

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALMİBA 1 g/5 ml I.M/I.V. enjeksiyonluk çözelti

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir 5 ml'lik ampul 1 g Levokarnitin içerir.

Yardımcı maddeler:

Yardımcı maddeler için 6.1.'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

Enjeksiyonluk çözelti

Berrak, renksiz, pratik olarak partikülsüz çözelti.

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:

ALMİBA, intravenöz olarak 2-3 dakikada yavaş bir şekilde uygulama içindir.

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 dekompensasyonda, 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:

ALMİBA 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. İntravenöz tedavi süresi, genellikle serbest karnitin normal kas seviyelerine yeniden ulaşması için gerekli olan süre, en az 3 ay olmalıdır. Tüm yanıtlar, plazma açıl karnitin ve serbest karnitin seviyelerini takip ederek ve hastanın semptomları değerlendirilerek belirlenmelidir. Karnitin ek tedavisi sonlandırıldığında, karnitin seviyelerinde ilerleyici bir düşüş gözlenecektir. Tedavi programının tekrarına gereksinimin olup olmadığı, düzenli aralıklarla plazma karnitin analizleri yapılarak ve hastanın semptomlarının izlenmesi ile değerlendirilebilir.

Hemodiyaliz – idame tedavi:

İntravenöz ALMİBA'nın ilk tedavi programında önemli derecede klinik yarar elde edilirse, oral olarak uygulanan günlük 1 g levokarnitin dozu idame tedavi olarak kabul edilebilir. Diyaliz gününde, oral levokarnitin dozu, seansın sonunda uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

ALMİBA intramüsküler ve intravenöz olarak uygulanır.

İntravenöz ALMİBA 2-3 dakikada yavaş olarak veya infüzyon şeklinde yapılır. İlaç, gün boyunca 3-4 saat ara ile uygulanmalıdır.

Kullanım ile ilgili uyarılar:

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

Levokarnitin uygulaması, glukoz kullanımını arttırdığı için, insülin veya oral hipoglisemik tedavi alan diyabetik hastalara levokarnitin uygulanması hipoglisemiye yol açabilir. Eğer gerekli görülürse hipoglisemik tedavinin hemen ayarlanabilmesi için bu hastalarda plazma glukoz düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.

Oral levokarnitinin etkinliği ve güvenilirliği, renal yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir. Diyaliz uygulanan son dönem böbrek yetmezliği (ESRD) ya da kompromize böbrek fonksiyonu olan hastalara yüksek dozlarda oral levokarnitinin kronik olarak uygulanması, potansiyel olarak toksik metabolitlerin birikmesiyle sonuçlanabilir. Bu toksik metabolitler trimetilamin (TMA) ve trimetilamin-N-oksit (TMAO)'tir ve genellikle idrarla atılırlar. Bu durum levokarnitinin intravenöz olarak uygulanmasının ardından gözlenmez.

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) ALMİBA (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:

ocuk 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-karnitine veya ilacın terkiбинdeki maddelerden birine aşırı hassasiyet gösterenlerde kullanılmaz.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve nlemleri

- Levokarnitin, glukoz kullanımını artırdığı için, insülin veya oral hipoglisemik tedavi alan diyabetik hastalara Levokarnitin uygulanması hipoglisemiye yol açabilir. Bu nedenle, hipoglisemik tedavinin hemen ayarlanabilmesi için bu hastalarda plazma glukoz düzeyleri düzenli olarak izlenmelidir.
- ALMİBA infüzyon çözeltisi, konjestif kalp yetmezliği, şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda ve tuz tutulumuna bağlı dem 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.

- ALMİBA 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 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.
- Levokarnitin 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 levokarnitin 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

Levokarnitin sıçan veya tavşanlarda teratojenik bulunmamıştır. Tavşanlarda, en yüksek dozda uygulama ile (günde 600 mg/kg) implantasyon sonrası kayıplarda bir artış olmuştur.

ALMİBA'nın gebe kadınlarda kullanımına ilişkin yeterli veri mevcut değildir. Hayvanlar üzerinde yapılan araştırmalar üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir. İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Levokarnitin gebe kadınlarda yalnızca, yararın fetusta oluşabilecek potansiyel risklerden üstün olması durumunda kullanılmalıdır.

ALMİBA gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

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

Üreme yeteneği / fertilite

ALMİBA'nın deneysel çalışmalarda fertiliteyi etkilemediği gösterilmesine rağmen insanlarda fertiliteyi etkileyip etkilemediği bilinmemektedir.

4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Levokarnitin, 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 hikayesi olanlarda, nöbet sıklık ve şiddetinde artma görülebilir)

Gastrointestinal hastalıklar

Çok seyrek: Bulantı, kusma, ishal, abdominal kramp gibi hafif ve geçici mide-barsak şikayetleri (ağızdan uzun süre levokarnitin 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)

Araştırmalar

Çok seyrek: INR (Uluslararası Normalleştirilmiş Oran) Artışı*

*Eş zamanlı olarak Levokarnitin 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).

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 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

Levokarnitin ile aşırı doza bağlı toksisite bildirilmemiştir. Aşırı doz ishale sebep olabilir. Bu durumda doz azaltılmalı ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır. L-karnitin, kandan diyaliz yoluyla kolayca uzaklaştırılabilmektedir.

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 bileşenidir. Gerçekte, karnitin, hem mitokondri iç membranını geçmek hem beta-oksidasyona yol açmak için uzun zincirli yağ asitleri tarafından kullanılan tek taşıyıcıdır; bunun yanı sıra, Levokarnitin, 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.

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 kardiyotoksisitedir (propranolol, adriyamisin). Levokarnitin aşağıdaki 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 Levokarnitin metabolize edilemeyen yağ asitleri için “tampon” görevi görür.

- c) Aralıklı olarak hemodiyalize giren hastalardaki sekonder karnitin yetersizlikleri: Kaslarda Llevokarnitin 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:

Uygulama yolu nedeni ile geçerli değildir.

Oral uygulamada, levokarnitin 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 Levokarnitin dozunun yaklaşık %80-90'ının eliminasyonundan bağırsak metabolizmasının sorumlu olduğu düşünülebilir. Bağırsak metabolizmasının ürünleri olan γ -butirobetain ve TMA'nın her ikisi de absorbe edilir.

Dağılım:

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

Biyotransformasyon:

Levokarnitin çok sınırlı miktarda metabolize edilir. Oral uygulamayı takiben, Llevokarnitin 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 Levokarnitin esas olarak renal yoldan atılır; metabolik bileşen, reversibl olarak Levokarnitin esterlerine dönüşümü dışında tamamen ihmal edilebilir düzeydedir.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği: Böbrek fonksiyonları ileri derecede bozulmuş olan ya da diyaliz uygulanan bireylerde, Levokarnitin 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 güvenlik 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, Levokarnitin gebe kadınlarda ya da embriyo gelişimi üzerinde herhangi bir zehirli etkisine rastlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Hidroklorik asit

Enjeksiyonluk su

6.2. Geçimsizlikler

Levokarnitin diğer ilaçlarla geçimsizliği bilinmemektedir.

6.3. Raf ömrü

48 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler

25°C'nin altındaki oda sıcaklığında saklanmalıdır.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

5 ampul PVC separatöre ambalajlanır. Her karton kutu 1 veya 2 adet separatör ve 1 adet kullanım talimatı içerir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

GMG Grand Medical İlaçları Ltd. Şti.

Oruç Reis Mah. Tekstil Kent Cad. Koza Plaza B Blok. K: 17 D: 60

Esenler / İSTANBUL

Tel: +90 212 438 50 20

Faks: +90 212 438 55 54

8. RUHSAT NUMARASI

2018/576

9. İLK RUHSAT TARİHİ/ RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi : 17.10.2018

Ruhsat yenileme tarihi :

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ