TITLE - LEVOCARNITINE (L-CARNITINE) / CARNITOR MEDICATION PATIENT INFORMATION IN BULGARIAN

Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com

911GlobalMeds.com
Express Medicine Shipments, Globally!

FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

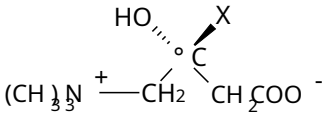
Source : USFDA

КАРНИТОР®(левокарнитин) Инжекция 1 g на флакон от 5 ml
САМО ЗА ИНТРАВЕНОЗНА УПОТРЕБА.

ОПИСАНИЕ

КАРНИТОР®(левокарнитин) е молекула носител при транспортирането на дълговерижни мастни киселини през вътрешната митохондриална мембрана.

Химичното име на левокарнитин е 3-карбокси-2(*P*)-хидрокси-N,N,N-триметил-1-пропанаминий, вътрешна сол. Левокарнитинът е бял кристален, хигроскопичен прах. Той е лесно разтворим във вода, горещ алкохол и неразтворим в ацетон. Специфичната ротация на левокарнитина е между -29° и -32°. Химичната му структура е:



Емпирична формула: ° $C_7X_{15}HE_3$
Молекулно тегло: 161,20

КАРНИТОР®(левокарнитин) Инжекцията е стерилен воден разтвор, съдържащ 1 g левокарнитин на флакон от 5 ml. pH се регулира до 6,0 - 6,5 със солна киселина или натриев хидроксид.

КЛИНИЧНА ФАРМАКОЛОГИЯ

КАРНИТОР®(левокарнитин) е естествено срещащо се вещество, необходимо в енергийния метаболизъм на бозайниците. Доказано е, че улеснява навлизането на дълговерижни мастни киселини в клетъчните митохондрии, като по този начин доставя субстрат за окисляване и последващо производство на енергия. Мастните киселини се използват като енергиен субстрат във всички тъкани с изключение на мозъка. В скелетния и сърдечния мускул мастните киселини са основният субстрат за производство на енергия.

Първичният системен дефицит на карнитин се характеризира с ниски концентрации на левокарнитин в плазмата, червените кръвни клетки и/или тъканите. Не беше възможно да се определи кои симптоми се дължат на дефицит на карнитин и кои се дължат на основна органична ацидемия, тъй като симптомите и на двете аномалии може да се очаква да се подобрят с CARNITOR®. В литературата се съобщава, че карнитинът може да насърчи екскрецията на излишни органични или мастни киселини при пациенти с дефекти в метаболизма на мастните киселини и/или специфични органични ацидопатии, които биоакумулират ацилКоА естери.[1-6]

Вторичният дефицит на карнитин може да бъде следствие от вродени нарушения на метаболизма или ятрогенни фактори като хемодиализа. КАРНИТОР®може да облекчи метаболитните аномалии при пациенти с вродени грешки, които водят до натрупване на токсични органични киселини. Състояния, при които е демонстриран този ефект, са: глутарова ацидурия II, метилмалонова ацидурия, пропионова ацидемия и дефицит на средноверижна мастна ацилКоА дехидрогеназа.[7,8]
При тези пациенти възниква автоинтоксикация поради натрупването на ацилКоА съединения, които нарушават междинния метаболизъм. Последващата хидролиза на ацилКоА съединението до неговата свободна киселина води до ацидоза, която може да бъде животозастрашаваща. Левокарнитин изчиства съединението ацилКоА чрез образуване на ацилкарнитин, който бързо се екскретира. Дефицитът на карнитин се дефинира биохимично като необичайно ниски плазмени концентрации на свободен карнитин, по-малко от 20 µmol/L за една седмица след термина и може да бъде свързан с ниска тъкан и/или урина

концентрации. Освен това, това състояние може да бъде свързано със съотношение на плазмена концентрация на ацилкарнитин/левокарнитин по-голямо от 0,4 или необичайно повишени концентрации на ацилкарнитин в урината. При недоносени бебета и новородени вторичният дефицит се определя като плазмени концентрации на левокарнитин под нормалните концентрации, свързани с възрастта.

Пациентите с краен стадий на бъбречно заболяване (ESRD) на поддържаща хемодиализа може да имат ниски плазмени концентрации на карнитин и повишено съотношение ацилкарнитин/карнитин поради намален прием на месо и млечни продукти, намален бъбречен синтез и диалитични загуби. Някои клинични състояния, често срещани при пациенти на хемодиализа, като неразположение, мускулна слабост, кардиомиопатия и сърдечни аритмии, могат да бъдат свързани с анормален метаболизъм на карнитин.

Фармакокинетични и клинични проучвания с CARNITOR®показват, че прилагането на левокарнитин при пациенти с ESRD на хемодиализа води до повишени плазмени концентрации на левокарнитин.

ФАРМАКОКИНЕТИКА

В проучване за относителна бионаличност при 15 здрави възрастни мъже доброволци, CARNITOR® Установено е, че таблетките са биоеквивалентни на CARNITOR®Орален разтвор. След 4 дни прием с 6 таблетки КАРНИТОР®330 mg два пъти дневно или 2 g CARNITOR®перорален разтвор два пъти дневно, максималната плазмена концентрация ($C_{макс}$) е около 80 µmol/L и времето до максимална плазмена концентрация ($T_{макс}$) се случи на 3,3 часа.

Профилите на плазмената концентрация на левокарнитин след бавна 3-минутна интравенозна болус доза от 20 mg/kg CARNITOR®са описани от модел с две отделения. След еднократно интравенозно приложение приблизително 76% от дозата левокарнитин се екскретира в урината през интервала от 0-24 часа. При използване на некоригирани плазмени концентрации за ендогенен левокарнитин, средният полуживот на разпределение е 0,585 часа, а средният привиден терминален елиминационен полуживот е 17,4 часа.

Абсолютната бионаличност на левокарнитин от двете перорални формулировки на CARNITOR®, изчислено след корекция за циркулиращи ендогенни плазмени концентрации на левокарнитин, е 15,1 ± 5,3% за CARNITOR®Таблетки и 15,9 ± 4,9% за КАРНИТОР®Орален разтвор.

Общият телесен клирънс на левокарнитин (доза/AUC, включително ендогенни изходни концентрации) е средно 4,00 L/h.

Левокарнитинът не се свързва с плазмените протеини или албумина, когато е тестван в каквато и да е концентрация или с който и да е вид, включително човек.[9]

В 9-седмично проучване 12 пациенти с ESRD, подложени на хемодиализа в продължение на поне 6 месеца, са получили CARNITOR®20 mg/kg три пъти седмично след диализа. Преди започване на CARNITOR® терапия, средните плазмени концентрации на левокарнитин са приблизително 20 µmol/L преди диализа и 6 µmol/L след диализа. Таблицата обобщава фармакокинетичните данни (средно ± SD µmol/L) след първата доза CARNITOR®и след 8 седмици КАРНИТОР®терапия.

N=12	Изходно ниво	Единична доза	8 седмици
° $C_{макс}$	-	1139 ± 240	1190 ± 270
Корито (преддиализа, преди доза)	21,3 ± 7,7	68,4 ± 26,1	190 ± 55

Референтен номер: 4249914

След една седмица CARNITOR®терапия (3 дози), всички пациенти са имали най-ниски концентрации между 54 и 180 µmol/L (нормални 40-50 µmol/L) и концентрациите остават относително стабилни или се повишават в хода на проучването.

В подобно проучване при пациенти с ESRD, също получаващи 20 mg/kg CARNITOR®3 пъти седмично след хемодиализа, средните концентрации на левокарнитин за 12 и 24 седмици преди диализата (най-ниските) са съответно 189 (N=25) и 243 (N=23) µmol/L.

В проучване за определяне на дозата при пациенти с ESRD, подложени на хемодиализа, пациентите са получавали 10, 20 или 40 mg/kg CARNITOR®3 пъти седмично след диализа (N~30 за всяка доза). Средните ± SD най-ниските концентрации на левокарнитин (µmol/L) по доза след 12 и 24 седмици терапия са обобщени в таблицата.

	12 седмици	24 седмици
10 mg/kg	116 ± 69	148 ± 50
20 mg/kg	210 ± 58	240 ± 60
40 mg/kg	371 ± 111	456 ± 162

Докато ефикасността на CARNITOR®за повишаване на концентрациите на карнитин при пациенти с ESRD, подложени на диализа, ефектите на допълнителния карнитин върху признаците и симптомите на дефицит на карнитин и върху клиничните резултати при тази популация не са определени.

МЕТАБОЛИЗЪМ И ЕККРЕЦИЯ

Във фармакокинетично проучване, при което петима нормални възрастни мъже доброволци са получили перорална доза от [3H-метил]-L-карнитин след 15 дни диета с високо съдържание на карнитин и допълнителна добавка с карнитин, 58 до 65% от приложената радиоактивна доза се открива в урината и изпражненията за 5 до 11 дни. Максимална концентрация на [3H-метил]-L-карнитин в серума се появява от 2,0 до 4,5 часа след прилагане на лекарството. Основните открити метаболити са триметиламин N-оксид, главно в урината (8% до 49% от приложената доза) и [3H]-γ-бутиробетаин, главно в изпражненията (0,44% до 45% от приложената доза). Екскрецията на левокарнитин с урината е около 4 до 8% от дозата. Фекалната екскреция на общия карнитин е по-малко от 1% от приложената доза.[10]

След достигане на стационарно състояние след 4 дни перорално приложение на CARNITOR®Таблетки (1980 mg q12h) или перорален разтвор (2000 mg q12h) на 15 здрави доброволци от мъжки пол, средната екскреция на левокарнитин с урината по време на единичен интервал на дозиране (12h) е около 9% от перорално приложената доза (некоригирана за ендогенна екскреция с урина) .

ПОКАЗАНИЯ И УПОТРЕБА

За остро и хронично лечение на пациенти с вродена метаболитна грешка, която води до вторичен дефицит на карнитин.

За профилактика и лечение на дефицит на карнитин при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, които са подложени на диализа.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Никой не е известен.

ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ

Реакции на свръхчувствителност

Сериозни реакции на свръхчувствителност, включително анафилаксия, оток на ларинкса и бронхоспазъм, са докладвани след приложение на CARNITOR, предимно при пациенти с краен стадий на бъбречно заболяване, които са подложени на диализа. Някои реакции се появяват в рамките на минути след интравенозно приложение на CARNITOR.

Ако възникне тежка реакция на свръхчувствителност, прекратете лечението с CARNITOR и започнете подходящо медицинско лечение. Помислете за рисковете и ползите от повторното прилагане на CARNITOR на отделни пациенти след тежка реакция. Ако се вземе решение за повторно приложение на продукта, наблюдавайте пациентите за повторна поява на признаци и симптоми на тежка реакция на свръхчувствителност.

ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ

Общ

Безопасността и ефикасността на пероралния левокарнитин не са оценявани при пациенти с бъбречна недостатъчност. Хроничното приложение на високи дози перорален левокарнитин при пациенти със сериозно увредена бъбречна функция или при пациенти с ESRD на диализа може да доведе до натрупване на потенциално токсични метаболити, триметиламин (TMA) и триметиламин-N-оксид (TMAO), тъй като тези метаболити са нормално екскретира в урината.

Лекарствени взаимодействия

Наблюдавани са съобщения за повишаване на INR при употребата на варфарин. Препоръчва се нивата на INR да се проследяват при пациенти на терапия с варфарин след започване на лечение с левокарнитин или след коригиране на дозата.

Канцерогенеза, мутагенеза, увреждане на плодовитостта

Извършени тестове за мутагенност в*Salmonella typhimurium*,*Saccharomyces cerevisiae*, и *Schizosaccharomyces pombe*показват, че левокарнитинът не е мутагенен. Не са провеждани дългосрочни проучвания върху животни за оценка на канцерогенния потенциал на левокарнитин.

Бременност

Репродуктивни проучвания са проведени при плъхове и зайци в дози до 3,8 пъти по-високи от дозата при хора на базата на повърхностна площ и не са разкрили доказателства за нарушена плодовитост или увреждане на плода поради CARNITOR®. Няма обаче адекватни и добре контролирани проучвания при бременни жени.

Тъй като проучванията за репродукция при животни не винаги са предсказващи човешкия отговор, това лекарство трябва да се използва по време на бременност само ако е абсолютно необходимо.

Кърмещи майки

Добавянето на левокарнитин при кърмещи майки не е специално проучено.

Проучвания при млечни крави показват, че концентрацията на левокарнитин в млякото се повишава след екзогенно приложение на левокарнитин. При кърмещи майки, получаващи левокарнитин, всички рискове за детето от прекомерен прием на карнитин трябва да бъдат претеглени спрямо ползите от добавянето на левокарнитин за майката. Може да се обмисли прекратяване на кърменето или лечението с левокарнитин.

Референтен номер: 4249914

Педиатрична употреба

Вижте Дозировка и приложение.

НЕЖЕЛАНИ РЕАКЦИИ

Опит от клинични изпитвания

Наблюдавани са преходно гадене и повръщане. По-рядко срещаните нежелани реакции са тялото миризма, гадене и гастрит. Честотата на тези реакции е трудна за оценка поради объркващите ефекти на основната патология.

Таблицата по-долу изброява нежеланите събития, съобщени в две двойно-слепи, плацебо-контролирани проучвания при пациенти на хронична хемодиализа. Събития, възникнали при ≥5% се съобщават без оглед на причинно-следствената връзка.

Нежелани събития с честота ≥5% **независимо от причинно-следствената връзка по телесна система**

	Плацебо (n=63)	***Левокарнитин 10 mg (n=34)***	***Левокарнитин 20 mg (n=62)***	***Левокарнитин 40 mg (n=34)***	***левокарнитин 10, 20 и 40 мг (n=130)***
Тяло като цяло					
Болка в корема	17	21	5	6	9
Случайно нараняване	10	12	8	12	10
Алергична реакция	5	6			2
астения	8	9	8	12	9
Болка в гърба	10	9	8	6	8
Болка в гърдите	14	6	15	12	12
Треска	5	6	5	12	7
Грипен синдром	40	15	27	29	25
главоболие	16	12	37	3	22
Инфекция	17	15	10	24	15
Реакция на мястото на инжектиране	59	38	27	38	33
Болка	49	21	32	35	30
Сърдечно-съдови					
аритмия	5	3		3	2
Предсърдно мъждене			2	6	2
Сърдечно-съдови разстройство	6	3	5	6	5
Електрокардиограма ненормално		3		6	2
Кръвоизлив	6	9	2	3	4
Хипертония	14	18	21	21	20
Хипотония	19	15	19	3	14
Сърцебиене		3	8		5
тахикардия	5	6	5	9	6
Съдово нарушение	2		2	6	2
Храносмилателни					
анорексия	3	3	5	6	5
запек	6	3	3	3	3
диария	19	9	10	35	16
диспепсия	10	9	6		5
Стомашно-чревни разстройство	2	3		6	2
Мелена	3	6			2
гадене	10	9	5	12	8

Референтен номер: 4249914

Атония на стомаха	5				
Повръщане	16	9	16	21	15
Ендокринна система					
Разстройство на паращитовидната жлеза	2	6	2	6	4
Хемични/лимфни					
анемия	3	3	5	12	6
Метаболитни/Хранителни					
Хиперкалциемия	3	15	8	6	9
Хиперкалиемия	6	6	6	6	6
Хиперволемия	17	3	3	12	5
Периферен оток	3	6	5	3	5
Намаляване на теглото	3	3	8	3	5
Увеличаване на теглото	2	3		6	2
Мускулно-скелетна					
Крампи на краката	13		8		4
миалгия	6				
Нервен					
тревожност	5		2		1
депресия	3	6	5	6	5
Световъртеж	11	18	10	15	13
Зависимост от наркотици	2	6			2
Хипертония	5	3			1
Безсъние	6	3	6		4
Парестезия	3	3	3	12	5
Световъртеж		6			2
Дихателни					
Бронхит			5	3	3
Увеличаване на кашлицата	16		10	18	9
диспнея	19	3	11	3	7
Фарингит	33	24	27	15	23
Нарушение на дишането	5				
ринит	10	6	11	6	9
Синузит	5		2	3	2
Кожа и придатъци					
Сърбеж	13		8	3	5
Обрив	3		5	3	3
Специални сетива					
амблиопия	2		6		3
Нарушение на очите	3	6	3		3
Извращение на вкуса			2	9	3
Урогенитални					
Инфекция на пикочните пътища	6	3	3		2
Бъбречна недостатъчност	5	6	6	6	6

Постмаркетингов опит

Докладвани са следните нежелани реакции:

Неврологични реакции: Съобщава се, че припадъци се появяват при пациенти, със или без предшестваща гърчова активност, получаващи или перорален, или интравенозен левокарнитин. При пациенти със съществуваща гърчова активност се съобщава за увеличаване на честотата и/или тежестта на пристъпите.

Реакции на свръхчувствителност: Анафилаксия, оток на ларинкса и бронхоспазъм (вж**ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ**)

Референтен номер: 4249914

ПРЕДОЗИРАНЕ

Няма съобщения за токсичност от предозиране на левокарнитин. Левокарнитинът лесно се отстранява от плазмата чрез диализа. Интравенозният LD_{50}левокарнитин при плъхове е 5,4 g/kg и оралната LD_{50}левокарнитин при мишки е 19,2 g/kg. Големи дози левокарнитин могат да причинят диария.

ДОЗИРОВКА И ПРИЛОЖЕНИЕ КАРНИТОР®

Инжекцията се прилага интравенозно.

Метаболитни нарушения

Препоръчителната доза е 50 mg/kg, приложена като бавна 2-3 минути болус инжекция или чрез инфузия. Често при пациенти с тежка метаболитна криза се прилага натоварваща доза, последвана от еквивалентна доза през следващите 24 часа. Трябва да се прилага q3h или q4h и никога по-малко от q6h чрез инфузия или чрез интравенозна инжекция. Препоръчва се всички следващи дневни дози да са в диапазона от 50 mg/kg или според терапията. Най-високата приложена доза е 300 mg/kg.

Препоръчва се плазмената концентрация на карнитин да се получи преди започване на тази парентерална терапия. Препоръчва се също седмично и месечно наблюдение. Това наблюдение трябва да включва кръвна химия, жизнени показатели, плазмени концентрации на карнитин (плазмената концентрация на свободен карнитин трябва да бъде между 35 и 60 µmol/L) и общо клинично състояние.

Пациенти с ESRD на хемодиализа

Препоръчителната начална доза е 10-20 mg/kg сухо телесно тегло като бавна 2-3 минути болус инжекция във венозната обратна линия след всяка диализна сесия. Започването на терапията може да бъде подтикнато от най-ниските (преддиализни) плазмени концентрации на левокарнитин, които са под нормалните (40-50 µmol/L). Коригирането на дозата трябва да се ръководи от най-ниските (преддиализни) концентрации на левокарнитин, а коригиране на дозата надолу (напр. до 5 mg/kg след диализа) може да се направи още на третата или четвъртата седмица от лечението.

Парентералните лекарствени продукти трябва да се проверяват визуално за частици и промяна в цвета преди приложение, когато разтворът и контейнерът позволяват.

СЪВМЕСТИМОСТ И СТАБИЛНОСТ

КАРНИТОР®Инжектирането е съвместимо и стабилно, когато се смесва с парентерални разтвори на натриев хлорид 0,9% или лактат на Рингер в концентрации от 250 mg/500 mL (0,5 mg/mL) до 4200 mg/500 mL (8,0 mg/mL) и се съхранява при стайна температура (25°C) до 24 часа в PVC найлонови торбички.

КАК СЕ ДОСТАВЯ

КАРНИТОР®(левокарнитин) Инжекцията се предлага във флакони с еднократна доза от 1 g на 5 ml, опаковани по 5 флакона в картонена кутия (NDC 54482-147-01). КАРНИТОР®(левокарнитин) Инжекционен флакон от 5 mL се разпространява от Leadiant Biosciences, Inc.

Съхранявайте флаконите при контролирана стайна температура (25°C). Вижте USP. Изхвърлете неизползваната част от отворения флакон, тъй като формулировката не съдържа консервант.

Патент на САЩ No. 6,335,369; 6,429,230; 6,696,493

Само Rx.

Референтен номер: 4249914

ПРЕПРАТКИ

1. Bohmer, T., Rydning, A. and Solberg, HE 1974. Нивата на карнитин в човешки серум при здраве и болест. *Clin. Chim. Acta* 57:55-61.
2. Брукс, Х., Голдбърг, Л., Холанд, Р. *et al.* 1977. Карнитин-индуцирани ефекти върху сърдечната и периферната хемодинамика. *J. Clin. Pharmacol.* 17:561-568.
3. Christiansen, R., Bremer, J. 1976. Активен транспорт на бутиробетаин и карнитин в изолирани чернодробни клетки. *Biochim. Биофиз. Acta* 448:562-577.
4. Lindstedt, S. and Lindstedt, G. 1961. Разпределение и екскреция на карнитин в плъхове. *Acta Chem. Scand.* 15:701-702.
5. Rebouche, CJ и Engel, AG 1983. Карнитин метаболизъм и синдроми на дефицит. *Майо Клин. Proc.* 58:533-540.
6. Rebouche, CJ и Paulson, DJ 1986. Карнитин метаболизъм и функция при хора. *Ан Rev. Nutr.* 6:41-66.
7. Scriver, CR, Beaudet, AL, Sly, WS и Valle, D. 1989. *Метаболитната основа на наследствените заболявания.* Ню Йорк: McGraw-Hill.
8. Schaub, J., Van Hoof, F. and Vis, HL 1991. *Вродени грешки на метаболизма.* Ню Йорк: Raven Press.
9. Marzo, A., Arrigoni Martelli, E., Mancinelli, A., Cardace, G., Corbelletta, C., Bassani, E. and Solbiati, M. 1991. Свързване с протеини на компоненти от семейството на L-карнитин. *Евро. J. Drug Met. Фармакокин.*, Специално издание III: 364-368.
10. Rebouche, CJ 1991. Количествена оценка на абсорбцията и разграждането на карнитин добавка от възрастни хора. *Метаболизъм* 40:1305-1310.

Leadiant Biosciences

ПРЕДИШНОТО ИЗДАНИЕ Е ОСТАРЯЛО
Дата на издаване: 04/18 VPI-15

Референтен номер: 4249914