

## Sažetak opisa svojstava lijeka

### 1. NAZIV LIJEKA

CARNITENE 1 g tablete za žvakanje

### 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna tableta za žvakanje sadrži 1 g levokarnitina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna tableta za žvakanje sadrži 1805 mg saharoze

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

### 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta za žvakanje

Okrugle, blago zaobljene, bijele tablete širine 2,2 cm.

### 4. KLINIČKI PODACI

#### 4.1. Terapijske indikacije

CARNITENE tablete za žvakanje indicirane su 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

Tablete treba davati u podijeljenim dozama.

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 g 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 dnevno oralnog levokarnitina kao terapija održavanja. Na dan dijalize, oralne oblike lijeka CARNITENE treba uzeti na kraju postupka dijalize.

##### Posebne populacije

##### *Oštećenje funkcije bubrega*

Bolesnici s teškim oštećenjem bubrega ne smiju uzimati 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.

Tablete se prije primjene moraju prožvakati.

### **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 oralna primjena visokih doza levokarnitina u bolesnika s teškim 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 (vidjeti dio 5.2.). Ovi događaji se ne javljaju uz intravensku primjenu karnitina.

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 mlađih odraslih osoba.

CARNITENE tablete za žvakanje sadrže 1,8 g saharoze po tableti. Dnevna doza od 4 g sadrži 7,22 g saharoze. O tome treba voditi računa u bolesnika sa šećernom bolesti. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem glukoze i galaktoze ili insuficijencijom sukraza-izomaltaza ne bi smjeli uzimati ovaj lijek. Može naštetiti zubima.

### **4.5. Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Oralni antikoagulanse 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 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 ozbiljne posljedice prekida liječenja u trudnica s primarnim sistemskim manjkom 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 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:

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

Nepoznato:	Pruritus, osip
<b>Poremećaj mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva</b>	
Manje često:	Spazam mišića
Nepoznato:	Miastenija, stezanje mišića
<b>Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene</b>	
Manje često:	Bol u prsnoj koži, neuobičajeno osjećanje, pireksija
<b>Laboratorijske pretrage</b>	
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 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 se traži 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 povezuje 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 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 membrane u nekoliko tkiva, uključujući crvene krvne stanice koje vežu levokarnitin, upućuju da je transportni sustav u krvi i stanični sustav za kolektivni 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, 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 bioekvivalente 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 radioobilježenog 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-sistemijski metabolizam pomoću intestinalne mikroflore, pri čemu nastaju trimetilamin (TMA) i  $\gamma$ -butirobetain ( $\gamma$ -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  $\gamma$ -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 stope 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 u 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-sistemijskog 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 stopu 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**

- aroma metvice
- aroma sladića
- saharoza
- magnezijev stearat.

### **6.2. Inkompatibilnosti**

Nije primjenjivo.

### **6.3. Rok valjanosti**

3 godine

### **6.4. Posebne mjere pri čuvanju lijeka**

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

### **6.5. Vrsta i sadržaj spremnika**

10 (5x2) tableta u Al//Al blisteru, 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-624755961

## **9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29. 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>).