

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. **ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΡΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ:**
TRIAN
 2. **ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά :**
α. Κάθε φιαλίδιο πόσιμου διαλύματος των 10 ml περιέχει: L-carnitine 1 g
β. Κάθε φύσιγγα των 5 ml περιέχει: L-carnitine 1 g
 3. **ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ:**
α. Πόσιμο διάλυμα σε συσκευασία μιας δόσης
β. Ενέσιμο διάλυμα
 4. **ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:**
 - 4.1 **Θεραπευτικές ενδείξεις:**
Από του στόματος χορήγηση
Πρωτοπαθής και δευτεροπαθής ανεπάρκεια L-καρνιτίνης.
Ενδοφλέβια χορήγηση
 - Οξεία μεταβολική απορύθμιση λόγω ανεπάρκειας L-καρνιτίνης.
 - Δευτεροπαθής ανεπάρκεια L-καρνιτίνης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια.
 - 4.2 **Δοσολογία και τρόπος χορήγησης:**
Τρόπος χορήγησης:
Η απαιτούμενη δοσολογία εξαρτάται από το συγκεκριμένο πρόβλημα του μεταβολισμού και την βαρύτητα της καταστάσεως του ασθενούς. Για τον καθορισμό της βέλτιστης δοσολογίας συνιστάται να παρακολουθείται το αποτέλεσμα της θεραπείας με μέτρηση των επιπέδων της ελεύθερης και ακυλικής L – καρνιτίνης στο πλάσμα και τα ούρα. Οι συγκεντρώσεις τις ελεύθερης L-καρνιτίνης στο πλάσμα πρέπει να είναι 35 έως 60 μmol/L. Ο λόγος των συγκεντρώσεων στο πλάσμα της ακυλικής προς την ελεύθερη L-καρνιτίνη πρέπει να είναι μικρότερος από 0,35.
Από του στόματος χορήγηση
Πρωτοπαθής και δευτεροπαθής ανεπάρκεια L-καρνιτίνης
Σε χρόνιες καταστάσεις συνιστώνται 100-200 mg/kg βάρους σώματος ημερησίως, χορηγούμενα σε 2-4 διαιρεμένες δόσεις, ενώ μπορεί να επαρκούν και μικρότερες δόσεις. Εάν τα συμπτώματα και τα βιοχημικά ευρήματα δεν βελτιώνονται, η δόση μπορεί να αυξηθεί για βραχύ διάστημα μέχρι 400 ml/Kg ημερησίως. Το πόσιμο διάλυμα πριν τη λήψη του αραιώνεται με νερό ή χυμό φρούτων.
Ενέσιμο διάλυμα
Χορηγείται με βραδεία (2-3 λεπτά) ενδοφλέβια ένεση ή με έγχυση.
 - Σε περιπτώσεις οξείας μεταβολικής απορύθμισης χορηγείται ενδοφλεβίως σε δόση 50-100 mg/Kg βάρους σώματος ημερησίως, διαιρεμένες σε 3-4 χορηγήσεις. Αν χρειασθεί μπορεί να χρησιμοποιηθούν και μεγαλύτερες δόσεις με υψηλότερο όμως κίνδυνο εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, κυρίως διάρροιας.
 - Δευτεροπαθής ανεπάρκεια L-καρνιτίνης σε αιμοκαθαιρόμενους ασθενείς με τελικού σταδίου νεφρική ανεπάρκεια
- Μια δόση των 10-20 mg/Kg βάρους σώματος ημερησίως χορηγείται **Ενδοφλεβίως**

στο τέλος της συνεδρίας αιμοκάθαρσης, η οποία εκτελείται με ρυθμό τριών ανά εβδομάδα. Η διάρκεια της ενδοφλέβιας χορήγησης πρέπει να είναι μέχρι 3 μήνες, ώστε να αποκατασταθούν τα επίπεδα της L-καρνιτίνης στους μύς. Η ανάγκη επαναλήψεως της θεραπείας εκτιμάται από την κατάσταση του ασθενούς και την επαναλαμβανόμενη μέτρηση των επιπέδων της L-καρνιτίνης του πλάσματος.

Αιμοκάθαρση-δόση συντήρησης

Σε περιπτώσεις που έχει επιτευχθεί ευεργετικό θεραπευτικό αποτέλεσμα με την ενδοφλέβια χορήγηση, αυτό μπορεί να διατηρηθεί με την καθημερινή χορήγηση 1 g διαλύματος L-καρνιτίνης από το στόμα. Την ημέρα της αιμοκάθαρσης η L-καρνιτίνη πρέπει να χορηγείται στο τέλος της διαδικασίας.

4.3 Αντενδείξεις:

Γνωστή υπερευαισθησία στην L-καρνιτίνη ή σε οποιοδήποτε συστατικό του προϊόντος.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση:

Η χορήγηση L-καρνιτίνης σε διαβητικούς σε θεραπεία με ινσουλίνη ή αντιδιαβητικά φάρμακα που χορηγούνται από το στόμα, μπορεί να προκαλέσει υπογλυκαιμία. Συνεπώς, το επίπεδο σακχάρου αυτών των ασθενών πρέπει να ελέγχεται συχνά ώστε να ρυθμίζεται κατάλληλα η αντιδιαβητική τους αγωγή.

Η ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να γίνεται αργά (σε 2-3 λεπτά). Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της L-καρνιτίνης από το στόμα σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια δεν έχει αξιολογηθεί (ABPI). Σε ασθενείς με νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου ή με σοβαρή καταστολή της νεφρικής λειτουργίας δεν συνιστάται η χορήγηση από το στόμα L-καρνιτίνης σε υψηλές δόσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα, γιατί είναι πιθανή η άθροιση στο αίμα των κυριότερων μεταβολιτών (τριμεθυλαμίνη, TMA και οξείδιο της τριμεθυλαμίνης, TMAO) λόγω της πλημμελούς απομάκρυνσής τους από τους νεφρούς. Η άθροιση αυτή προκαλεί αύξηση της τριμεθυλαμίνης στα ούρα. Στην περίπτωση αυτή τα ούρα, η αναπνοή και ο ιδρώτας αναδίδουν έντονη «οσμή ψαριού».

Η κατάσταση αυτή δεν δημιουργείται όταν η L-καρνιτίνη χορηγείται ενδοφλεβίως (βλέπε παράγραφο 5.2. «Φαρμακοκινητικές ιδιότητες»).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης:

Δεν υπάρχουν γνωστές.

4.6 Κύηση και γαλουχία:

Κύηση

Έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες αναπαραγωγής σε αρουραίους και κουνέλια. Δεν υπήρξε ένδειξη τερατογόνου δράσης σε κανένα από τα δύο είδη. Στα κουνέλια, αλλά όχι στους αρουραίους, υπήρξε, σε σύγκριση με τα πειραματόζωα-μάρτυρες, στατιστικά ασήμαντα μεγαλύτερος αριθμός αποβολών μετά την εμφύτευση, όταν χορηγήθηκε η μέγιστη δόση (600mg/Kg/24ωρο). Η σημασία των ευρημάτων αυτών για τον άνθρωπο δεν είναι γνωστή. Δεν υπάρχει εμπειρία από τη χρήση σε έγκυες με πρωτοπαθή συστηματική ανεπάρκεια L-καρνιτίνης.

Λαμβάνοντας υπόψη τις σοβαρές συνέπειες για την έγκυο με πρωτοπαθή συστηματική ανεπάρκεια L-καρνιτίνης που συνεπάγεται η διακοπή της θεραπείας, ο κίνδυνος για τη μητέρα από τη διακοπή της θεραπείας φαίνεται να είναι υψηλότερος από το θεωρητικό κίνδυνο στον οποίο εκτίθεται το έμβρυο, αν συνεχισθεί η θεραπεία.

Γαλουχία

Η L-καρνιτίνη είναι μια φυσική ουσία του ανθρώπινου γάλακτος. Δεν έχει μελετηθεί η χρήση συμπληρωματικά L-καρνιτίνης στη διάρκεια της γαλουχίας. Για το λόγο αυτό θα πρέπει να δίδεται προσοχή στη χορήγηση του φαρμάκου σε θηλάζουσες μητέρες και συνιστάται διακοπή του θηλασμού ή της χορήγησης του φαρμάκου, εκτός εάν αυτό κριθεί απόλυτα αναγκαίο για τη μητέρα.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων:

Το TRIAN δεν επιδρά στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες:

Έχουν αναφερθεί ήπιες ενοχλήσεις από το γαστρεντερικό, όπως ναυτία, έμετος, κοιλιακοί πόνοι και διάρροια μετά από λήψη μεγάλων δόσεων για μεγάλο χρονικό διάστημα από το στόμα. Με τη μείωση της δόσης μειώνεται ή εξαλείφεται η σωματική οσμή που σχετίζεται με το φάρμακο ή υποχωρούν τα γαστρεντερικά ενοχλήματα.

Ελαφρές διαταραχές τύπου μυασθένειας έχουν αναφερθεί σε ουραιμικούς ασθενείς. Η ανοχή στο φάρμακο πρέπει να ελέγχεται κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας χορήγησης του και μετά από κάθε αύξηση της δόσης.

Έχουν περιγραφεί περιστατικά σπασμών σε ασθενείς με ή χωρίς ιστορικό σπασμωδικών επεισοδίων που ελάμβαναν L-καρνιτίνη από το στόμα ή ενδοφλεβίως.

4.9 Υπερδοσολογία:

Δεν παρουσιάστηκαν τοξικές επιδράσεις από υπερδοσολογία με L-καρνιτίνη. Μεγάλες δόσεις L-καρνιτίνης μπορεί να προκαλέσουν διάρροια. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας εφαρμόζεται υποστηρικτική αγωγή.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ:

Κωδικός ATC : A16AA01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες:

Η L-καρνιτίνη είναι ένα φυσικό συστατικό του κυττάρου και παίζει σημαντικό ρόλο στην παραγωγή και μεταφορά της ενέργειας. Η καρνιτίνη είναι ο μόνος φορέας που χρησιμοποιούν τα λιπαρά οξέα μακράς αλυσίδας για να διαπεράσουν την εσωτερική μεμβράνη των μιτοχονδρίων και να υποστούν β-οξειδωση.

Η L-καρνιτίνη ελέγχει τη μεταφορά της ενέργειας που παράγεται στα μιτοχόνδρια στο κυτόπλασμα, μέσω του ενζύμου αδενινο-νουκλεοτιδο-τρανσλοκάση.

Η L-καρνιτίνη επηρεάζει επίσης έμμεσα το μεταβολισμό των υδατανθράκων και των πρωτεϊνών. Η οξείδωση των λιπαρών οξέων μειώνει την περιφερική χρησιμοποίηση της γλυκόζης, ενώ υποβοηθείται η αποβολή με τα ούρα του τελικού προϊόντος αποικοδόμησης των λιπιδίων (ακετύλια).

Η υψηλότερη συγκέντρωση εμφανίζεται στους σκελετικούς μύες και στο μυοκάρδιο. Το μυοκάρδιο, παρόλο που μπορεί να χρησιμοποιήσει και άλλα υποστρώματα για παραγωγή ενέργειας, φυσιολογικά χρησιμοποιεί τα λιπαρά οξέα.

Η θεραπευτική χρήση της L-καρνιτίνης αποδείχτηκε ότι είναι αποφασιστικής σημασίας σε κληρονομικές μυοπάθειες που οφείλονται σε έλλειψη L-καρνιτίνης. Η

L-καρνιτίνη παίζει σημαντικό ρόλο στο μεταβολισμό της καρδιάς, αφού η οξείδωση των λιπαρών οξέων εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από την παρουσία επαρκούς ποσότητας L-καρνιτίνης.

5. 2 **Φαρμακοκινητικές ιδιότητες:**

Όταν χορηγείται ενδοφλεβίως, η L-καρνιτίνη αποβάλλεται κυρίως από τους νεφρούς.

Μεταβολισμός

Μεταβολίζεται σε αμελητέο βαθμό, εκτός από ένα αναστρέψιμο βιομετασχηματισμό στους εστέρες της.

Αντίθετα, όταν χορηγείται από το στόμα, η L-καρνιτίνη αποδομείται, με τη δράση της εντερικής χλωρίδας, σε τριμεθυλαμίνη (TMA) και γ-βουτυροβεταΐνη.

Επειδή περίπου 10-20% της χορηγούμενης δόσης εισέρχεται στη γενική κυκλοφορία σε μη μεταβολισμένη μορφή, πιστεύεται ότι ο μεταβολισμός στο έντερο ευθύνεται για την αποβολή περίπου του 80-90% της δόσης L-καρνιτίνης που χορηγείται από το στόμα.

Απορρόφηση

Και τα δύο προϊόντα μεταβολισμού στο έντερο, η γ-βουτυροβεταΐνη και η TMA απορροφούνται. Η γ-βουτυροβεταΐνη ανευρίσκεται αμετάβλητη στα ούρα, ενώ η TMA μεταβολίζεται στο ήπαρ σε TMAO (οξείδιο τριμεθυλαμίνης) και ανευρίσκεται στα ούρα με μικρή ποσότητα αμετάβλητη TMA.

Σε περίπτωση νεφρικής ανεπάρκειας τελικού σταδίου ή αιμοκάθαρσης, η χρόνια από το στόμα χορήγηση L-καρνιτίνης μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την αύξηση της ποσότητας της TMA και της TMAO στο αίμα και συνεπώς την αύξηση της ποσότητας της τριμεθυλαμίνης στα ούρα. Στην περίπτωση αυτή, τα ούρα, η αναπνοή και ο ιδρώτας αναδίδουν έντονη «οσμή ψαριού».

Η L-καρνιτίνη απορροφάται στο έντερο φθάνοντας στη μέγιστη συγκέντρωση στο αίμα σε 4 ώρες μετά την κατάποση (ABPI). Επαρκή επίπεδα L-καρνιτίνης διατηρούνται στο πλάσμα για 9 ώρες περίπου. Ανευρίσκεται τόσο στους μύες, όσο και στο παρέγχυμα των οργάνων.

5. 3 **Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια:**

Είναι ένα φυσικό προϊόν σε ανθρώπους, φυτά και ζώα. Τα προϊόντα καρνιτίνης χρησιμοποιούνται για να φέρουν τα επίπεδα της καρνιτίνης στο σώμα σε φυσιολογικά επίπεδα. Προκλινικές μελέτες έδειξαν ότι δεν προκαλείται τοξικότητα σε φυσιολογικά επίπεδα (ABPI).

Οξεία τοξικότητα

Μελέτες οξείας τοξικότητας για την LD₅₀ αρουραίων και ποντικών, για 7 συνεχείς ημέρες, έδειξαν ότι μπορούν να χρησιμοποιηθούν δόσεις υψηλότερες από 8000 mg/kg από το στόμα και από 4000 mg/kg ενδοφλέβια.

Χρόνια τοξικότητα

Σε μελέτες σε αρουραίους και σκύλους, στους οποίους χορηγήθηκε L-καρνιτίνη από το στόμα και ενδοφλέβια για 365 συνεχείς ημέρες, δεν αναφέρθηκε θάνατος ούτε σημαντικές αλλαγές στην ιστολογική υφή των κυριότερων οργάνων. Μελέτες τερατογένεσης έδειξαν ότι η L-καρνιτίνη δεν επιδρά στην κύηση και στην ανάπτυξη του εμβρύου.

6. **ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ:**

6. 1 **Κατάλογος των εκδόχων:**

Πόσιμο διάλυμα: Sorbitol 70% Solution, Methylparaben E218, Saccharin sodium, Sodium citrate anhydrous, Aroma orange, Hydrochloric acid ή/και Sodium Hydroxide, Water purified

Ενέσιμο διάλυμα: Hydrochloric acid, Water for Injection

6.2 Ασυμβατότητες:

Καμία γνωστή.

6.3 Διάρκεια ζωής:

Πόσιμο διάλυμα: 4 χρόνια

Ενέσιμο διάλυμα: 3 χρόνια

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος :

Πόσιμο διάλυμα: Μη φυλάσσετε σε θερμοκρασία μεγαλύτερη των 25°C.

Ενέσιμο διάλυμα: Φυλάσσετε σε θερμοκρασία μικρότερη των 25°C. Φυλάσσετε στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη:

Πόσιμο διάλυμα: Το προϊόν συσκευάζεται σε πλαστικές φύσιγγες πολυπροπυλενίου.

Ενέσιμο διάλυμα: Το προϊόν συσκευάζεται σε γυάλινες αμπούλες.

6.6 Οδηγίες χρήσης/χειρισμού:

Προσοχή: Η ενδοφλέβια χορήγηση πρέπει να γίνεται αργά (2-3 λεπτά). Το πόσιμο διάλυμα TRIAN πρέπει να αραιώνεται πριν από τη λήψη του.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

DEMO ABEE, 21^ο χλμ. Αθηνών-Λαμίας

145 68 Κρυονέρι, Τηλ. 210 8161802, Fax : 210 8161587

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

α) Ενέσιμο: 46148/06-07-2010

β) Πόσιμο: 46150/06-07-2010

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ:

α) Ενέσιμο: 16-2-2001

β) Πόσιμο: 02-12-2003

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΕΛΕΥΤΑΙΑΣ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ:

15-04-2011