

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEKARNİTİN 1 g/ 5 ml I.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 ml ampul'de etkin madde olarak, 1 g L-karnitin bulunur.

Yardımcı madde(ler):

Hidroklorik asit (3N) (pH ayarlayıcı olarak).

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

Berrak, renksiz veya açık sarı renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Primer karnitin yetmezliği,

Hemodiyaliz uygulanan hastalarda görülen karnitin yetersizliği.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hemodiyalize bağlı sekonder karnitin eksikliği

Diyaliz seansının sonunda 2 g doz yavaş intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. Bir yıldan uzun süredir diyalize giden hastalarda 2.5 g dozaj endike olabilir. İntravenöz yavaş uygulanmalıdır (2-3 dakika).

Uygulama şekli: İntravenöz LEKARNİTİN 2-3 dakikada yavaş olarak veya infüzyon şeklinde yapılır.

Kullanım ile ilgili uyarılar:

İntravenöz LEKARNİTİN tedavisi akut yetmezlik sendromlarında ve/veya ağızdan ilaç alamayacak durumda olan hastalarda uygulanmalıdır. Hastanın durumu elverince hemen ağızdan tedaviye geçilmelidir.

İntravenöz enjeksiyon yavaş (1 ampul için 2-3 dakika) veya infüzyon şeklinde yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hemodiyaliz uygulanan hastalara her diyaliz seansından sonra intravenöz 1 g (1 ampul) LEKARNİTİN (haftada 3 defa) yeterlidir. Ayrıca **"4.4. Özel kullanım uyarıları ve**

önlemleri” bölümüne bakınız.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin özel bir durum bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuk ve bebeklerde günlük doz 50-100 mg/kg; en çok 3 g’dır.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda kullanımına ilişkin özel bir durum bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

L-karnitin içeren preparatlara ya da bu preparatın içerdikleri yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- L-karnitin, glukoz kullanımını artırdığı için, insülin veya oral hipoglisemik tedavi alan diyabetik hastalara L-karnitin uygulanması hipoglisemiye yol açabilir. Bu nedenle, hipoglisemik tedavinin hemen ayarlanabilmesi için bu hastalarda plazma glukoz düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.
- LEKARNİTİN infüzyon çözeltisi, konjestif kalp yetmezliği, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ve tuz tutulumuna bağlı ödem bulunan klinik durumlarda, kortikosteroid veya kortikotropik ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda büyük dikkatle kullanılmalıdır. Potasyum eklenmeden yapılan devamlı uygulama hipokalemiye neden olabilir. Sıvı ve elektrolit dengesi izlenmelidir.
- LEKARNİTİN ile tedavi esnasında hastanın ilaca klinik cevabı, hayati belirtileri, kan kimyası, plazma ve idrar karnitin konsantrasyonları periyodik olarak kontrol edilmeli ve gerekirse dozaj ayarlanmalıdır.
- İntravenöz uygulama yavaş (2-3 dakikada) yapılmalıdır.
- Diyaliz uygulanmakta olan veya ileri derece böbrek yetersizliği olan hastalarda, eliminasyon böbrekler yoluyla gerçekleştirilemediğinden, ana metabolitlerin (Trimetilamin [TMA] ve Trimetilamin-N-oksit [TMAO]) kanda birikmesi nedeniyle oral formülasyonların yüksek dozlarda uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Böyle bir birikim, idrarda, nefeste ve terde ağır bir “balık kokusu” ile karakterize patolojik bir durum olan trimetilaminüriye yol açar. Bu fenomen, intravenöz uygulamayla ortaya çıkmaz (“5.2 Farmakokinetik özellikler” bölümüne bakınız).
- Eş zamanlı olarak L-karnitin ve kumarin grubu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)’de çok seyrek olarak artış olduğu bildirilmiştir. (“4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri” ve “4.8. İstenmeyen etkiler” bölümlerine bakınız). Söz konusu antikoagülanları L-karnitin ile birlikte alan hastalarda INR- yada diğer uygun koagülasyon testleri-, değerler stabil olana dek haftalık, sonrasında ise aylık olarak kontrol edilmelidir.

- L-karnitin fizyolojik bir üründür ve bu sebeple alışkanlık ya da bağımlılık riski göstermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eş zamanlı olarak L-karnitin ve kumarin grubu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)'de çok seyrek olarak artış olduğu bildirilmiştir. (“4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri” ve “4.8. İstenmeyen etkiler” bölümlerine bakınız). Söz konusu antikoagülanları L-karnitin ile birlikte alan hastalarda, INR-ya da diğer uygun koagülasyon testleri-, değerler stabil olana dek haftalık, sonrasında ise aylık olarak kontrol edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

L-karnitin sıçan veya tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır. Tavşanlarda, en yüksek dozda uygulama ile (günde 600 mg/kg) implantasyon sonrası kayıplarda bir artış olmuştur. Bunun insanlardaki önemi bilinmemektedir. Gebe kadınlarda yapılmış yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. L-karnitin gebe kadınlarda yalnızca, yararın fetusta oluşabilecek potansiyel risklerden üstün olması durumunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

L-karnitin, emziren kadınlarda çalışılmamıştır. L-karnitin, emziren kadınlarda yalnızca anneye olan yararın aşırı karnitine maruz kalan bebekte oluşabilecek potansiyel risklerden üstün olması durumunda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

L-karnitinin deneysel çalışmalarda fertiliteyi etkilemediği gösterilmesine rağmen insanlarda fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

L-karnitin, araç sürme ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir olumsuz etki yapmaz.

4.8. İstenmeyen etkiler

Her türlü kaynaktan alınan istenmeyen etkiler, MedDRA sistem organ sınıfına göre aşağıdaki tabloda listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfında, advers ilaç reaksiyonları sıklıklarına göre sınıflandırılmıştır. Her sıklık derecesi grubunda advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet

kriterine göre sınıflandırılmaktadır. Ayrıca, her bir advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorisi aşağıdaki sınıflandırmaya dayanmaktadır.(CIOMS III): Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Nöbet (daha önce mevcut nöbet hikayesi olanlarda, nöbet sıklık ve şiddetinde artma görülebilir)

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Bulantı, kusma, ishal, abdominal kramp

Kas-iskelet hastalıkları

Bilinmiyor: Hafif miyasteni semptomları (üremili hastalarda)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Vücut kokusu

Araştırmalar

Çok seyrek: INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) Artışı*

*Eş zamanlı olarak L-karnitin ve kumarin grubu ilaçlarla (asenokumarol ve varfarin) tedavi edilen hastalarda INR(Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)'de çok seyrek olarak artış olduğu bildirilmiştir ("4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" ve "4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri" bölümlerine bakınız).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Herhangi bir toksisite bildirilmemiştir. Yüksek L-karnitin dozları diyare vakaları ile ilişkilendirilmiştir. L-karnitin, kandan diyaliz yoluyla kolayca uzaklaştırılabilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Aminoasitler ve türevleri
ATC kodu: A16AA01

Karnitin, hücrenin enerji üretimi ve iletiminde çok önemli rol oynayan doğal bir bileşenidir. Gerçekte, karnitin, hem mitokondri iç membranını geçmek hem beta-oksidasyona girmek için uzun zincirli yağ asitleri tarafından kullanılan tek taşıyıcıdır. Bunun yanı sıra, L-karnitin, adenin-nükleotid-translokaz enzimini modüle ederek mitokondriyel enerjinin sitoplazmaya iletimini kontrol eder.

En yüksek karnitin doku konsantrasyonu iskelet kasları ve kalp kasında bulunur; kalp kası enerji üretimi için çeşitli substratlar kullanabilmekle birlikte, normalde yağ asitlerini kullanır. Bu nedenle karnitin kalp metabolizmasında çok önemli bir rol oynar, zira yağ asitlerinin oksidasyonu kesinlikle yeterli miktarda maddenin bulunmasına bağlıdır.

Deneyisel çalışmalar, stres, akut iskemi ve difterik miyokardit gibi birçok durumda, kalp kası dokularındaki karnitin düzeylerinde azalma olabileceğini göstermiştir. Birçok hayvan modeli, çeşitli indüklenmiş kalp fonksiyon bozukluklarında karnitin pozitif aktivitesini doğrulamıştır. Bunlar; akut ve kronik iskemi, kardiyak dekompanseasyon, difterik miyokardite bağlı kalp yetmezliği, ilaca bağlı kardiyotoksistedir (propranolol, adriyamisin).

L-karnitin aşağıdaki patolojilerde terapötik etkinlik göstermiştir:

- a) Lipid birikimi, Reye sendromu tipi hepatik ensefalopati ve/veya ilerleyici dilate kardiyomiopati gibi fenotiplerle karakterize olan primer karnitin yetersizlikleri.
- b) Propiyonik asidemi, metil-malonik asidüri, izovalerik asidemi gibi genetik organik asidürisi olan hastalarda ve genetik beta-oksidasyon kusurları olan hastalardaki sekonder karnitin yetersizlikleri: Bu durumlarda sekonder karnitin yetersizliği yağ asidi esterleri şeklinde görülür. Aslında, endojen L-karnitin metabolize edilemeyen yağ asitleri için “tampon” görevi görür.
- c) Aralıklı olarak hemodiyalize giren hastalardaki sekonder karnitin yetersizlikleri: Kaslarda L-karnitin düşüklüğü bu maddenin diyaliz sıvısında kaybolmasıyla doğrudan ilişkilidir.

Bu hastalarda diyaliz seanslarından sonra tipik olarak görülen kas semptomlarının eksojen tedaviyle iyileştiği gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

L-karnitin ince bağırsak mukozası tarafından emilir ve nispeten yavaş bir şekilde kan dolaşımına katılır. Emilim, muhtemelen bir aktif transluminal mekanizma ile ilişkilidir.

Sistemik dolaşıma hiçbir değişime uğramadan ulaşan ilaç miktarı yaklaşık % 10-20 civarında olduğundan, oral yoldan uygulanan bir L-karnitin dozunun yaklaşık % 80-90'ının eliminasyonundan bağırsak metabolizmasının sorunlu olduğu düşünülebilir. Bağırsak metabolizmasının ürünleri olan γ -butirobetain ve TMA'nın her ikisi de absorbe edilir.

Dağılım:

Emilen L-karnitin kan yoluyla çeşitli organ sistemlerine iletilir. Bu iletimde kandaki bir transport sisteminin ve selektif gerilim için hücrel bir sistemin rol oynadığı düşünülür.

Biyotransformasyon:

L-karnitin çok sınırlı miktarda metabolize edilir. Oral uygulamayı takiben, L-karnitin bağırsak bakteri florası tarafından trimetilamin (TMA) ve γ -butirobetain açığa çıkacak şekilde yıkıma uğratılır. γ -butirobetain idrarda değişmeden kalırken, TMA karaciğer metabolizması tarafından idrarda az miktarda değişmemiş TMA ile birlikte bulunan trimetilamin-N-oksit (TMAO) dönüştürülür.

Eliminasyon:

İntravenöz yoldan uygulanan L-karnitin esas olarak renal yoldan atılır; metabolik bileşen, reversibl olarak L-karnitinin esterlerine dönüşümü dışında tamamen ihmal edilebilir düzeydedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Böbrek fonksiyonları ağır derecede bozulmuş olan ya da diyaliz uygulanan bireylerde, L-karnitin oral yoldan kronik olarak uygulanması kanda TMA ve TMAO birikimine ve dolayısıyla da hastanın idrar, nefes ve terinde ağır bir “balık kokusuyla” karakterize patolojik bir durum olan trimetilaminüriye yol açabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlar üzerinde yapılan 7 günlük akut toksisite testi sonucu LD50 oral yoldan uygulandığında 8000 mg/kg, intravenöz yoldan uygulandığında ise 4000 mg/kg olarak saptanmıştır.

On iki hafta boyunca sürekli terapötik uygulama sonunda fare ve köpeklerde yapılan araştırmalarda, ölüm ya da temel organların fonksiyonlarında veya sitolojik yapısında ciddi bir değişiklik ortaya çıkmamıştır. Teratojenik araştırmalarda gebelik sırasında, L-karnitin gebe kadınlarda ya da embriyo gelişimi üzerinde herhangi bir zehirli etkisine rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidroklorik asit (3N) (pH ayarlayıcı)
Enjeksiyonluk steril su

6.2 Geçimsizlikler

L-karnitin diğer ilaçlarla geçimsizliği bilinmemektedir.

6.3 Raf ömrü

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ambalajında saklayınız.

6.5 Amabalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, amber renkli Tip I cam otopul ampul, 5 ml'lik, 5 adet.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da artık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pharmada İlaç San.ve Tic. A.Ş.
İnönü Mah. Kayışdağı Cad. Dem Plaza No:172
34755 Ataşehir / İSTANBUL
Tel: 0216 577 80 25
Faks: 0216 577 80 24

8. RUHSAT NUMARASI

2015/339

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

LEKARNİTİN 1 g/ 5 ml I.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her 5 ml ampul'de etkin madde olarak, 1 g L-karnitin bulunur.

Yardımcı madde(ler):

Hidroklorik asit (3N) (pH ayarlayıcı olarak).

Yardımcı maddeler için, bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

Berrak, renksiz veya açık sarı renkli çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

Primer karnitin yetmezliği,

Hemodiyaliz uygulanan hastalarda görülen karnitin yetersizliği.

4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Hemodiyalize bağlı sekonder karnitin eksikliği

Diyaliz seansının sonunda 2 g doz yavaş intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır. Bir yıldan uzun süredir diyalize giden hastalarda 2.5 g dozaj endike olabilir. İntravenöz yavaş uygulanmalıdır (2-3 dakika).

Uygulama şekli: İntravenöz LEKARNİTİN 2-3 dakikada yavaş olarak veya infüzyon şeklinde yapılır.

Kullanım ile ilgili uyarılar:

İntravenöz LEKARNİTİN tedavisi akut yetmezlik sendromlarında ve/veya ağızdan ilaç alamayacak durumda olan hastalarda uygulanmalıdır. Hastanın durumu elverince hemen ağızdan tedaviye geçilmelidir.

İntravenöz enjeksiyon yavaş (1 ampul için 2-3 dakika) veya infüzyon şeklinde yapılmalıdır.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hemodiyaliz uygulanan hastalara her diyaliz seansından sonra intravenöz 1 g (1 ampul) LEKARNİTİN (haftada 3 defa) yeterlidir. Ayrıca **"4.4. Özel kullanım uyarıları ve**

önlemleri” bölümüne bakınız.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin özel bir durum bulunmamaktadır.

Pediyatrik popülasyon:

Çocuk ve bebeklerde günlük doz 50-100 mg/kg; en çok 3 g’dır.

Geriatrik popülasyon:

Geriatrik popülasyonda kullanımına ilişkin özel bir durum bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

L-karnitin içeren preparatlara ya da bu preparatın içerdikleri yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık durumunda kontrendikedir.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- L-karnitin, glukoz kullanımını artırdığı için, insülin veya oral hipoglisemik tedavi alan diyabetik hastalara L-karnitin uygulanması hipoglisemiye yol açabilir. Bu nedenle, hipoglisemik tedavinin hemen ayarlanabilmesi için bu hastalarda plazma glukoz düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.
- LEKARNİTİN infüzyon çözeltisi, konjestif kalp yetmezliği, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ve tuz tutulumuna bağlı ödem bulunan klinik durumlarda, kortikosteroid veya kortikotropik ilaçlar ile tedavi edilen hastalarda büyük dikkatle kullanılmalıdır. Potasyum eklenmeden yapılan devamlı uygulama hipokalemiye neden olabilir. Sıvı ve elektrolit dengesi izlenmelidir.
- LEKARNİTİN ile tedavi esnasında hastanın ilaca klinik cevabı, hayati belirtileri, kan kimyası, plazma ve idrar karnitin konsantrasyonları periyodik olarak kontrol edilmeli ve gerekirse dozaj ayarlanmalıdır.
- İntravenöz uygulama yavaş (2-3 dakikada) yapılmalıdır.
- Diyaliz uygulanmakta olan veya ileri derece böbrek yetersizliği olan hastalarda, eliminasyon böbrekler yoluyla gerçekleştirilemediğinden, ana metabolitlerin (Trimetilamin [TMA] ve Trimetilamin-N-oksit [TMAO]) kanda birikmesi nedeniyle oral formülasyonların yüksek dozlarda uzun süreli kullanımı önerilmemektedir. Böyle bir birikim, idrarda, nefeste ve terde ağır bir “balık kokusu” ile karakterize patolojik bir durum olan trimetilaminüriye yol açar. Bu fenomen, intravenöz uygulamayla ortaya çıkmaz (“5.2 Farmakokinetik özellikler” bölümüne bakınız).
- Eş zamanlı olarak L-karnitin ve kumarin grubu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)’de çok seyrek olarak artış olduğu bildirilmiştir. (“4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri” ve “4.8. İstenmeyen etkiler” bölümlerine bakınız). Söz konusu antikoagülanları L-karnitin ile birlikte alan hastalarda INR- yada diğer uygun koagülasyon testleri-, değerler stabil olana dek haftalık, sonrasında ise aylık olarak kontrol edilmelidir.

- L-karnitin fizyolojik bir üründür ve bu sebeple alışkanlık ya da bağımlılık riski göstermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Eş zamanlı olarak L-karnitin ve kumarin grubu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)'de çok seyrek olarak artış olduğu bildirilmiştir. (“**4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri**” ve “**4.8. İstenmeyen etkiler**” bölümlerine bakınız). Söz konusu antikoagülanları L-karnitin ile birlikte alan hastalarda, INR-ya da diğer uygun koagülasyon testleri-, değerler stabil olana dek haftalık, sonrasında ise aylık olarak kontrol edilmelidir.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyon üzerinde etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6. Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi, B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

L-karnitin sıçan veya tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır. Tavşanlarda, en yüksek dozda uygulama ile (günde 600 mg/kg) implantasyon sonrası kayıplarda bir artış olmuştur. Bunun insanlardaki önemi bilinmemektedir. Gebe kadınlarda yapılmış yeterli klinik çalışma bulunmamaktadır. L-karnitin gebe kadınlarda yalnızca, yararın fetusta oluşabilecek potansiyel risklerden üstün olması durumunda kullanılmalıdır.

Laktasyon dönemi

L-karnitin, emziren kadınlarda çalışılmamıştır. L-karnitin, emziren kadınlarda yalnızca anneye olan yararın aşırı karnitine maruz kalan bebekte oluşabilecek potansiyel risklerden üstün olması durumunda kullanılmalıdır.

Üreme yeteneği/Fertilite

L-karnitinin deneysel çalışmalarda fertiliteyi etkilemediği gösterilmesine rağmen insanlarda fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

L-karnitin, araç sürme ve makine kullanma yeteneği üzerinde hiçbir olumsuz etki yapmaz.

4.8. İstenmeyen etkiler

Her türlü kaynaktan alınan istenmeyen etkiler, MedDRA sistem organ sınıfına göre aşağıdaki tabloda listelenmektedir. Her bir sistem organ sınıfında, advers ilaç reaksiyonları sıklıklarına göre sınıflandırılmıştır. Her sıklık derecesi grubunda advers ilaç reaksiyonları azalan ciddiyet

kriterine göre sınıflandırılmaktadır. Ayrıca, her bir advers ilaç reaksiyonu için karşılık gelen sıklık kategorisi aşağıdaki sınıflandırmaya dayanmaktadır.(CIOMS III): Çok yaygın ($\geq 1/10$); yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$); çok seyrek ($< 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Sinir sistemi hastalıkları

Bilinmiyor: Nöbet (daha önce mevcut nöbet hikayesi olanlarda, nöbet sıklık ve şiddetinde artma görülebilir)

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Bulantı, kusma, ishal, abdominal kramp

Kas-iskelet hastalıkları

Bilinmiyor: Hafif miyasteni semptomları (üremili hastalarda)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Çok seyrek: Vücut kokusu

Araştırmalar

Çok seyrek: INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) Artışı*

*Eş zamanlı olarak L-karnitin ve kumarin grubu ilaçlarla (asenokumarol ve varfarin) tedavi edilen hastalarda INR(Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)’de çok seyrek olarak artış olduğu bildirilmiştir (“4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri” ve “4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri” bölümlerine bakınız).

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)’ne bildirmeleri gerekmektedir. (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

Herhangi bir toksisite bildirilmemiştir. Yüksek L-karnitin dozları diyare vakaları ile ilişkilendirilmiştir. L-karnitin, kandan diyaliz yoluyla kolayca uzaklaştırılabilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grubu: Aminoasitler ve türevleri
ATC kodu: A16AA01

Karnitin, hücrenin enerji üretimi ve iletiminde çok önemli rol oynayan doğal bir bileşenidir. Gerçekte, karnitin, hem mitokondri iç membranını geçmek hem beta-oksidasyona girmek için uzun zincirli yağ asitleri tarafından kullanılan tek taşıyıcıdır. Bunun yanı sıra, L-karnitin, adenin-nükleotid-translokaz enzimini modüle ederek mitokondriyel enerjinin sitoplazmaya iletimini kontrol eder.

En yüksek karnitin doku konsantrasyonu iskelet kasları ve kalp kasında bulunur; kalp kası enerji üretimi için çeşitli substratlar kullanabilmekle birlikte, normalde yağ asitlerini kullanır. Bu nedenle karnitin kalp metabolizmasında çok önemli bir rol oynar, zira yağ asitlerinin oksidasyonu kesinlikle yeterli miktarda maddenin bulunmasına bağlıdır.

Deneyisel çalışmalar, stres, akut iskemi ve difterik miyokardit gibi birçok durumda, kalp kası dokularındaki karnitin düzeylerinde azalma olabileceğini göstermiştir. Birçok hayvan modeli, çeşitli indüklenmiş kalp fonksiyon bozukluklarında karnitin pozitif aktivitesini doğrulamıştır. Bunlar; akut ve kronik iskemi, kardiyak dekompanasyon, difterik miyokardite bağlı kalp yetmezliği, ilaca bağlı kardiyotoksitedir (propranolol, adriyamisin).

L-karnitin aşağıdaki patolojilerde terapötik etkinlik göstermiştir:

- a) Lipid birikimi, Reye sendromu tipi hepatik ensefalopati ve/veya ilerleyici dilate kardiyomiopati gibi fenotiplerle karakterize olan primer karnitin yetersizlikleri.
- b) Propiyonik asidemi, metil-malonik asidüri, izovalerik asidemi gibi genetik organik asidürisi olan hastalarda ve genetik beta-oksidasyon kusurları olan hastalardaki sekonder karnitin yetersizlikleri: Bu durumlarda sekonder karnitin yetersizliği yağ asidi esterleri şeklinde görülür. Aslında, endojen L-karnitin metabolize edilemeyen yağ asitleri için “tampon” görevi görür.
- c) Aralıklı olarak hemodiyalize giren hastalardaki sekonder karnitin yetersizlikleri: Kaslarda L-karnitin düşüklüğü bu maddenin diyaliz sıvısında kaybolmasıyla doğrudan ilişkilidir.

Bu hastalarda diyaliz seanslarından sonra tipik olarak görülen kas semptomlarının eksojen tedaviyle iyileştiği gösterilmiştir.

5.2. Farmakokinetik özellikler

Emilim:

L-karnitin ince bağırsak mukozası tarafından emilir ve nispeten yavaş bir şekilde kan dolaşımına katılır. Emilim, muhtemelen bir aktif transluminal mekanizma ile ilişkilidir.

Sistemik dolaşıma hiçbir değişime uğramadan ulaşan ilaç miktarı yaklaşık % 10-20 civarında olduğundan, oral yoldan uygulanan bir L-karnitin dozunun yaklaşık % 80-90'ının eliminasyonundan bağırsak metabolizmasının sorunlu olduğu düşünülebilir. Bağırsak metabolizmasının ürünleri olan γ -butiobetain ve TMA'nın her ikisi de absorbe edilir.

Dağılım:

Emilen L-karnitin kan yoluyla çeşitli organ sistemlerine iletilir. Bu iletimde kandaki bir transport sisteminin ve selektif gerilim için hücrel bir sistemin rol oynadığı düşünülür.

Biyotransformasyon:

L-karnitin çok sınırlı miktarda metabolize edilir. Oral uygulamayı takiben, L-karnitin bağırsak bakteri florası tarafından trimetilamin (TMA) ve γ -butiobetain açığa çıkacak şekilde yıkıma uğratılır. γ -butiobetain idrarda değişmeden kalırken, TMA karaciğer metabolizması tarafından idrarda az miktarda değişmemiş TMA ile birlikte bulunan trimetilamin-N-oksit (TMAO) dönüştürülür.

Eliminasyon:

İntravenöz yoldan uygulanan L-karnitin esas olarak renal yoldan atılır; metabolik bileşen, reversibl olarak L-karnitinin esterlerine dönüşümü dışında tamamen ihmal edilebilir düzeydedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Böbrek fonksiyonları ağır derecede bozulmuş olan ya da diyaliz uygulanan bireylerde, L-karnitin oral yoldan kronik olarak uygulanması kanda TMA ve TMAO birikimine ve dolayısıyla da hastanın idrar, nefes ve terinde ağır bir “balık kokusuyla” karakterize patolojik bir durum olan trimetilaminüriye yol açabilir.

5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri

Sıçanlar üzerinde yapılan 7 günlük akut toksisite testi sonucu LD50 oral yoldan uygulandığında 8000 mg/kg, intravenöz yoldan uygulandığında ise 4000 mg/kg olarak saptanmıştır.

On iki hafta boyunca sürekli terapötik uygulama sonunda fare ve köpeklerde yapılan araştırmalarda, ölüm ya da temel organların fonksiyonlarında veya sitolojik yapısında ciddi bir değişiklik ortaya çıkmamıştır. Teratojenik araştırmalarda gebelik sırasında, L-karnitin gebe kadınlarda ya da embriyo gelişimi üzerinde herhangi bir zehirli etkisine rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Hidroklorik asit (3N) (pH ayarlayıcı)
Enjeksiyonluk steril su

6.2 Geçimsizlikler

L-karnitin diğer ilaçlarla geçimsizliği bilinmemektedir.

6.3 Raf ömrü

24 aydır.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında, ambalajında saklayınız.

6.5 Amabalajın niteliği ve içeriği

Kutuda, amber renkli Tip I cam otopul ampul, 5 ml'lik, 5 adet.

6.6 Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış ürünler ya da artık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pharmada İlaç San.ve Tic. A.Ş.
İnönü Mah. Kayışdağı Cad. Dem Plaza No:172
34755 Ataşehir / İSTANBUL
Tel: 0216 577 80 25
Faks: 0216 577 80 24

8. RUHSAT NUMARASI

2015/339

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 07.05.2015

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ