

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ALMİBA 1 g/5 ml İ.M/İ.V. enjeksiyonluk çözelti içeren ampul

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

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

Yardımcı maddeler:

Hidroklorik asit y.m. pH ayarlanır.

Yardımcı maddeler için 6,1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORMU

Enjeksiyonluk Çözelti İçeren Ampul

Berrak, renksiz, pratik olarak partikülsüz çözelti.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1. Terapötik endikasyonlar

- Primer karnitin yetmezliği,
- Hemodiyaliz uygulanan hastalarda görülen karnitin yetersizliği.

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 (1 ampul)'dür.

Tedaviye az dozla başlanması (erişkinlerde 1 g; çocuklarda 50 mg/kg), hastanın toleransı ve verdiği klinik cevaba göre dozun artırılması uygundur.

Tavsiye edilenden yüksek dozlara ancak klinik cevap ve biyokimyasal öngördüğü takdirde ihtiyatla başvurulmalıdır.

Tedavi süresi vakasına göre 1-12 ay arasında değişir. Bazı hastalarda gerekli periyodik klinik ve biyokimyasal kontroller yapılarak hayat boyu devam edilmelidir.

Birincil karnitin yetmezliği: Günlük doz belirli olan anormal gelişime bağlıdır ve akut dekompanseman durumunda günde 4 veya daha fazla enjeksiyonla 100 mg/kg dozuna ulaşabilir. Standart günlük doz günde 3-4 enjeksiyonla verilen 50 mg/kg'dır.

İkincil karnitin yetmezliği: Günlük doz yavaş İ.V. enjeksiyonla veya infüzyonla verilen 50 mg/kg'dır.

Hemodiyalize maruz kalan hastalardaki karnitin yetmezliği: Başlangıç dozu haftada 3 diyaliz seansından sonra yavaş İ.V. enjeksiyonla yapılan 10-20 mg/kg'lık dozdur. ALMİBA'nın intravenöz uygulanışı kaslardaki karnitin depolarının dolması için en az 3 ay devam etmelidir. Plazma karnitin düzeyinin tekrar saptanması ve hasta gözlemi ihtiyacı düzenli aralıklarda kontrole dayanarak belirlenir.

Akut Miyokard Enfarktüsü: Yavaş 4 İ.V. enjeksiyonda veya devam eden İ.V. enjeksiyonda günlük doz intramusküler uygulamayı ve hastanın kalp bakım ünitesinde kalışının sonuna kadar 2 kat doz azalışını takiben ilk 48 saat içinde vücut ağırlığı başına 100-200 mg/kg'dır.

Kardiyojenik şokta, intravenöz enjeksiyon hastanın durumu stabilize edilene kadar devam edilmelidir.

Enfarktüs sonrası periyot ve kardiyomiyopati: 0.5-1.0 g ALMİBA günde 1-2 defa intravenöz ve intramusküler olarak uygulanır.

Serebral dolaşımdaki akut bozukluklar: İlk 3 günde vücut ağırlığı başına 10-14 mg/kg'lık doz intravenöz veya intramusküler yolla verilir. Geri kalan günlerde vücut ağırlığı başına 7 mg/kg'lık doz verilir. Bütün tedavi süresi 7-10 gündür. Gerekirse 10-12 gün sonra, 7 mg / kg'lık doz 3-5 gün boyunca intravenöz ve intramusküler olarak ikinci defa uygulanır.

Serebral dolaşımdaki kronik bozukluklar: 0.5-1.0 g ALMİBA 3-5 gün boyunca günde 1 defa intravenöz veya intramusküler yolla verilir. Gerekirse 10-12 gün sonra aynı dozaj ve uygulama sıklığı ikinci defa uygulanır.

İntravenöz infüzyondan önce 0.5-1.0 g preperasyon, 200-500 ml %0.9 luk sodyum klorür çözeltilisinde veya laktatlı Ringer's çözeltilisinde çözüür.

Uygulama şekli:

ALMİBA intramusküler 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.

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:

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

Geriyatrik popülasyon:

Geriyatrik popülasyonda kullanımına ilişkin özel bir durum bulunmamaktadır.

4.3. Kontrendikasyonlar

Levokarnitin etken maddesi için bilinen bir kontrendikasyon yoktur. İlacın terkindeki maddelerden birine aşırı hassasiyet gösterenlerde kullanılmaz.

4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

- 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 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).
- Levokarnitin fizyolojik bir üründür ve bu sebeple alışkanlık ya da bağımlılık riski göstermez.

4.5. Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bildirilmemiştir.

4.6. Gebelik ve laktasyon**Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B'dir.

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlarda ve doğum kontrolü (kontrasepsiyon) uygulayanlarda ilacın kullanımı yönünden bir öneri bulunmamaktadır.

Gebelik dönemi

Levokarnitin 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.

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

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 / fertilité

Levokarnitinin deneysel çalışmalarda fertilitéyi etkilemediği gösterilmesine rağmen insanlarda fertilitéyi 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 bozuklukları

Bilinmiyor: Nöbet (daha önce mevcut nöbet hikayesi olanlarda, nöbet sıklık ve şiddetinde artma görülebilir)

Gastrointestinal bozukluklar

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

Deri ve deri altı doku bozuklukları

Bilinmiyor: Balık kokusuna benzer vücut kokusu (yüksek doz verilenlerde)

Kas-iskelet bozuklukları

Bilinmiyor: Hafif miyasteni semptomları (üremili hastalarda)

4.9. Doz aşımı ve tedavisi

ALMİBA 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: Aminoasitler ve türevleri
ATC kodu: A16AA01

Karnitin, hücrenin enerji üretimi ve iletiminde çok önemli rol oynayan doğal bir bileşendir. 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.

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). 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 Levokarnitin 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

Emilim:

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 Levokarnitin 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, Levokarnitin bağırsak bakteri florası tarafından trimetilamin (TMA) ve γ -butirotetain açığa çıkacak şekilde yıkıma uğrattılır. γ -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 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 ağır 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 güvenilirlik 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

24 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

Tel: +90 212 438 50 20

Faks: +90 212 438 55 54

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

İlk ruhsat tarihi:

Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ