

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

CARNITENE 1 g/10 ml oralna otopina

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 jednodozna bočica od 10 ml sadrži 1 g levokarnitina.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

1 jednodozna bočica od 10 ml sadrži 48 mg natrijevog benzoata i 8,22 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Oralna otopina

Bistra, bezbojna do blago žuta otopina.

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

CARNITENE oralna otopina indicirana je za liječenje primarnog i sekundarnog manjka karnitina u odraslih i djece u dobi od 12 godina i starijih.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučuje se pratiti terapiju mjerenjem koncentracija slobodnog i acilkarnitina u plazmi i u urinu.

Primarni manjak karnitina i sekundarni manjak uslijed urođenih grešaka:

2 do 4 grama dnevno, u dvije odvojene doze, ovisno o težini patološkog nalaza i mišljenju liječnika.

Hemodijaliza – terapija održavanja

Ako je značajna klinička korist postignuta prvim ciklusom intravenski primijenjenog levokarnitina, tada se može razmotriti primjena 1 g oralnog levokarnitina dnevno kao terapije održavanja. Na dan dijalize oralni levokarnitin treba primijeniti na kraju postupka dijalize.

Posebne populacije

Oštećenje funkcije bubrega

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega ne smiju primati visoke oralne doze levokarnitina kroz dulje vrijeme, zbog nakupljanja metabolita trimetilamina (TMA) i trimetilamin-N-oksida (TMAO) (vidjeti dio 4.4.).

Starije osobe

U starijih osoba nije potrebna prilagodba doze (vidjeti dio 4.4.).

Način primjene

Za primjenu kroz usta.

Oralna otopena se može popiti direktno ili razrijediti u vodi ili voćnim sokovima.

4.3. Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4. Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Levokarnitin poboljšava iskorištenje glukoze pa davanje levokarnitina dijabetičarima na terapiji inzulinom ili oralnim hipoglikemicima može rezultirati hipoglikemijom. U tih je bolesnika stoga potreban redoviti nadzor koncentracije glukoze u plazmi kako bi se omogućilo trenutno zbrinjavanje hipoglikemije, ako je potrebno.

Sigurnost i djelotvornost levokarnitina za oralnu primjenu nije dokazana u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Dugotrajna primjena visokih oralnih doza levokarnitina u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega ili krajnjim stadijem bubrežne bolesti (ESRD) koji su na dijalizi, može dovesti do nakupljanja potencijalno toksičnih metabolita trimetilamina (TMA) i trimetilamin-N-oksida (TMAO), budući se ti metaboliti normalno eliminiraju urinom (vidjeti dio 5.2.).

Ovi događaji se ne javljaju uz intravensku primjenu.

Sigurnost i djelotvornost levokarnitina za oralnu primjenu ispitana je u bolesnika s kroničnom bolešću jetre (vidjeti dio 5.2.).

U bolesnika istodobno liječenih antagonistima vitamina K vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi povećanja INR (engl. *International Normalized Ratio*) (vidjeti dijelove 4.5. i 4.8.). U bolesnika koji uzimaju oralne antikoagulanse iz skupine antagonista vitamina K zajedno s CARNITENE, dok se ne postignu stabilne vrijednosti, INR ili druge odgovarajuće koagulacijske testove treba provoditi tjedno, a nakon toga mjesečno.

U bolesnika s prethodno postojećom aktivnosti epileptičkih napadaja liječenje levokarnitinom može povećati incidenciju i/ili težinu epileptičkih napadaja. U bolesnika čije je zdravstveno stanje povezano s predispozicijom za epileptičke napadaje, liječenje levokarnitinom može biti okidačem konvulzivnih kriza.

U starijih osoba nisu potrebne ni posebne mjere opreza, niti prilagodba doze. Sigurnosni profil zabilježen u kliničkim ispitivanjima je sličan u starijih i u mladih odraslih osoba.

Ovaj lijek sadrži 48 mg natrijevog benzoata i 8,22 mg natrija u jednoj bočici od 10 ml, što odgovara 2% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Oralni antikoagulansi iz skupine antagonista vitamina K

Ne mogu se isključiti interakcije između levokarnitina i antagonista vitamina K.

U bolesnika istodobno liječenih antagonistima vitamina K vrlo rijetko su prijavljeni slučajevi povećanja INR (vidjeti dijelove 4.4. i 4.8.). U bolesnika koji uz levokarnitin uzimaju oralne antikoagulanse iz skupine antagonista vitamina K, INR ili neke druge prikladne koagulacijske testove treba provoditi tjedno do postizanja stabilnih vrijednosti, a nakon toga mjesečno (vidjeti dio 4.4.).

Ostale interakcije

Istodobna primjena levokarnitina s lijekovima koji uzrokuju hipokarnitinemiju zbog pojačanog gubitka karnitina putem bubrega (valproatna kiselina, prolijekovi koji sadrže pivalnu kiselinu, cefalosporini, cisplatin, karboplatin i ifosfamid) može smanjiti raspoloživost levokarnitina.

4.6. Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Uzevši u obzir ozbiljne posljedice prekida liječenja u trudnica sa primarnim sustavnim manjkom L-karnitina, rizik prekida liječenja za majku čini se većim od teoretskog rizika za fetus, ako se liječenje nastavi.

Dojenje

Levokarnitin je normalni sastojak mlijeka u dojilja. Primjena nadomjestka levokarnitina u dojilja nije ispitivana.

Obzirom da lijek sadrži konzervans natrijev benzoat koji se ne preporučuje za primjenu u djece, a ne postoji dovoljno informacija vezanih uz primjenu u trudnica te uz izlučivanje u mlijeko i dojenje, potrebno je razmotriti primjenu lijeka CARNITENE oralne otopine u trudnica i dojilja.

Plodnost

U kliničkim ispitivanjima plodnosti zabilježeni su povoljni učinci i nisu nađeni problemi sa sigurnošću primjene.

4.7. Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

CARNITENE ne utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

4.8. Nuspojave

Nuspojave iz svih izvora (klinička ispitivanja, literatura i postmarketinški) prikazane u tablici u nastavku temelje se na MedDRA klasifikaciji organskih sustava. Unutar svake pojedine klase, nuspojave su poredane prema učestalosti. Unutar svake grupe učestalosti nuspojave su prikazane u padajućem nizu prema ozbiljnosti. Dodatno, kategorije učestalosti definirane su prema sljedećoj konvenciji (CIOMS III): vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablični popis nuspojava:

Poremećaji živčanog sustava	
Manje često:	Glavobolja
Nepoznato:	Napadaji, omaglica
Srčani poremećaji	
Nepoznato:	Palpitacije
Krvožilni poremećaji	
Manje često:	Hipertenzija, hipotenzija
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
Nepoznato:	Dispneja
Poremećaji probavnog sustava	
Često:	Povraćanje, mučnina, proljev, abdominalna bol
Manje često:	Disgeuzija, dispepsija, suha usta
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
Manje često:	Neuobičajen miris tijela

Nepoznato:	Pruritus, osip
Poremećaj mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
Manje često:	Spazam mišića
Nepoznato:	Miastenija, stezanje mišića
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
Manje često:	Bol u prsnom košu, neuobičajeno osjećanje, pireksija
Laboratorijske pretrage	
Manje često:	Povišen krvni tlak
Vrlo rijetko:	Povećanje INR (vidjeti dijelove 4.4. i 4.5.)

Opis odabranih nuspojava

Napadaji su prijavljeni u bolesnika s ili bez prethodno postojeće aktivnosti epileptičkih napadaja u anamnezi, koji primaju levokarnitin peroralno ili intravenski. U bolesnika s prethodno postojećom aktivnosti epileptičkih napadaja liječenje levokarnitinom može povećati incidenciju i/ili težinu napadaja. U bolesnika čije je zdravstveno stanje povezano s predispozicijom za epileptičke napadaje, liječenje levokarnitinom može biti okidačem konvulzivnih kriza (vidjeti dio 4.4.).

U osoba s teškim oštećenjem bubrega ili onih na dijalizi, kronična peroralna primjena levokarnitina može rezultirati nakupljanjem TMA i TMAO u krvi, s posljedičnom trimetilaminurijom, patološkim stanjem karakteriziranim izraženim „mirisom po ribi“ prisutnim u urinu, dahu i znoju bolesnika (vidjeti dio 4.4.).

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava navedenog u [Dodatku V](#).

4.9. Predoziranje

Visoke doze i dugotrajna primjena levokarnitina povezuju se s proljevom. Levokarnitin se iz tijela uklanja dijalizom.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1. Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Ostali lijekovi za probavni sustav i metabolizam. Aminokiseline i derivati, ATK oznaka: A16AA01

Mehanizam djelovanja

L-karnitin je prirodan sastojak stanice, s važnom ulogom u proizvodnji energije i transportu.

U stvari, karnitin je jedini nosač za prijenos masnih kiselina dugog lanca kroz unutarnju membranu mitohondrija i njihovu posljedičnu beta-oksidaciju; nadalje, levokarnitin kontrolira transport energije iz mitohondrija u citoplazmu, moduliranjem enzima adenin nukleotid translokaze.

Farmakodinamički učinci

Najveća koncentracija karnitina u tijelu nađena je u skeletnim mišićima i miokardu koji, premda je sposoban iskoristiti različite supstrate za proizvodnju energije, uobičajeno koristi masne kiseline. Karnitin također ima važnu ulogu u srčanom metabolizmu, obzirom da o prisutnosti odgovarajuće količine karnitina direktno ovisi oksidacija masnih kiselina.

Eksperimentalna istraživanja ukazuju na snižene koncentracije karnitina u tkivu miokarda u stanjima poput stresa, akutne ishemijske i difterijskog miokarditisa. Mnogi animalni modeli potvrđuju pozitivno djelovanje karnitina u nizu izazvanih disfunkcija srčanog mišića: akutna i kronična ishemija, srčana dekompenzacija, srčana insuficijencija uslijed difterijskog miokarditisa, kardiotoksičnost izazvana lijekovima (propranolol, doksorubicin).

Levokarnitin djeluje terapijski u slijedećim patološkim stanjima:

- a) primarni manjak karnitina karakteriziran fenotipom kao što je miopatija s nakupljanjem lipida, hepatička encefalopatija po tipu Reyev sindrom i/ili progresivna dilatativna kardiomiopatija.
- b) sekundarni manjak karnitina u bolesnika s genetskim organskim acidurijama, poput propionske acidemije, metilmalonske acidurije, izovalerijanske acidemije te u bolesnika s genetskim poremećajima beta oksidacije. U tim situacijama uz sekundarni manjak karnitina izostaje stvaranje estera s masnim kiselinama. U stvari, endogeni levokarnitin djeluje kao "pufer" za masne kiseline koje se ne mogu metabolizirati.
- c) sekundarni manjak karnitina u bolesnika koji su na intermitentnoj dijalizi. Deplecija levokarnitina u mišićima direktno je vezana s njegovim gubitkom u dijalizatu. U tih se bolesnika simptomi na mišićima tipično vide po završetku dijalize, a popravljaju se egzogenim liječenjem.

5.2. Farmakokinetička svojstva

Apsorbirani levokarnitin se transportira u različite organske sustave putem krvi. Prisutnost proteina vezanih uz membranu u različitim tkivima, uključujući crvene krvne stanice koje vežu levokarnitin, upućuju da je transportni sustav u krvi i stanični sustav za kolektivni unos prisutan u različitim tkivima. Koncentracije karnitina u tkivu i serumu ovise o više metaboličkih procesa: biosintezi karnitina i doprinosu iz prehrane, transportu u i iz tkiva, razgradnji i eliminaciji, od kojih svaki može utjecati na koncentraciju karnitina.

Apsorpcija

Apsorpcija levokarnitina karakterizirana je sporim unosom kroz sluznice, produljenom retencijom u sluznici i sporim izlaskom iz sluznice u krv.

Apsolutna bioraspoloživost levokarnitina iz dvije oralne formulacije CARNITENE, izračunata nakon korekcije za cirkulirajuće endogene koncentracije levokarnitina u plazmi bila je $15,1 \pm 5,3\%$ za CARNITENE tablete i $15,9 \pm 4,9\%$ za CARNITENE oralnu otopinu.

Ispitivanje relativne bioraspoloživosti provedeno je u 15 odraslih muških dobrovoljaca. CARNITENE tablete za žvakanje bile su bioekvivalentne CARNITENE oralnoj otopini. Četiri dana nakon uzimanja 6 CARNITENE 330 mg tableta za žvakanje dvaput dnevno ili 2 g CARNITENE oralne otopine dvaput dnevno, maksimalna koncentracija u plazmi (C_{max}) bila je oko 77 – 80 $\mu\text{mol/l}$, a vrijeme do maksimalne koncentracije (T_{max}) javilo se nakon otprilike 3 sata.

Saturacija apsorpcije sporna je za doze levokarnitina više od 1-2 g.

Distribucija

Levokarnitin se ne veže za proteine plazme (nevezana frakcija = 1) te izgleda da su brzina i opseg distribucije iz plazme u eritrocite mali, odnosno neznačajni usprkos činjenici da stanice krvi sadrže levokarnitin.

Kada se radioobilježeni levokarnitin primjenjuje intravenski u ljudi, farmakokinetičke analize utvrdile su tri različita odjeljka za levokarnitin u tijelu: izvanstaničnu tekućinu, (koja predstavlja inicijalni distribucijski volumen), brzo uravnotežujuća tkiva (koja najvjerojatnije predstavljaju jetra i bubrezi; i sporo uravnotežujuća tkiva koja najvjerojatnije čine skeletni i srčani mišić). Utvrđeno je da vrijeme prijelaza levokarnitina u ta tri odjeljka 1, 12, odnosno 191 sat.

Biotransformacija i eliminacija

Nakon jednokratne intravenske primjene, otprilike 76% doze levokarnitina izlučuje se urinom tijekom razdoblja od 0-24 sata. Preostala doza inkorporira se u tkiva kao levokarnitin ili druge komponente iz zalihe levokarnitina, uključujući različite acilkarnitine.

Nakon oralne doze obilježenog levokarnitina u zdravih muških ispitanika nakon 15 dana prehrane visokom dozom karnitina i dodatnih nadomjestaka karnitina, 58-65% primijenjene radioaktivne doze izlučuje se urinom i fecesom unutar 5 do 11 dana. Dokazi upućuju da levokarnitin prolazi pre-sistemički metabolizam pomoću intestinalne mikroflore, pri čemu nastaju trimetilamin (TMA) i γ -butirobetain (γ -BB), od kojih se oba mogu izlučiti nepromijenjeni fecesom ili apsorbirati i izlučiti urinom. U slučaju TMA, hepatička konverzija u njegove N-okside (TMNO), pomoću flavin monooksigenaza, prethodi ekskreciji urinom (8-49% primijenjene doze), dok se γ -BB prvenstveno izlučuje fecesom (0,44-45% primijenjene doze). Urinarna ekskrecija levokarnitina bila je između 4 i 8% doze. Fekalna ekskrecija ukupnog karnitina bila je manja od 1% primijenjene doze.

Renalno izlučivanje levokarnitina uključuje značajnu nosačem posredovanu tubularnu reapsorpciju, stoga je u uobičajenim uvjetima renalni klirens (CL_R) levokarnitina značajno manji od brzine glomerularne filtracije (GFR). Blago povećanje CL_R levokarnitina primjećeno je nakon oralne primjene, dok je dramatično povećanje zabilježeno nakon intravenske primjene zbog vrlo visokih koncentracija u plazmi dosegnutih tim načinom primjene. Stoga, kako rastu koncentracije levokarnitina u plazmi CL_R postaje bliži GRF ukazujući da proces re-apsorpcije dolazi do pune saturacije.

Farmakokinetika u posebne populacije

Uzevši u obzir ulogu jetre u sintezi levokarnitina i značaj bubrega u očuvanju levokarnitina, ne iznenađuje da se promjena raspoloživosti levokarnitina javlja u bolesnika s bolešću jetre i bubrega. U bolesnika s poremećajem funkcije bubrega značajno povećanje endogenih koncentracija levokarnitina u plazmi ($> 100 \mu\text{mol/l}$), javlja se jedino kada se klirens kreatinina smanji ispod 20 ml/min.

Farmakokinetika levokarnitina ispitivana je u bolesnika s krajnjim stadijem bolesti bubrega (ESRD) na dijalizi. U bolesnika s ESRD intravenska primjena levokarnitina na kraju postupka dijalize vodi progresivnom povećanju koncentracije levokarnitina u plazmi u odnosu na pred-dijalizu, te dostiže stanje ravnoteže nakon otprilike 6-8 tjedana liječenja.

Kronična oralna primjena visokih doza levokarnitina u bolesnika s teškom disfunkcijom bubrega ili s ESRD na dijalizi može dovesti do nakupljanja potencijalno toksičnih metabolita TMA i TMAO kao produkata pre-sistemičkog metabolizma levokarnitina pomoću intestinalne mikroflore, premda se oni uklanjaju iz plazme tijekom postupka dijalize. Ti događaji se ne javljaju nakon intravenske primjene.

U bolesnika s kroničnom bolešću jetre postoji potencijal za nakupljanje TMA, zbog oštećenja hepatocelularne funkcije, smanjujući brzinu metabolizma TMA (koji se eliminira dahom i znojem) u TMAO (eliminira se većinom putem urina).

5.3. Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Levokarnitin je spoj koji se prirodno sintetizira u ljudskom tijelu. Lijek je indiciran za nadomjestak prirodnog manjka karnitina u organizmu. Neklinički podaci ne ukazuju na poseban rizik za ljude pri terapijskim dozama.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1. Popis pomoćnih tvari

- d,l-malatna kiselina
- natrijev benzoat
- saharinnatrij dihidrat
- voda, pročišćena.

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

5 godina

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

10 ml otopine u smeđoj staklenoj bočici s plastičnim zatvaračem, u kutiji
Pakiranje od 10 bočica.

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Oralnu otopinu treba razrijediti prije primjene.
Sadržaj jednodozne bočice treba razrijediti u čaši vode ili voćnog soka.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Alfasigma S.p.A. Via Ragazzi del '99,5, 40133 Bologna (BO), Italija

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

HR-H-412161189

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 29.06.2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23.07.2019.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

18. svibanj 2020.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Agencije za lijekove i medicinske proizvode (<http://www.halmed.hr>).