

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

T-KARNİT 1g/10ml Oral Çözelti İçeren Flakon

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

10 ml solüsyon 1 g levokarnitin içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1'e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Oral solüsyon.

Çözelti berrak, renksiz veya açık sarı renktedir.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

- Primer karnitin yetmezliği,
- Sekonder karnitin yetmezliği (hemodiyaliz uygulanan hastalarda görülen karnitin yetmezliği dahil).

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

Erişkinlerde 50 kg ağırlığındaki hasta için tavsiye edilen doz günde 2-3 defa 1 g'dır.

Tedaviye günde 50 mg/kg dozla başlanmalı, tolerans ve klinik cevap gözlenerek yavaş arttırılmalıdır.

Tedavinin devamı yetmezliğin tabiatına bağlı olmakla beraber genellikle 1-12 ay arasında değişir; bazı hastalarda hayat boyu devam edilmelidir.

Yetişkinler, çocuklar, bebekler ve yenidoğanlar:

Hem plazma hem de idrardaki serbest ve açıl karnitin seviyeleri ölçülerek tedavinin takip edilmesi tavsiye edilir.

Doğumsal metabolik hastalıkların tedavisi:

Gerekli olan dozaj, doğumsal metabolik hastalığın spesifikliğine ve tedavi sırasında gözlenen hastalığın şiddetine bağlıdır. Bununla birlikte, aşağıda yer alan bilgiler genel bir kılavuz olarak göz önünde bulundurulmalıdır.

Akut dekompanseasyonda, 3-4'e bölünmüş dozlar şeklinde 100 mg/kg/gün'e kadar olan dozlar önerilmektedir. Daha yüksek dozlar, advers olaylarda artış (primer olarak diyare meydana gelebilir) gözlenmesine rağmen kullanılmaktadır.

Hemodiyaliz hastalarında ikincil karnitin yetmezliği:

T-KARNİT tedavisine başlamadan önce, plazma karnitin seviyelerinin ölçülmesi şiddetle önerilmektedir. İkincil karnitin eksikliği, açıl karnitin ile serbest karnitin plazma oranı 0,4'ten büyükse ve/veya serbest karnitin konsantrasyonları 20 µmol/litre'den düşük olduğunda ileri sürülmektedir.

Her bir diyaliz seansının ardından (haftada 3 seans olduğunu varsayarsak), intravenöz bolus olarak vücut ağırlığının her bir kg'si başına 20 mg'lık doz uygulanmalıdır.

Hemodiyaliz – idame tedavi:

İntravenöz T-KARNİT'in ilk tedavi programında önemli derecede klinik yarar elde edilirse, oral olarak uygulanan günlük 1 g T-KARNİT dozu idame tedavi olarak kabul edilebilir. Diyaliz gününde, T-KARNİT dozu, seansın sonunda uygulanmalıdır.

#### **Uygulama şekli:**

Oral solüsyon sıvı içeceklerle sulandırıldıktan sonra kullanılmalıdır. Dozlar eşit şekilde bütün güne bölünmeli tercihen yemek esnasında veya yemekten sonra ve yavaş olarak alınmalıdır.

Kullanım ile ilgili uyarılar:

- T-KARNİT doktor tavsiyesi ile kullanılmalıdır.
- Mide-bağırsak ile ilgili yan etkiler ilacın tavsiye edilen şekilde alınması ile hafifleyebilir ve ortadan kalkabilir.
- Vücut kokusu genellikle yüksek doza bağlıdır ve doz azaltılması ile kaybolur.
- Hastanın ilaca tahammülü tedavinin ilk haftasında ve her doz arttırmadan sonra yakından izlenmelidir.

#### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

##### **Böbrek yetmezliği:**

Hemodiyaliz uygulanan hastalarda günde 1 g kullanılır. "4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" bölümüne bakınız.

##### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda kullanımına ilişkin özel bir durum bulunmamaktadır.

**Pediyatrik popülasyon:**

Çocuklarda ve bebeklerde günlük doz 50-100 mg/kg; günde en çok 3 g'dır.

**Geriyatrik popülasyon:**

Geriyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin özel bir durum bulunmamaktadır.

**4.3. Kontrendikasyonlar**

L-karnitine veya ilacın terkiibindeki maddelerden birine aşırı hassasiyet gösterenlerde kullanılmaz.

**4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

- L-karnitin, glukoz kullanımını arttırdığı 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.
- İleri derece böbrek yetmezliği bulunan hastalarda yüksek dozlarda kronik L-karnitin uygulanması, potansiyel olarak toksik metabolitlerin birikimine neden olabilir.
- T-KARNİT ile tedavi esnasında hastanın ilaca klinik cevabı, hayati belirtileri, kan kimyası, plazma ve idrar karnitin konsantrasyonları periyodik olarak kontrol edilmeli ve gerekirse dozaj ayarlanmalıdır.
- Diyaliz uygulanmakta olan veya ağır 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 -ya da 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**

İnsülin ile veya oral hipoglisemik tedavi alan diyabetik hastalarda T-KARNİT uygulaması hipoglisemiye yol açabilir. Bu nedenle, hastanın plazma glukoz değerleri düzenli olarak takip edilmelidir ve eğer gerekirse hipoglisemi tedavisi uygulanmalıdır.

Eş zamanlı olarak L-karnitin ve kumarin grubu ilaçlarla tedavi edilen hastalarda INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran)'de çok seyrek olarak artış olduğu bildirilmiştir ("4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri" 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.

#### **4.6. Gebelik ve laktasyon**

##### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi C'dir.

##### **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlara uygun bir doğum kontrolü (kontraseptif yöntem) uygulamaları tavsiye edilmelidir.

##### **Gebelik dönemi**

L-karnitin sıçan veya tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır. Tavşanlarda, en yüksek dozda (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.

Gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

##### **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**

T-KARNİT'in 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**

İstenmeyen etkiler, aşağıdaki sıklık derecelerine göre belirtilmiştir:

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 hikâyesi olanlarda, nöbet sıklık ve şiddetinde artma görülebilir)

#### **Gastrointestinal hastalıklar**

Seyrek: Bulantı, kusma, ishal, abdominal kramp gibi hafif ve geçici mide-barsak şikayetleri (ağızdan uzun süre T-KARNİT verilmesi esnasında)

#### **Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları**

Bilinmiyor: Hafif miyasteni semptomları (üremili hastalarda)

#### **Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar**

Çok seyrek: Balık kokusuna benzer vücut kokusu (yüksek doz verilenlerde) (Bkz. bölüm 4.4 ve 5.2)

#### **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. (Bkz. 4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri ve 4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri).

Vücut kokusu veya mide-bağırsak ile ilgili yan etkiler dozun azaltılmasıyla hafifler veya ortadan kalkar. İlaça tolerans tedavinin ilk haftasında ve her doz artırmadan sonra yakından izlenmelidir.

#### **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 T¼rkiye Farmakovijilans Merkezi (T¼FAM)'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**

T-KARNİT ile aşırı doza bağlı toksisite bildirilmemiştir. Aşırı doz ishale sebep olabilir. Bu durumda doz azaltılmalı ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır.

### **5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER**

#### **5.1. Farmakodinamik özellikler**

Farmakoterapötik grup: Diğer sindirim sistemi ve metabolizma ürünleri/Aminoasitler ve türevleri

ATC Kodu: A16AA01

Karnitin, hücrenin enerji üretimi ve iletiminde çok önemli rol oynayan doğal bir bileşenedir. Gerçekte, karnitin, hem mitokondri iç membranını geçmek hem beta-oksidasyona yol açmak için uzun zincirli yağ asitleri tarafından kullanılan tek taşıyıcıdır; bunun yanı sıra, L-karnitin, adenin-nukleotid-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.

Deneysel 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 kardiyotoksitedir(propranolol, adriyamisin). L-karnitin aşadıdaki patolojilerde terapötik etkinlik göstermiştir:

- a) Lipid birikimi, Reye sendromu tipi hepatik ensefalopati ve/veya ilerleyici dilate kardiyomiyopati 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

### Genel 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 sorumlu olduğu düşünülebilir. Bağırsak metabolizmasının ürünleri olan  $\gamma$ -butirotetain 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  $\gamma$ -butirotetain açığa çıkacak şekilde yıkıma uğratılır.  $\gamma$ -butirotetain 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-karnitin 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-karnitinin gebe kadınlarda ya da embriyo gelişimi üzerinde herhangi bir zehirli etkisine rastlanmamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Malik asit

Sodyum benzoat

Sakarın sodyum

Portakal aroması

Saf su

### **6.2. Geçimsizlikler**

L-karnitinin diğer ilaçlarla geçimsizliği bilinmemektedir.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Çözelti, 15 ml'lik amber renkli tip III cam flakonlara (nominal kapasitesi: 10 ml) doldurulur ve plastik beyaz kapak ile kapatılır.

Her bir karton kutu, bir adet kullanma talimatı ile 10 adet flakon içerir.

### **6.6. Beşeri Tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller “Tıbbi atıkların kontrolü yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.



**7. RUHSAT SAHİBİ**

Dr. Sertus İlaç San. ve Tic. Ltd. Şti.  
15 Temmuz Mah. Cami Yolu Cad. No.50  
Güneşli-Bağcılar/İstanbul  
Tel: +90 212 474 70 50  
Faks: +90 212 474 09 01

**8. RUHSAT NUMARASI**

2017/539

**9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsat tarihi: 27.07.2017

Ruhsat yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ**