Disclaimer : Document presented by www.911GlobalMeds.com

911GlobalMeds.com
Express Medicine Shipments, Globally!

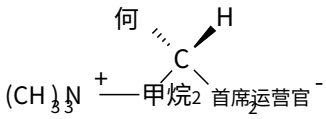
FOR PUBLIC INTEREST & INFORMATION ONLY.
NO BRAND OR GENERIC MEDICINE IS BEING PROMOTED
FOR SALES FROM THE CONTENT OF THIS DOCUMENT.

Source : USFDA

卡尼托®（左卡尼汀）注射液 1 g 每 5 mL 小瓶 仅供静脉使用。

描述
卡尼托®（左卡尼汀）是长链脂肪酸跨线粒体内膜转运的载体分子。

左卡尼汀的化学名称是3-羧基-2（*R*)-羟基-N,N,N-三甲基-1-丙胺，内盐。左卡尼汀是一种白色结晶性吸湿性粉末。易溶于水、热酒精，不溶于丙酮。左卡尼汀的比旋度在-29°和-32°之间。其化学结构为：



经验公式：　　$C_7H_{15}不_3$
分子量：　　161.20

卡尼托®（左卡尼汀）注射液是一种无菌水溶液，每 5 mL 小瓶中含有 1 g 左卡尼汀。用盐酸或氢氧化钠将 pH 值调节到 6.0 - 6.5。

临床药理学
卡尼托®（左卡尼汀）是哺乳动物能量代谢所需的天然物质。它已被证明可以促进长链脂肪酸进入细胞线粒体，从而为氧化和随后的能量产生提供底物。脂肪酸被用作除大脑以外的所有组织中的能量底物。在骨骼肌和心肌中，脂肪酸是产生能量的主要底物。

原发性全身性肉碱缺乏症的特征是血浆、红细胞和/或组织中左卡尼汀浓度低。无法确定哪些症状是由于肉碱缺乏引起的，哪些是由于潜在的有机酸血症，因为使用 CARNITOR 可能会改善这两种异常的症状®. 文献报道，肉碱可以促进脂肪酸代谢缺陷和/或生物积累酰基辅酶A酯的特定有机酸病患者体内过量有机或脂肪酸的排泄。[1-6]

继发性肉碱缺乏可能是先天性代谢错误或血液透析等医源性因素的结果。卡尼托®可减轻先天性缺陷患者导致有毒有机酸积累的代谢异常。已证明此作用的病症有：戊二酸尿症 II、甲基丙二酸尿症、丙酸血症和中链脂肪酰基辅酶 A 脱氢酶缺乏症。[7,8]

由于破坏中间代谢的酰基辅酶A化合物的积累，这些患者会发生自身中毒。随后酰基辅酶A化合物水解成其游离酸导致酸中毒，这可能危及生命。左卡尼汀通过形成快速排出的酰基肉碱来清除酰基辅酶A化合物。肉碱缺乏症在生化上被定义为游离肉碱的血浆浓度异常低，在足月后一周低于 20 µmol/L，可能与组织和/或尿液减少有关

浓度。此外，这种情况可能与大于 0.4 的酰基肉碱/左卡尼汀的血浆浓度比或尿液中的酰基肉碱浓度异常升高有关。在早产儿和新生儿中，继发性缺乏定义为血浆左卡尼汀浓度低于与年龄相关的正常浓度。

维持性血液透析的终末期肾病 (ESRD) 患者的血浆肉毒碱浓度可能较低，并且由于肉类和奶制品摄入量减少、肾脏合成和透析损失减少，酰基肉碱/肉毒碱的比例增加。血液透析患者常见的某些临床状况，如不适、肌肉无力、心肌病和心律失常，可能与肉碱代谢异常有关。

CARNITOR的药代动力学和临床研究®已经表明，对血液透析的 ESRD 患者施用左卡尼汀会导致血浆左卡尼汀浓度增加。

药代动力学
在对 15 名健康成年男性志愿者进行的相对生物利用度研究中，CARNITOR®发现片剂与 CARNITOR 具有生物等效性®口服溶液。服用 6 片 CARNITOR 4 天后®330 mg bid 或 2 g CARNITOR®口服溶液bid，最大血浆浓度（$C_{最大限度}$) 约为 80 µmol/L，达到最大血浆浓度的时间 ($T_{最大限度}$) 发生在 3.3 小时。

缓慢 3 分钟静脉推注 20 mg/kg CARNITOR 后左卡尼汀的血浆浓度曲线®由二室模型描述。在单次静脉内给药后，大约 76% 的左卡尼汀剂量在 0-24 小时间隔期间从尿中排出。使用未校正内源性左卡尼汀的血浆浓度，平均分布半衰期为 0.585 小时，平均表观终末消除半衰期为 17.4 小时。

CARNITOR 的两种口服制剂中左卡尼汀的绝对生物利用度®在校正左卡尼汀循环内源性血浆浓度后计算的 CARNITOR 为 15.1 ± 5.3%®片剂和 15.9 ± 4.9% 用于 CARNITOR®口服溶液。

左卡尼汀的全身清除率（剂量/AUC，包括内源性基线浓度）平均为 4.00 L/h。

当以任何浓度或与包括人类在内的任何物种进行测试时，左卡尼汀不与血浆蛋白或白蛋白结合。[9]

在一项为期 9 周的研究中，12 名接受血液透析至少 6 个月的 ESRD 患者接受了 CARNITOR®透析后每周 3 次 20 mg/kg。在启动 CARNITOR 之前®
治疗，平均血浆左卡尼汀浓度约为透析前 20 µmol/L 和透析后 6 µmol/L。该表总结了首次给药 CARNITOR 后的药代动力学数据（平均值 ± SD µmol/L）®并且经过 8 周的 CARNITOR®治疗。

N=12	基线	单剂量	8 周
$C_{最大限度}$	-	1139±240	1190±270
槽（透析前、给药前）	21.3±7.7	68.4±26.1	190±55

参考编号：4249914

使用 CARNITOR 一周后®治疗（3 剂），所有患者的谷浓度在 54 和 180 μmol/L 之间（正常 40-50 μmol/L），并且浓度在研究过程中保持相对稳定或增加。

在同样接受 20 mg/kg CARNITOR 的 ESRD 患者的一项类似研究中®血液透析后每周 3 次，12 周和 24 周平均透析前（低谷）左卡尼汀浓度分别为 189（N=25）和 243（N=23）μmol/L。

在接受血液透析的 ESRD 患者的剂量范围研究中，患者接受 10、20 或 40 mg/kg CARNITOR® 透析后每周 3 次（每个剂量组 N~30）。表中总结了治疗 12 周和 24 周后剂量的平均值 ± SD 谷左卡尼汀浓度 (μmol/L)。

	12 周	24 周
10毫克/公斤	116±69	148±50
20毫克/公斤	210±58	240±60
40毫克/公斤	371±111	456±162

而CARNITOR的功效®为了增加接受透析的 ESRD 患者的肉碱浓度，补充肉碱对肉碱缺乏的体征和症状以及对该人群临床结果的影响尚未确定。

代谢和排泄
在一项药代动力学研究中，五名正常成年男性志愿者接受了口服剂量 [$_3$H-甲基]-L-肉碱在高肉碱饮食和额外肉碱补充剂 15 天后，58 至 65% 的放射性剂量在 5 至 11 天内从尿液和粪便中回收。[的最大浓度$_3$给药后 2.0 至 4.5 小时出现血清中的 H-甲基]-L-肉碱。发现的主要代谢物是三甲胺 N-氧化物，主要在尿液中（占给药剂量的 8% 至 49%）和 [$_3$H]-γ-丁甜菜碱，主要存在于粪便中（给药剂量的 0.44% 至 45%）。左卡尼汀的尿排泄量约为剂量的 4% 至 8%。总肉毒碱的粪便排泄量低于给药剂量的 1%。[10]

口服 CARNITOR 4 天后达到稳定状态后®片剂（1980 mg q12h）或口服溶液（2000 mg q12h）给 15 名健康男性志愿者，在单次给药间隔（12h）内，左卡尼汀的平均尿排泄量约为口服给药剂量的 9%（未校正内源性尿排泄）。

适应症和用法
用于先天性代谢错误导致继发性肉碱缺乏症患者的急性和慢性治疗。

用于预防和治疗正在接受透析的终末期肾病患者肉碱缺乏症。

禁忌症
无人知晓。

参考编号：4249914

警告

超敏反应

CARNITOR 给药后报告了严重的超敏反应，包括过敏反应、喉水肿和支气管痉挛，主要发生在正在接受透析的终末期肾病患者中。一些反应在 CARNITOR 静脉给药后数分钟内发生。

如果发生严重的超敏反应，停止 CARNITOR 治疗并开始适当的药物治疗。考虑在严重反应后对个别患者重新给予 CARNITOR 的风险和益处。如果决定重新给药该产品，应监测患者是否再次出现严重超敏反应的体征和症状。

防范措施

一般的

尚未在肾功能不全患者中评估口服左卡尼汀的安全性和有效性。在肾功能严重受损的患者或透析中的 ESRD 患者中长期口服高剂量左卡尼汀可能会导致潜在毒性代谢物三甲胺 (TMA) 和三甲胺-N-氧化物 (TMAO) 的积累，因为这些代谢物通常是随尿液排出。

药物相互作用

已经观察到使用华法林会增加 INR 的报告。建议在开始左卡尼汀治疗或调整剂量后，对接受华法林治疗的患者监测 INR 水平。

致癌、突变、生育力受损

致突变性试验在*鼠伤寒沙门氏菌*,*酿酒酵母*， 和 *粟酒裂殖酵母*表明左卡尼汀没有致突变性。尚未进行长期动物研究来评估左卡尼汀的致癌潜力。

怀孕

已在大鼠和兔子中进行了生殖研究，其剂量高达人体剂量的 3.8 倍（以表面积计），并没有发现由于 CARNITOR 导致生育力受损或对胎儿造成伤害的证据®. 然而，没有对孕妇进行充分和良好对照的研究。

由于动物生殖研究并不总是能预测人类的反应，因此只有在明确需要时才应在怀孕期间使用这种药物。

哺乳母亲

尚未对哺乳母亲补充左卡尼汀进行专门研究。

对奶牛的研究表明，在外源性施用左卡尼汀后，牛奶中左卡尼汀的浓度会增加。在接受左卡尼汀的哺乳母亲中，需要权衡摄入过量肉碱对孩子造成的任何风险与补充左卡尼汀对母亲的益处。可以考虑停止护理或左卡尼汀治疗。

参考编号：4249914

儿科使用
见剂量和给药。

不良反应
临床试验经验
已观察到短暂的恶心和呕吐。 不太常见的不良反应是身体异味、恶心和胃炎。由于潜在病理学的混杂影响，这些反应的发生率难以估计。

下表列出了在慢性血液透析患者的两项双盲、安慰剂对照试验中报告的不良事件。报告发生率≥5% 的事件不考虑因果关系。

频率≥5% 的不良事件与身体系统的因果关系无关

	安慰剂 ***(n=63)***	***左卡尼汀*** ***10 毫克 (n=34)***	***左卡尼汀*** ***20 毫克 (n=62)***	***左卡尼汀*** ***40 毫克 (n=34)***	***左卡尼汀 10,*** ***20 和 40 毫克*** ***(n=130)***
整个身体					
腹痛	17	21	5	6	9
误伤	10	12	8	12	10
过敏反应	5	6			2
虚弱	8	9	8	12	9
背痛	10	9	8	6	8
胸痛	14	6	15	12	12
发烧	5	6	5	12	7
流感综合症	40	15	27	29	25
头痛	16	12	37	3	22
感染	17	15	10	24	15
注射部位反应	59	38	27	38	33
痛	49	21	32	35	30
心血管					
心律失常	5	3		3	2
心房颤动			2	6	2
心血管紊乱	6	3	5	6	5
心电图异常的		3		6	2
出血	6	9	2	3	4
高血压	14	18	21	21	20
低血压	19	15	19	3	14
心悸		3	8		5
心动过速	5	6	5	9	6
血管疾病	2		2	6	2
消化					
厌食症	3	3	5	6	5
便秘	6	3	3	3	3
腹泻	19	9	10	35	16
消化不良	10	9	6		5
胃肠道紊乱	2	3		6	2
梅莱娜	3	6			2
恶心	10	9	5	12	8

参考编号：4249914

胃痉挛	5				
呕吐	16	9	16	21	15
内分泌系统					
甲状旁腺疾病	2	6	2	6	4
血液/淋巴					
贫血	3	3	5	12	6
代谢/营养					
高钙血症	3	15	8	6	9
高钾血症	6	6	6	6	6
高血容量	17	3	3	12	5
外周水肿	3	6	5	3	5
体重减轻	3	3	8	3	5
体重增加	2	3		6	2
肌肉骨骼					
腿抽筋	13		8		4
肌痛	6				
紧张的					
焦虑	5		2		1
沮丧	3	6	5	6	5
头晕	11	18	10	15	13
药物依赖	2	6			2
肌张力亢进	5	3			1
失眠	6	3	6		4
感觉异常	3	3	3	12	5
眩晕		6			2
呼吸					
支气管炎			5	3	3
咳嗽增加	16		10	18	9
呼吸困难	19	3	11	3	7
咽炎	33	24	27	15	23
呼吸系统疾病	5				
鼻炎	10	6	11	6	9
鼻窦炎	5		2	3	2
皮肤和附件					
瘙痒	13		8	3	5
皮疹	3		5	3	3
特殊感官					
弱视	2		6		3
眼疾	3	6	3		3
口味变态			2	9	3
泌尿生殖系统					
尿路感染	6	3	3		2
肾功能衰竭	5	6	6	6	6

售后经验

已报告以下不良反应：

神经系统反应：据报道，在接受口服或静脉注射左卡尼汀治疗的患者中发生癫痫发作，有或没有预先存在的癫痫发作活动。在已有癫痫发作活动的患者中，据报道癫痫发作频率和/或严重程度增加。

超敏反应：过敏反应、喉水肿和支气管痉挛（见**警告**)

参考编号：4249914

药物过量
尚无左卡尼汀过量引起毒性的报道。左卡尼汀很容易通过透析从血浆中去除。静脉注射LD_{50}大鼠中左卡尼汀的剂量为 5.4 g/kg，口服 LD_{50}小鼠体内的左卡尼汀浓度为 19.2 g/kg。大剂量的左卡尼汀可能会导致腹泻。

剂量和给药 卡尼托®静脉注射给药。

代谢紊乱
推荐剂量为 50 mg/kg，缓慢 2-3 分钟快速推注或输注。通常在严重代谢危象患者中给予负荷剂量，然后在接下来的 24 小时内给予等效剂量。应每 3 小时或 4 小时给药一次，输注或静脉注射不得少于 q6 小时。建议所有随后的每日剂量在 50 mg/kg 范围内或根据治疗需要。给药的最高剂量为300 mg/kg。

建议在开始这种肠外治疗之前获得血浆肉碱浓度。还建议进行每周和每月监测。这种监测应包括血液化学、生命体征、血浆肉碱浓度（血浆游离肉碱浓度应在 35 和 60 µmol/L 之间）和整体临床状况。

接受血液透析的 ESRD 患者
推荐的起始剂量为 10-20 mg/kg 干重，在每次透析后缓慢推注 2-3 分钟至静脉回流管。低谷（透析前）血浆左卡尼汀浓度低于正常值（40-50 µmol/L）可能提示开始治疗。剂量调整应以低谷（透析前）左卡尼汀浓度为指导，最早可在治疗的第三或第四周进行向下剂量调整（例如透析后至 5 mg/kg）。

只要溶液和容器允许，在给药前应目测检查肠胃外药物产品是否有颗粒物和变色。

兼容性和稳定性
卡尼托®当在 250 mg/500 mL (0.5 mg/mL) 至 4200 mg/500 mL (8.0 mg/mL) 的浓度范围内的 0.9% 氯化钠或乳酸林格氏液的肠胃外溶液中混合并在室温下储存时，注射液相容且稳定 (25°C) 在 PVC 塑料袋中长达 24 小时。

供应方式
卡尼托®（左卡尼汀）注射液以每 5 mL 单剂量小瓶 1 g 提供，每箱 5 瓶包装（NDC 54482-147-01）。卡尼托®（左卡尼汀）注射液 5 mL 小瓶由 Leadiant Biosciences, Inc. 分销。

在受控的室温 (25°C) 下储存小瓶。见美国药典。丢弃打开的小瓶中未使用的部分，因为该配方不含防腐剂。

美国专利号 6,335,369；6,429,230；6,696,493

仅接收。

参考编号：4249914

参考

1. Bohmer, T.、Rydning, A. 和 Solberg, HE 1974。健康和疾病中人血清中的肉碱水平。*临床。奇姆。学报*57:55-61。
2. Brooks, H.、Goldberg, L.、Holland, R.等。1977. 肉碱对心脏和外周血流动力学的影响。*J.临床。药效学。*17:561-568。
3. Christiansen, R., Bremer, J. 1976。丁甜菜碱和肉碱主动转运到分离的肝细胞中。*生物化学。生物物理学。学报*448:562-577。
4. Lindstedt, S. 和 Lindstedt, G. 1961。大鼠中肉碱的分布和排泄。 *化学学报。扫描。*15:701-702。
5. Rebouche, CJ 和 Engel, AG 1983。肉碱代谢和缺乏综合征。 *梅奥・克林。过程。*58:533-540。
6. Rebouche, CJ 和 Paulson, DJ 1986。肉碱在人体中的代谢和功能。 *安。牧师营养师。*6:41-66。
7. Scriver, CR, Beaudet, AL, Sly, WS 和 Valle, D. 1989。*遗传性疾病的代谢基础。*纽约：麦格劳-希尔。
8. Schaub, J.、Van Hoof, F. 和 Vis, HL 1991。*代谢的先天错误。*纽约：乌鸦出版社。
9. Marzo, A.、Arrigoni Martelli, E.、Mancinelli, A.、Cardace, G.、Corbelletta, C.、Bassani, E. 和 Solbiati, M. 1991。L-肉碱家族成分的蛋白质结合。*欧元。J.药物遇见。药代动力学。*，特刊三：364-368。
10. Rebouche, CJ 1991。人类成年人对肉碱补充剂吸收和降解的定量估计。*代谢*40:1305-1310。

Leadiant Biosciences

以前的版本已过时
发行日期：04/18 VPI-15

参考编号：4249914