

Sažetak opisa svojstava lijeka

1. NAZIV LIJEKA

CARNITENE 1 g/5 ml otopina za injekciju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

1 ampula s 5 ml otopine sadrži 1 g levokarnitina.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Otopina za injekciju.

Bistra, bezbojna do blago žuta otopina

pH vrijednost otopine: 6,0-6,5

4. KLINIČKI PODACI

4.1. Terapijske indikacije

CARNITENE otopina za injekciju je indicirana za liječenje primarnog i sekundarnog manjka karnitina u odraslih, djece, dojenčadi i novorođenčadi.

Sekundarni manjak karnitina u bolesnika na hemodijalizi.

4.2. Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučuje se praćenje terapije mjerenjem koncentracije slobodnog i acilkarnitina u plazmi i urinu.

Postupak kod urođenih grešaka metabolizma

Potrebna doza ovisi o specifičnim urođenim greškama metabolizma i težini simptoma u vrijeme liječenja. Međutim, niže navedeno se može smatrati općenitim smjernicama.

U akutnoj dekompenzaciji preporučuju se doze do 100 mg/kg/dan, podijeljene u 3-4 doze. Korištene su i više doze, premda može doći do porasta broja nuspojava, prije svega proljeva.

Sekundarni manjak karnitina u bolesnika na hemodijalizi

Preporučuje se mjerenje koncentracije karnitina prije početka liječenja s CARNITENE otopinom za injekciju. Na sekundarni manjak karnitina upućuju omjer slobodnog i acilkarnitina u plazmi veći od 0,4 i/ili koncentracije slobodnog karnitina manje od 20 $\mu\text{mol/l}$.

Dozu od 20 mg/kg treba primijeniti intravenskim bolusom na kraju svakog postupka dijalize (uz pretpostavku tri postupka tjedno). Trajanje intravenskog liječenja mora biti najkraće tri mjeseca, koliko je vremena obično potrebno za povratak normalne količine slobodnog karnitina u mišićima. Ukupan odgovor potrebno je procijeniti praćenjem nivoa slobodnog i acilkarnitina u plazmi i procjenom bolesnikovih simptoma. U slučaju obustave nadomjestka karnitina doći će do progresivnog

pada koncentracije karnitina. Potrebu za ponovnim ciklusom terapije moguće je procijeniti određivanjem karnitina u plazmi u redovitim razmacima i praćenjem bolesnikovih simptoma.

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, oralne oblike lijeka CARNITENE treba uzeti na kraju postupka dijalize.

Posebne populacije

Starije osobe

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

Način primjene

Za sporu intravensku primjenu tijekom 2-3 minute.

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.

Intravenska primjena lijeka mora biti polagana (2 do 3 minute).

Sigurnost i djelotvornost oralne primjene levokarnitina nije potvrđena u bolesnika sa zatajenjem bubrega. Dugotrajna primjena visokih oralnih doza levokarnitina bolesnicima s težim oštećenjem 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), koji se normalno eliminiraju urinom. Događaj nije zabilježen uz intravensku primjenu karnitina.

Levokarnitin je i fiziološki prisutan u organizmu te je rizik od razvoja ovisnosti minimalan.

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 napadaje, liječenje levokarnitinom može biti okidačem konvulzivnih kriza.

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

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

Uzimajući u obzir značajne posljedice prekida liječenja u trudnica s primarnim sistemskim manjkom karnitina, rizik prekida liječenja za majku čini se većim od teoretskog rizika nastavka liječenja za plod.

Dojenje

Levokarnitin je normalan sastojak majčinog mlijeka. Primjena nadomjestka karnitina u dojilja nije ispitivana.

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:	Pruritis, 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, reakcije na mjestu primjene, 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 oštećenjem bubrega ili onih na dijalizi, kronična peroralna primjena levokarnitina može rezultirati nakupljanjem TMA i TMAO u krvi, s posljedičnom trimetilaminurinom, 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

Karnitin je prirodan sastojak stanice, s važnom ulogom u proizvodnji energije i transportu.

U stvari, karnitin je jedini nosač za prijelaz 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 sljedećim patološkim stanjima:

- a) primarni manjak karnitina karakteriziran fenotipom, poput miopatije s nakupljanjem lipida, hepatičke encefalopatije po tipu Reyeov sindrom i/ili progresivne dilatativne kardiomiopatije.
- 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 membrane u nekoliko tkiva, uključujući crvene krvne stanice koje vežu karnitin, upućuju da je transportni sistem u krvi i stanični sistem za zbirni unos prisutan u nekoliko tkiva. Koncentracije karnitina u tkivu i serumu ovise o nekoliko metaboličkih procesa, biosintezi karnitina i doprinosu prehrane, transportu u i iz tkiva, razgradnji i eliminaciji, svaka od kojih može utjecati na koncentracije karnitina.

Apsorpcija

Levokarnitin se apsorbira iz stanica sluznice tankog crijeva i ulazi u krvotok relativno sporo; apsorpcija je moguće vezana s aktivnim transluminalnim mehanizmom. Očita sistemska raspoloživost nakon oralne primjene je ograničena (<10%) i različita.

Distribucija

Apsorbirani levokarnitin se transportira kroz različite organske sustave putem krvi; smatra se da su uključeni transportni sistem u krv i stanični sistem selektivnog unosa.

Eliminacija

Eliminacija levokarnitina uglavnom je putem urina i varijabilna. Eliminacija je direktno proporcionalna koncentracijama u krvi.

Metabolizam

Levokarnitin se metabolizira u vrlo malom opsegu.

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

voda za injekcije
kloridna kiselina (za podešavanje pH)*
natrijev hidroksid (za podešavanje pH)*
dušik*
* koriste se tijekom proizvodnje

6.2. Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3. Rok valjanosti

4 godine

6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjeta čuvanja.

6.5. Vrsta i sadržaj spremnika

Smeđa staklena ampula (tip I) s 5 ml bistre, bezbojne do blago žute otopine za injekciju
5 ampula s po 5 ml otopine za injekciju u PVC podlošku, u kutiji

6.6. Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

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-024622959

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 24. lipnja 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 23. srpnja 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>).