

PROSPEKTÜS

NEFRO-CARNITIN ŞURUP

FORMÜLÜ

1 ölçü kabı (3,3 ml), etken madde olarak, 1 gram Levo-karnitine (L-carnitine) içerir. Yardımcı maddeler olarak, Sorbitol, limon aroma, hidroklorik asid, saf su, metil-4-hidroksibenzoat, propil-4-hidroksibenzoat bulunur.

FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

Farmakodinamik Özellikleri

Levo-karnitin insanlarda enerji metabolizması için gerekli olan doğal bir maddedir. Uzun zincirli yağ asidlerinin hücre içinde mitokondriye girişini kolaylaştırır. Böylece, oksidasyon ve sonraki enerji üretim aşamaları için gerekli olan maddelerin kullanımını sağlar. Yağ asitleri, beyin hariç bütün dokularda enerji amaçlı kullanılır. İskelet kasında ve kalp kasında yağ asitleri enerji üretimi için kullanılan ana maddelerdir.

Levo-karnitin, kısmi olarak böbrek ve karaciğerde aminoasid metabolizması sırasında ortaya çıkmakta, kısmi olarak da besinlerle alınmaktadır. Levo-karnitin'in biyosentezi başlıca karaciğer ve böbreklerde meydana gelir. Levo-karnitine, organizmada kalp ve iskelet kasında yüksek konsantrasyonda bulunur ancak burada sentezlenmez. Örneğin, iskelet kasında kandan 40 kez daha fazla oranda mevcuttur. Levo-karnitin, kasların ve kalbin enerji metabolizmasında anahtar role sahiptir.

Levo-karnitin, uzun zincirli yağ asidlerinin mitokondri içine transportunu sağlayarak yağ asidlerinin oksidasyonunu stimüle eder. Trigliseridlerin sentezini etkilemez. Bu nedenle yağ asidlerini okside eden dokularda Levo-karnitin seviyesi yüksektir. Levo-karnitin eksikliği ile beraber olan miyopati, iskelet kaslarında trigliseridlerin masif artışı ile de birliktedir.

Levo-karnitin, karbonhidrat ve lipid metabolizmasında kritik rol oynamaktadır. Levo-karnitin "çok düşük dansiteli lipoproteinleri (VLDL) azaltarak ve yüksek dansiteli lipoproteinleri (HDL) artırarak serum lipoproteinleri üzerinde de etkili olur.

Primer sistemik karnitin eksikliği plazmada, eritrositlerde ve/veya dokularda Levo-karnitin konsantrasyonunun düşüklüğü ile karakterizedir. Hangi belirtinin karnitin eksikliğine, hangi belirtinin altta yatan organik asidoza bağlı olduğu ayırt edilemez. Ancak her iki anomaliye bağlı semptomlar da Nefro-carnitin ile düzelir. Literatürde yağ asidi metabolizması bozuk olan veya açılCoA esterlerinin birikimine neden olan organik asidopatili hastalarda tedavi amaçla verilen Levo-karnitin'in fazla miktardaki organik asidi veya yağ asidini elimine ettiği gösterilmiştir.

Sekonder karnitin eksikliği, doğuştan metabolizma bozukluğu veya hemodializ gibi sonradan gelişen bozukluklara bağlı olarak ortaya çıkar. Nefro-carnitin, toksik organik asidlerin birikimi ile sonuçlanan doğuştan metabolizma bozukluğuna bağlı semptomları düzeltir. Nefro-carnitin ile düzeltilebilen bu bozukluklar arasında glutarik asidüri II, metil malonik asidüri, propionik asidemi ve orta zincirli yağ açılCoA dehidrogenaz eksikliği bulunur. Bu hastalarda ara metabolizma basamaklarını bozan açılCoA bileşiklerinin birikmesi intoksikasyona yol açar. AçılCoA bileşiklerinin serbest asidlere hidrolizi ile yaşamı tehdit eden asidoz gelişir. Nefro-carnitin, hemen

itrah edilebilen açılıkarnitin oluşturarak açılCoA bileşiklerini temizler. Karnitin eksikliği, plazma serbest karnitin konsantrasyonunun doğumdan bir hafta sonrasında itibaren 20 µmol/L'den az olması ile biokimyasal olarak saptanır. İdrar ve dokulardaki konsantrasyon da düşüktür. Plazma açılıkarnitin/Levo-karnitin oranının 0.4'den büyük oluşu ve açılıkarnitin'in idrarda anormal düzeydeki yüksek konsantrasyonu da bu duruma eşlik edebilir. Prematüre infantlarda ve yeni doğanlarda sekonder karnitin eksikliği plazma Levo-karnitin konsantrasyonunun, o yaşa uyan normal konsantrasyonlardan düşüklüğü ile saptanır.

Böbrek yetmezliği durumunda Levo-karnitin eksikliği oluşabilir. Düzenli hemodiyaliz alan son dönem böbrek hastalarında azalmış et ve süt ürünlerinin alımı, azalmış renal sentez ve diyalize bağlı kayıplar nedeniyle plazma karnitin konsantrasyonu daha da azalır. Hemodiyaliz hastalarında genel olarak görülen halsizlik, kas güçsüzlüğü, kardiyomiyopati ve kardiyak aritmiler anormal karnitin metabolizmasına bağlı olabilir.

Böbrek yetmezliği olan ve düzenli diyaliz alan hastalarda her hemodializ seansı sırasında Levo-karnitin, diyaliz membranlarından geçerek diyaliz solüsyonuna karışır ve böylece vücuttan kaybedilir. Diğer taraftan Levo-karnitin'in en önemli sentez yerlerinden birisi böbrekler olduğu için, kronik böbrek yetmezliğinde diyaliz ile kayıba, yapımındaki eksikliğin de eklenmesi nedeniyle Levo-karnitin'de ciddi eksiklik meydana gelir. Düzenli diyalize giren hastalarda zayıflama, kas krampları ve kas güçsüzlüğü görülür. Bu semptomlar diyaliz seansından sonraki bir saat içinde daha da şiddetlenirler. Çünkü Levo-karnitin diyaliz membranından geçerek hızla kaybedilmektedir.

Nefro-carnitin ile yapılan farmakokinetik ve klinik çalışmalar, Nefro-carnitin'in hemodiyaliz hastalarında plazma Levo-karnitin seviyelerini artırdığını göstermiştir.

Farmakokinetik Özellikleri

Biyoyararlanım çalışmaları ile günde 2 kez Nefro-carnitin Şurup uygulanması sonrası doruk plazma konsantrasyonu (C_{max}) 80µmol/L ve maksimum plazma konsantrasyonuna erişme zamanı (T_{max}) 3.3 saat idi.

20mg/kg'lık intravenöz dozun 3 dakikalık tek bolus enjeksiyonundan sonra 0-24 saatlik süre içinde uygulanan dozun %76'sı idrarla itrah edilmiştir. Ortalama yarılanma ömrü 0.585 saat ve ortalama terminal eliminasyon yarılanma ömrü 12.4 saattir.

Vücudun toplam Levo-karnitin klerensi, ortalama 4.0L/saat'tir. Levo-karnitin, plazma proteinlerine ve albumine bağlanmamaktadır.

Metabolizma ve itrah

Sağlıklı erkek gönüllülerde yapılan çalışmalarda 15 günlük yüksek Levo-karnitin diyeti ve ilave olarak Levo-karnitin'in oral uygulanması sonrası, uygulanan radyoaktif işaretli karnitin dozunun %58-65'i 5. ve 11. günler arası idrar ve feçeste saptanmıştır. Ana metabolitleri, trimetilamin N-oxid (genel olarak idrarda bulunur) ve 3H-γ-butyrobetaine'dir (genelde feçeste bulunur). Tek oral dozun yaklaşık %4-8'i idrarla, %1'i de feçes ile atılır.

ENDİKASYONLARI

Nefro-carnitin Şurup, primer sistemik karnitin eksikliğinin tedavisinde endikedir. Raporlanan vakalar arasında, Reye-tipi ensefalopati, hipoketotik hipoglisemi, ve kardiyomiyopati gelmektedir. Hipotoni, kas güçsüzlüğü semptomları bu bozukluklara eşlik eder. Primer karnitin eksikliğinin teşhisi serum, eritrosit ve/veya dokularda karnitin eksikliğinin gösterilmesi ve hastanın yağ asidi ve organik asid oksidasyon yeteneğinde başka primer bir defekt bulunmaması ile konur. Kardiyomiyopatili hastalarda, karnitin uygulanması semptomların hemen düzelmesine neden olur.

Nefro-carnitin Şurup, sekonder karnitin eksikliğine neden olan doğuştan bir metabolizma kusuruna bağlı karnitin eksikliğinin tedavisi ile böbrek yetmezliği olan ve düzenli hemodiyaliz alan hastaların kısa süreli oral tedavisi için de kullanılır.

KONTRENDİKASYONLARI

Bilinen bir kontrendikasyonu yoktur.

UYARILAR/ÖNLEMLER

Karnitin'in hızlı bir şekilde alınması ile gastrointestinal reaksiyonlar oluşabilir. Şurup tek başına kullanılabilir gibi, değişik tattaki sıvılarla karıştırılarak da alınabilir. Şurup yavaş olarak ve günlük doz, gün içinde eşit aralıklara bölünerek alınmalıdır.

İleri düzeyde böbrek yetmezliği nedeniyle hemodiyaliz alan hastalarda oral yolla uzun süreli Levo-karnitin tedavisi, trimetilamin (TMA) ve Trimetilamin-N-oxid (TMAO) gibi ana metabolitlerin böbrek tarafından itrah edilememesi sonucu birikmesine neden olabileceği için önerilmemektedir. Bu durum, intravenöz uygulama için söz konusu değildir. TMA birikmesi diyaliz hastalarında istenmez. Çünkü, diyaliz ile temizlenmesi gereken ilave bir azot kaynağı oluşturur. İlave olarak, diyaliz hastalarında artmış TMA seviyesi sonucu nöropsikolojik etkiler oluşabileceği rapor edilmiştir. TMA'nın yetersiz olarak temizlenmesi sonucu, 'balıksı koku' oluşabileceği bildirilmiştir. Bu nedenle böbrek yetmezlikli ve hemodiyaliz alan hastalar için Nefro-carnitin'in intravenöz formu daha uygundur. Bu nedenle diyaliz hastalarında Nefro-carnitin Şurup yalnızca kısa süreli olarak kullanılmalıdır.

Diyaliz hastaları Nefro-carnitin şurubu yalnızca hekim kontrolünde kullanmalıdır.

YAN ETKİLER/ADVERS ETKİLER

Uzun dönemli Levo-karnitin tedavisi sırasında hafif düzeyde olmak üzere değişik yan etkiler bildirilmiştir. Geçici bulantı ve kusma, abdominal kramplar ve ishal görülebilir. Daha az sıklıkla vücutta koku, bulantı ve gastrit bildirilmiştir. Altta bulunan asıl patoloji nedeniyle bu reaksiyonların insidansını belirlemek güçtür. Dozun azaltılması ile bu etkiler düzelmiştir.

Oral veya intravenöz Levo-karnitin tedavisi sırasında daha önceden bir nöbet anamnezi bulunsun veya bulunmasın nöbet gelişebileceği bildirilmiştir. Daha önceden nöbet geçirme anamnezi bulunan hastalarda nöbet sıklığının artabileceği bildirilmiştir.

Kronik hemodiyaliz hastalarında yapılan çift kör, plasebo kontrollü bir çalışmada, rapor edilen yan etkiler plasebo ile karşılaştırılabilir olarak değerlendirilmiştir. Rapor edilen yan etkiler plasebodan anlamlı ölçüde farklılık göstermemiş ve tedavinin kesilmesini gerektirmemiştir.

BEKLENMEYEN BİR ETKİ GÖRÜLDÜĞÜNDE HEKİMİNİZE DANIŞINIZ.

Hamilelik ve Laktasyonda kullanımı

Hamilelik Kategori B

İnsanlarda gebelik sırasında yapılan kontrollü çalışmalar bulunmadığı için bütün ilaçlarda olduğu gibi, Nefro-carnitin'in de gebelik sırasında kullanımı önerilmemektedir. Deneysel çalışmalarda, Levo-karnitin'in anne sütü ile itrah edildiği saptanmıştır. Bu nedenle emziren annelerde de kullanılması önerilmemektedir. Bu dönemlerde ilacın kullanımı, yalnızca tıbbi gereklilik durumunda, ancak hekim tarafından dikkatli bir fayda/zarar ilişkisi göz önüne alınarak mümkündür.

AŞIRI DOZ

Levo-karnitin aşırı dozuna ilişkin bir toksisite rapor edilmemiştir. Levo-karnitin diyaliz ile kolayca vücuttan uzaklaştırılabilir.

İLAÇ ETKİLEŞİMLERİ

Bilinen bir ilaç etkileşimi yoktur.

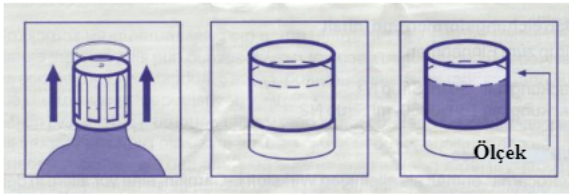
DOZ VE KULLANIM

Nefro-carnitin Şurup yalnızca oral olarak uygulanmalıdır.

Yetişkinler: Hekim tarafından başka şekilde önerilmedi ise tedavi edilen bozukluğa bağlı olara 1-3 ölçü kabı ile (=3,3 – 9,9 ml Nefro-carnitin Şurup) alınır. Bu miktar 1-3 gram Levo-karnitin'e (=15-30 mg L-carnitin/kg vücut ağırlığına) denk gelir. Hastaya uygun doz, klinik bulgulara ve tedaviye alınan cevaba göre belirlenir. Dozun günde 1gram ile başlaması ve daha sonra alınan cevaba göre artırılması önerilir. Diyaliz hastalarında kullanılıyorsa, doz her diyaliz seansı sonrasında alınmalıdır.

İnfanlar ve çocuklar: Tavsiye edilen doz, 50-100 mg/kg'dır. Maksimum doz, 3 g/kg'dır. Dozun 50 mg/kg/gün ile başlaması ve alınan cevaba göre yavaşça günlük 3 gramlık doza kadar artırılması önerilir. Tam doz, klinik cevaba göre belirlenir.

Şişenin kapağına takılı halde bulunan ölçü kabı çıkarılarak ters çevrildiğinde, işaretli bölüme kadar doldurulan şurup, 1 ölçektir (3,3ml).



SAKLAMA KOŞULU

25 °C'ın altında oda sıcaklığında saklayınız.

Üretim ve son kullanma tarihi kutunun üzerindedir.

Çocukların göremeyeceği, erişemeyeceği yerlerde ve ambalajında saklayınız.

TİCARİ TAKDİM ŞEKLİ

Nefro-Carnitin Şurup, 50ml'lik şurup, 3,3 ml'lik ölçek kabı ile (1g Levo-karnitin'e karşılıktır).

PİYASADA BULUNAN DİĞER FORMLARI

Nefro-carnitin Ampül, 5ml'lik 10 ampullük kutularda

İMALATÇI

Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG, Almanya

RUHSAT SAHİBİ

ASSOS İlaç, Kimya, Gıda Ürünleri Üretim ve Tic. A.Ş.
Ümraniye 34773, İstanbul

Ruhsat Numarası: 28.09.2004, 116/50

REÇETE İLE SATILIR