

加力體能注射劑 1 克／5 毫升 CARNITINE Injection 1g/5mL (L-carnitine)

衛署罕藥輸字第 000014 號
本藥限由醫師使用

限使用靜脈投與

【處方】

Each ampoule contains:

主成分：L-carnitine Inner Salt..... 1 g

賦形劑：Water for Injection..... 5 mL

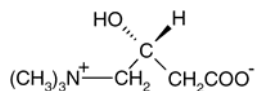
【組成】

CARNITINE (L-carnitine) 為幫助長鏈脂肪酸進入粒線體內膜的攜帶分子。

L-carnitine 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。其化學結構為：



實驗式：C₇H₁₅NO₃

分子量：161.20

本品為無菌注射液，每安瓿 5 mL 含 1 g 的 L-carnitine。以鹽酸或氫氧化鈉調整 pH 值至 6.0 到 6.5。

【臨床藥理學】

CARNITINE (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 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醯基輔酶 A 酯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，如血液透析等所引起。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，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 μmol/L 且組織及尿液的濃度也可能偏低。此外，亦可能見到 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，次發性的 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。一些臨床血液透析患者常見的症狀如疲倦、肌肉無力、心肌病變、心律不整，可能與異常的 carnitine 代謝有關。

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】

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

以靜脈緩慢注射 3 分鐘，劑量為 20 mg/kg 的 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，而平均終末排除半衰期為 17.4 小時。

兩種口服劑型的 CARNITINE，L-carnitine 的絕對生體可用率，在經過循環內生性 carnitine 血漿濃度的修正與計算後，CARNITINE 咀嚼錠為 15.1±5.3%，口服液為 15.9±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 4.00 L/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 CARNITINE 20 mg/kg 每週三次。開始 CARNITINE 治療前，carnitine 血漿濃度於透析前大約為 20 μmol/L，且透析後大約為 6 μmol/L。以下的表格總結 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 μmol/L)。

N=12	基礎值	單次劑量	8 週
C _{max}	-	1139±240	1190±270
Trough (pre-dialysis, pre-dose)	21.3±7.7	68.4±26.1	190±55

在使用一星期 (3 劑量) 的 CARNITINE 治療後，所有患者的 carnitine 濃度都增加到 54 到 180 μmol/L (正常值在 40-50 μmol/L)，且在整個研究過程中，濃度皆維持相對地穩定或增加。

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 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) μmol/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、40 mg/kg CARNITINE 每週三次 (每個劑量群 N=30)。在治療 12 及 24 週後的 carnitine 濃度 (μmol/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 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】

在五位健康的成年男性自願者接受藥物動力學的研究中，給予口服含 [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 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】

用於先天遺傳性代謝異常的續發性 Carnitine 缺乏症病患之急性慢性治療。

【禁忌症】

未知。

【警語】

無。

【注意事項】

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) 及三甲基胺酸脂 (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。

致癌性、致突變性、生育力損害

在 *Salmonella typhimurium* 及 *Saccharomyces cerevisiae* 和 *Schizosaccharomyces pombe* 所做的致突變試驗發現 L-carnitine 不具致突變性。目前並無長期的動物實驗以評估 L-carnitine 是否具有潛在致癌性。

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。

在乳牛的研究中指出，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。

用於小兒科

見用法用量。

【不良反應】

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。

對於不論是之前曾有或未曾有癲癇發作的患者，口服或靜脈投與 levocarnitine 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 10 mg (n=34)	Levocarnitine 20 mg (n=62)	Levocarnitine 40 mg (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
類流行性感冒症候群	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	38	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					
下肢痠痛	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
癱瘓	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					
瘙癢	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】

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。

先天性代謝異常引起之缺乏症：建議劑量 50 mg/kg，以緩慢 2-3 分鐘單次注射或輸注方式給予。通常給予嚴重代謝危險期病人初始劑量，接下來的 24 小時再給予相同劑量。不論以輸注或靜脈注射方式，應以 q3h 或 q4h 投與，不得低於 q6h。隨後的每日劑量建議在 50 mg/kg 範圍內或依治療需要而定。最高劑量為 300 mg/kg。

建議在開始治療前，應先測量血漿 carnitine 濃度，並做每週及每月的監測。監測項目應包括血液化學、生理訊號、血漿 carnitine 濃度（血漿游離 carnitine 濃度應介於 35 和 60 μmol/L 間）及整體臨床狀況。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/500 mL (8.0 mg/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 公撮安瓿裝，100 支以下盒裝。

【貯存】

貯存於室溫 (25°C)，且置於盒內避光。本品不含防腐劑，開瓶後未使用完請丟棄。

製造廠：

Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
(P) Via Pontina Km 30,400-00040 Pomezia (Rome), Italy
(O) Viale Shakespeare, 47-00144 Roma, Italy

藥商：

翰亨實業股份有限公司
臺北市中山區民生東路二段 174 號 3 樓
(02) 2507-4999

2015.09 Rev.01