

優加力注射劑1公克 L-Carnit Injection 1G (L-carnitine)

衛署藥製字第 052587號
本藥限由醫師使用

限靜脈投與

【組成】

L-carnitine為幫助長鏈脂肪酸進入粒線體內膜的攜帶分子。它的化學名為3-carboxy-2(R)-hydroxy-N,N,N-trimethyl-1-propanaminium inner salt。

L-carnitine是一種白色結晶、吸水性粉末。在水中及熱酒精中是易溶的分子，但不溶於丙酮。

L-carnitine的特定旋轉角度約在 -29° 到 -32° 之間。其實驗式： $C_7H_{15}NO_8$ ，分子是：161.20

本品為無菌注射液，每安瓿5ml含1g的L-carnitine。以鹽酸調整pH值至6.0到6.5。

其他成份為賦形劑，如下：Hydrochloric Acid, Water for Injection。

【臨床藥理學】(依文獻記載)

L-carnitine是哺乳動物在能量代謝上所需要的一種天然物質。它被認為能幫助長鏈脂肪酸進入細胞的粒線體，因此能傳遞物質而進行氧化作用及能量的產生。脂肪酸是能被利用於除了腦部以外的所有組織的能量物質。在骨骼肌及心肌，脂肪酸是主要產生能量的物質。原發性carnitine缺乏症具有血漿、紅血球及組織中carnitine濃度過低的特徵，這還不能以此決定症狀與carnitine缺乏或潛在有機酸血症的相關性。因為以上兩種異常所致症狀，都可使用L-carnitine去改善。文獻報告指出carnitine能促進脂肪酸代謝缺陷及特殊的有機酸病變導致的醣基輔酶A脂累積的患者體內多餘的有機酸或脂肪酸的排除。次發性carnitine缺乏症可能由先天性代謝異常或醫學上的因素，如血液透析等所引致。L-carnitine可減輕因為先天性代謝異常導致的毒性有機酸累積。例如在戊二酸血症II、甲基丙二酸血症、丙酸血症、中鏈脂肪酸及AcylCoA去氫酶的缺陷等之病人，L-carnitine皆已顯示其療效。

患者發生自體中毒是因為AcylCoA複合體的累積而破壞中間代謝過程。AcylCoA複合體水解產生的游離酸可導致能夠威脅生命的酸中毒。

L-carnitine可經由形成acylcarnitine來清除AcylCoA複合體，並快速予以排出。Carnitine缺乏症在生化上可被定義為血漿中之游離carnitine之濃度偏低，即出生一週後之血漿中之游離carnitine濃度，低於 $20 \mu\text{mol/L}$ 且組織及尿液的濃度也可能偏低。此外，亦可見到acylcarnitine/free carnitine的血漿濃度比率大於0.4或acylcarnitine在尿液中的濃度不正常的增高。在早產兒及新生兒裡，次發生的carnitine缺乏症主要是以其血漿中之carnitine濃度低於同年齡的正常濃度來定義。

固定做血液透析的末期腎病(ESRD)患者，因限制肉類與乳製品的攝取及腎臟合成減少和透析流失，血漿中的carnitine濃度也可能會過低，且acylcarnitine/free carnitine的血漿濃度比率也會增加。一些臨床上血液透析患者常見的症狀如疲倦、心肌病變、心律不整，可能與異常的carnitine代謝有關。

L-carnitine的藥物動力學及臨床試驗中可看出，使用游離carnitine於固定做血液透析的ESRD患者，可增加carnitine的血漿濃度。

【藥物動力學】(依文獻記載)

在15位健康的男自者與生體可用率相關的研究中，發現L-carnitine咀嚼錠與口服液具有生物相等性。使用6顆L-carnitine咀嚼錠330mg一天二次連續四天或使用L-carnitine口服液2g一天二次後，最高血漿濃度(Cmax)約 $80 \mu\text{mol/L}$ ，到達最高血漿濃度的時間(Tmax)為3.3小時。

以靜緩慢注射3分鐘，劑量為20mg/kg的L-carnitine其血漿濃度變化呈現雙隔間模式。單次靜脈注射之後，發現接近76%的L-carnitine注射劑量，在24小時內排除於尿液中。在未校正內生性的carnitine之情況下，其血漿濃度之體內分布之半衰期為0.585小時，而平均終未排除半衰期為17.4小時。

兩種口服劑型的L-carnitine絕對生體可用率，在經過循環內生性carnitine血漿濃度的修與與計算後，L-carnitine咀嚼錠為 $15.1 \pm 4.9\%$ 。

L-carnitine的總身體清除率(劑量/AUC包括內生性的基礎濃度)平均值為4.00L/h。在使用不同濃度或不同生物樣本(含人類)的測試下，皆發現L-carnitine不會與血漿中的蛋白質及白蛋白結合。

在一9週的研究中，12位血液透析至少6個月的ESRD患者，在透析後接受L-carnitine 20 mg/kg每週三次。開始L-carnitine治療前，carnitine血漿濃度於透析前大約為 $20 \mu\text{mol/L}$ ，且透析後大約為 $6 \mu\text{mol/L}$ 。以下的表格總結L-carnitine第一次劑量及治療8週後的藥物動力學資料(平均值±標準差 $\mu\text{mol/L}$)。

N=12	基礎值	單次劑量	8週
Cmax	-	1139 ± 240	1190 ± 270
Trough (predialysis, pre-dose)	21.3 ± 7.7	68.4 ± 26.1	190 ± 55

在使用一星期(3劑量)的L-carnitine治療後，所有患者的carnitine濃度都增加到54到 $180 \mu\text{mol/L}$ (正常值在 $40\text{--}50 \mu\text{mol/L}$)，且在整個研究過程中，濃度皆維持相對原穩定或增加。

在另一個相似的研究中，ESRD的患者在血液透析後接受20 mg/kg L-carnitine每週三次，經過12及24週之後，其在透析前的carnitine濃度分別為189 (N=25)及243 (N=23) $\mu\text{mol/L}$ 。

在一劑量範圍的研究中，血液透析的ESRD患者在血液透析後分別接受10、20、40mg/kg L-carnitine每週三次(每個劑量群N=30)。在治療12皮24週後的carnitine濃度($\mu\text{mol/L}$)平均值±標準差總結於如下的表格。

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

雖然L-carnitine增加血液透析的ESRD患者carnitine濃度的效力已被證明，補充carnitine對此族群之carnitine缺乏的徵兆及症狀之療效以及對其整體臨床預後上之效果尚未被確定。

【代謝及排除】(依文獻記載)

在五位健康的成年男性自者接受藥物動力學的研究中，當予口服含[3H-methyl]-L-carnitine與15天的高carnitine食物及額外補充L-carnitine，發現58到65%的給予放射性劑量於5到11天內在尿液與糞便中出現。血清中[3H-methyl]-L-carnitine的最大濃度，在使用藥物後的2到4.5小時被發現。在尿液中被發現的trimethylamine N-oxide (8%到49%的使用劑量)及糞便中被發現的[3H]- γ -butyrobetaine (0.44%到45%的使用劑量)為主要的代謝產物。尿液排除的L-carnitine約為給予劑量的4至8%。總carnitine的糞便排除率低於總給予劑量的1%。

15位健康的男性自願者口服L-carnitine咀嚼錠(每12小時1980 mg)或口服液(每12小時2000 mg) 4天達到穩定狀態後，單一劑量間隔(12小時)期間之L-carnitine的平均尿液排除率約為口服劑量的9% (內因性尿液排除率未校正)。

【適應症】

預防及治療末期腎病因血液透析引起的carnitine缺乏症。

【禁忌症】(依文獻記載)

未知。

【警語】(依文獻記載)

無。

【注意事項】(依文獻記載)

口服L-carnitine的安全性及效力在腎功能不良的患者上是未被證實的。嚴重腎功能不全或血液透析的ESRD患者長期使用高劑量的口服L-carnitine，結果會累積具潛在毒性的代謝物質：三甲基胺酸 (TMA)及三甲胺胺酸脂 (TMAO)，因為這些代謝物質在正常情況下來說，是經由腎臟及由尿液來加以排除的。

致痛性、致突變性、生育力損害

在Salmonella typhimurium、Saccharomyces cerevisiae和Schizosaccharomyces pombeindicate所做的致突變試驗發現L-carnitine不具致突變性。目前無長期的動物實驗以評估L-carnitine是否具有潛在致痛性。

懷孕

懷孕分級B




以老鼠及兔子做生殖力之實驗，當使用相當於人類體表面積3.8倍的劑量時，仍未發現對生殖能力造成損傷。然而，對於懷孕婦女的適當研究仍然缺乏。

由於動物生殖力實驗的結果並無法完全預測使用於人類時的反應，因此本藥應在具有高度必要性時，始得使用於懷孕婦女。

授乳母親

尚無於授乳母親補充L-carnitine的特別研究。

在乳牛的研究出，牛奶中的carnitine濃度在補充外來的L-carnitine後是會增加的。授乳母親接受L-carnitine時，任何攝取carnitine過量對孩童的危險性與母親補充L-carnitine的益處需要應一併衡量。必要時停止授乳或停止L-carnitine治療都是可以考慮的。

L445-03 LEA L-CARNIT INJ 5ml 5S		Pharmacode: 398	Edge Code	Colour
L	195 mm			
W	297 mm			

UBI Phama Approved by: _____

Shiner Approved by: _____

Date: _____

Date: _____

反面

用於小兒科

見用法用量。

【不良反應】(依文獻記載)

短暫的噁心及嘔吐曾被觀察到。其他較少發生的不良反應如體臭、噁心及胃炎。但上述不良反應的發生率可能因其他潛在病症造成混淆而難以評估。

對於不論之前曾有或未曾有癲癇發作的患者，口服或靜脈投與L-carnitine皆曾有引起癲癇發作的個案報告。在之前曾有癲癇發作的患者中，曾有癲癇頻率及/嚴重度增加的報告。

下表列出在慢性洗腎病人中之兩個雙盲、安慰劑控制試驗中被報告出的不良反應。發生率>5%的反應皆被報告出，不考慮因果關係。

不考慮身體系統之因果關係，發生頻率>5%的不良反應

	安慰劑 (n=63)	Levocarnitine 10mg (n=34)	Levocarnitine 20mg (n=62)	Levocarnitine 40mg (n=34)	Levocarnitine 10, 20& 40 mg (n=130)
全身					
腹痛	17	21	5	6	9
意外傷害	10	12	8	12	10
過敏反應	5	6			2
無力	8	9	8	12	9
背痛	10	9	8	6	8
胸痛	14	6	15	12	12
發燒	5	6	5	12	7
類流行性感症	40	15	27	29	25
頭痛	16	12	37	3	22
感染	17	15	10	24	15
注射部位反應	59	38	27	28	33
疼痛	49	21	32	35	30
心血管系					
心律不整	5	3		3	2
心房纖維性顫動			2	6	2
心血管疾病	6	3	5	6	5
心電圖異常		3		6	2
出血	6	9	2	3	4
高血壓	14	18	21	21	20
低血壓	19	15	19	3	14
心悸		3	8		5
心搏過速	5	6	5	9	6
血管疾病	2		2	6	2
消化系					
食慾缺乏	3	3	5	6	5
便秘	6	3	3	3	3
腹瀉	19	9	10	35	16
消化不良	10	9	6		5
胃腸疾病	2	3		6	2
黑便	3	6			2
噁心	10	9	5	12	8
胃弛緩	5				
嘔吐	16	9	16	21	15
內分泌系統					
副甲狀腺失調	2	6	2	6	4
血液/淋巴					
貧血	3	3	5	12	6
代謝/營養					
血鈣過多症	3	15	8	6	9
血鉀過多症	6	6	6	6	6
多血症	17	3	3	12	5
末梢水腫	3	6	5	3	5
重量減少	3	3	8	3	5
重量增加	2	3		6	2
肌肉骨骼					
下肢痙攣	13		8	4	
肌痛	6				
神經					
憂慮	5		2		1
沮喪	3	6	5	6	5
頭暈	11	18	10	15	13
藥癮	2	6			2
張力亢進	5	3			1
失眠	6	3	6		4
皮膚感覺異常	3	3	3	12	5
眩暈		6			2

呼吸系					
支氣管炎			5	3	3
咳嗽增加	16		10	18	9
呼吸困難	19	3	11	3	7
咽喉炎	33	24	27	15	23
呼吸系疾病	5				
鼻炎	10	6	11	6	9
竇炎	5		2	3	2
皮膚和附屬器					
搔癢	13		8	3	5
皮疹	3		5	3	3
特殊感覺					
弱視	2		6		3
眼睛疾病	3	6	3		3
味覺異常			2	9	3
泌尿生殖系					
泌尿道感染	6	3	3		2
腎衰竭	5	6	6	6	6

【過量】(依文獻記載)

目前尚無L-carnitine使用過量的毒性報告。L-carnitine很容易在透析時從血漿移走。於大鼠靜脈投與L-carnitine的LD50劑量為5.4 g/kg，小鼠口服L-carnitine的LD50劑量為19.2 g/kg。大劑量可能導致腹瀉。

【用法用量】

本品經靜脈投與。

洗腎所引起之續發性缺乏症：在洗腎結束時給予2克靜脈緩慢輸注(2-3分鐘)。溶液或容器允許時，非口服藥品在使用前應檢視其是否有微粒狀物質或變色。

【相容性及安定性】

本品與生理食鹽水或乳酸林格氏液相容，當以250 mg/500 mL (0.5 mg/mL)至4200 mg/500mL (8.0mg/mL)的濃度範圍混合，貯存在PVC袋內於室溫 (25°C)時，安定性可達24小時。

【包裝】

5毫升安瓿裝，100支以下盒裝。

【貯存】

貯存於30°C以下，且置於盒內避光，本品不含防腐劑，開瓶後未使用完請丟棄。本品之有效期限請參照外盒標記。




製造廠：

聯亞藥業股份有限公司新竹廠
新竹縣湖口鄉光復北路45號

委託者：

旭能醫藥生技股份有限公司
苗栗縣竹南鎮科研路25號

L445-03

L445-03 LEA L-CARNIT INJ 5ml 5S		Pharmacode: 398	Edge Code	Colour
L	195 mm			 K PANTONE Red 032 U
W	297 mm			

UBI Phama Approved by: _____

Shiner Approved by: _____

Date: _____

Date: _____