratamento e desaparecem com a redução da dose ou redução da velocidade e fluxo de infusão.

Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Até o momento, não são conhecidos casos e sintomas de superdosagem.

É recomendado tratamento de suporte nos casos de superdosagem.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações sobre como proceder.

DIZERES LEGAIS

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Registro MS – 1.0974.0162.

Farm. Resp.: Dr. Dante Alario Junior - CRF-SP nº 5143

Fabricado e distribuído sob licença de Merz Pharmaceuticals GmbH, Frankfurt/Alemanha

Registrado por

BIOLAB SANUS Farmacêutica Ltda.

Av. Paulo Ayres, 280 - Taboão da Serra – SP



CEP 06767-220 SAC 0800 724 6522

CNPJ 49.475.833/0001-06

Indústria Brasileira

Fabricado por:

EUROFARMA LABORATÓRIOS LTDA

Rodovia Pres. Castelo Branco, Km 35,6

Itapevi – São Paulo CEP 06696-000

CNPJ 61.190.096/0008-69

Indústria Brasileira



Histórico de alterações do texto de bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
17/11/2014	--	10454 - ESPECÍFICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	VP: Padronização de termos/ "4. O que devo saber antes de usar este medicamento?"/ Dizeres Legais VPS: Padronização de termos/ "1. Indicações"/ Dizeres Legais	(VP/VPS)	0,5 G/ML SOL INJ IV CT 5 AMP VD AMB X 10 ML
30/06/2014	0513427/14-7	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	Versão inicial	(VP/VPS)	INJETÁVEL 5G/ML