

Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

КАРНІВІТ®. Розчин для ін'єкцій. По 5 мл у флаконі; по 5 флаконів у контурній чарунковій упаковці; по 1 контурній чарунковій упаковці в пачці.

МНН: левокарнітин.

VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

Первинна (вроджена) недостатність карнітину

Карнітин є необхідною поживною речовиною, яка відіграє важливу роль у виробництві енергії в організмі людини. Його недостатність призводить до накопичення жирів в печінці, м'язах та серці. Вроджена недостатність карнітину обумовлена порушеннями, в результаті яких організм не може правильно переробляти жири в енергію. Прояви вродженої недостатності карнітину, як правило, з'являються у дитинстві у вигляді підвищеної стомлюваності, дратівливості, порушення роботи мозку та серця, блювоти, слабкості м'язів, зниженні вмісту цукру в крові. У деяких дітей може спостерігатись перебіг захворювання без будь-яких проявів. Частота вродженої недостатності карнітину становить приблизно 1 випадок на 100 000 новонароджених. Всі особи з таким захворюванням мають ризик розвитку порушень функцій печінки та серця, раптової смерті. Лікування включає: вживання карнітину, застосування лікарських засобів, які сприяють усуненню або пом'якшенню проявів хвороби.

Вторинна (набута) недостатність карнітину

Карнітин – це життєво необхідна речовина, яка виробляється в організмі людини. Однак існують захворювання, за яких рівень його утворення знижується. Набута недостатність карнітину може виникати в результаті спадкових захворювань, захворювань нирок та печінки, у разі неповноцінного харчування, при підвищеній потребі у карнітині (стрес, отруєння, фізичні навантаження, вагітність), при його надмірному виділенні (на 74% знижується концентрація карнітину в крові під час методу очищення крові, який застосовується при порушеннях функції нирок, при захворюваннях підшлункової залози, а також в результаті застосування деяких лікарських засобів. Необхідна добова доза карнітину для дорослих становить 300 мг, для дітей та підлітків – 100-300 мг. Частота та поширеність набутої недостатності карнітину на сьогодні залишається невизначеною. Пацієнтам з карнітиновою недостатністю призначається дієта збагачена вуглеводами – речовинами, які містяться у вівсянці, гречці, макаронних виробах з твердих сортів пшениці, а також продукти, багаті карнітином (м'ясо, молоко), лікування левокарнітину та лікарськими засобами, які сприяють усуненню або пом'якшенню препаратами проявів хвороби.

Вторинна (набута) карнітинова недостатність у пацієнтів, яким проводиться замісна

ниркова терапія, під час якої хворому проводиться очищення організму за допомогою спеціального апарата «штучна нирка»

5-10% населення світу мають прояви хронічної хвороби нирок. Особливої актуальності ця проблема набуває з огляду на стабільне (до 7 % щорічно) збільшення кількості хворих на найбільш тяжку стадію хвороби нирок, яка потребує лікування методами ниркової замісної терапії. Темпи збільшення кількості таких пацієнтів перевищують темпи приросту населення у всьому світі майже у п'ять разів. За прогнозами фахівців кожні 10 років кількість хворих, які будуть потребувати лікування методами ниркової замісної терапії, буде подвоюватись. За даними національного реєстру лікування методами ниркової замісної терапії лікувались 7079 пацієнтів. Гемодіаліз (очищення крові спеціальним апаратом) зберігає життя хворим з хронічною нирковою недостатністю та запобігає формуванню ускладнень. Також пацієнти, яким проводять очищення крові спеціальним апаратом, досить часто мають недостатність карнітину та потребують лікування відповідними препаратами.

Підозра на вторинну (набуту) карнітинову недостатність у пацієнтів, яким проводять гемодіаліз (очищення крові спеціальним апаратом) у таких випадках:

– сильні спазми у м'язах та/або епізоди зниження тиску під час проведення діалізу (очищення крові спеціальним апаратом);

Судоми м'язів – ускладнення у вигляді раптового болючого скорочення м'язів. Вважається, що концентрація карнітину в м'язах зменшується з очевидним проміжком часу після припинення його постачання. Доцільно вважати, що вміст карнітину в плазмі крові та в м'язах може бути зменшеним у хворих, яким проводять очищення крові спеціальним апаратом. Повідомлялось, що вміст карнітину в м'язах пацієнтів зменшувався на 50-70% від норми. Головний механізм зниження тиску – швидке зниження об'єму крові під час сеансу очищення крові спеціальним апаратом, може призвести до розвитку втоми. Серед супутніх захворювань найчастіше зустрічаються: серцево-судинні. Випадки зниження тиску в пацієнтів, яким проводять очищення крові спеціальним апаратом, особливо поширені у пацієнтів з цукровим діабетом та в осіб похилого віку.

– енергетичний дефіцит, що призводить до значного негативного впливу на якість життя;

Втома виникає у багатьох пацієнтів при тривалому очищенні крові спеціальним апаратом та значно впливає на якість життя пацієнтів. Відсутність надійної, вірогідної та чутливої шкали втоми ускладнює точне виявлення цього прояву. Симптоми денної сонливості та депресії можуть збігатись з втомою, що ускладнює лікування. Супутні хронічні захворювання, які є характерними для довготривалого очищення крові спеціальним апаратом, можуть призвести до розвитку втоми.

– м'язова слабкість та/або міопатія (захворювання м'язів, пов'язані з порушенням обміну речовин у м'язовій тканині), порушеннях роботи серця;

Препарати карнітину використовують у спортивній медицині. Додатковий карнітин може захистити серцеві м'язи від нездатності клітини подолати збільшення виділення кисню та

запобігти пошкодженню клітинних структур в результаті цього збільшення та запобігти стану, під час якого тканини та органи недостатньо насичуються киснем або кисню достатньо, але він не засвоюється тканинами. В результаті досліджень було доведено покращення роботи серця після застосування левокарнітину. Збільшення його розмірів та порушення роботи серця виникають у будь-якому віці з частотою від 1 на 5000 до 1 на 500 осіб при обстеженні в цілому здорових осіб, бувають спадковими та набутими. Збільшення розмірів серця та порушення його роботи – найчастіша причина раптової серцевої смерті, щорічна смертність коливається в межах від 1 до 6%.

– стан, при якому в крові знижений вміст червоних клітин, що не відповідає на лікування речовиною, яка стимулює утворення даних клітин, або потребує її високих доз;

У 25% хворих, яким проводять очищення крові спеціальним апаратом, спостерігається зниження концентрації гемоглобіну – одного зі складних білків організму, основною функцією якого є транспорт кисню до всіх тканин і органів. <12 г / дл відзначається вже при швидкості клубочкової фільтрації (показник, який показує об'єм сечі утворюється в нирках за одиницю часу > 50 мл / хв / 1,73 м²). При рівні клубочкової фільтрації 15—40 мл/хв менш як 25% хворих отримують відповідну терапію, при цьому лікування, як правило, починають пізно – при середньому рівні гемоглобіну (Hb) 9 г / дл.

– втрата м'язової маси.

Недостатнє живлення у хворих на хронічну хворобу нирок, що перебувають на замісній нирковій терапії, є однією з проблем, яка на сьогодні важко розв'язується та погіршує прогноз перебігу захворювання й впливає на показники смертності. Пацієнти з порушеним статусом харчування мають підвищену втомлюваність, знижену стійкість до інфекцій, погане загоєння травмованих ділянок шкіри.

VI.2.2. Резюме результатів лікування

Первинна (вроджена) недостатність карнітину

За даними багаторічного дослідження, проведеного И.Л. Бріном, за участю 170 дітей різного віку (від перших місяців життя до 18 років) з порушеннями розвитку та різними наслідками ураження нервової системи, вивчалась ефективність та безпека застосування левокарнітину. Дітям до комплексного лікування додавали левокарнітин. Дозу препарату підбирали індивідуально. Тривалість курсів визначали за станом пацієнтів в кожному випадку індивідуально, але не менше 1 міс. Під час дослідження було встановлено, що у дітей підвищилася стійкість до фізичних, інтелектуальних та емоційних навантажень. Найбільш виражену позитивну дію препарату відзначено при його тривалому застосуванні, особливо при підвищеній втомі, психічних, фізичних перевантаженнях та ураженнях нервової системи.

Вторинна (набута) недостатність карнітину

За даними дослідження, проведеного на базі науково-дослідного інституту педіатрії та

дитячої хірургії, оцінювалась ефективність та безпека застосування левокарнітину. В дослідженні брали участь 52 дитини віком від 2 до 16 років зі спадковими захворюваннями, які супроводжуються затримкою росту (13 хворих зі спадковими захворюваннями, що супроводжуються порушенням розвитку кісток та хрящів, 9 – з генетичними (спадковими) захворюваннями та 30 дітей з дуже рідкісними спадковими захворюваннями). Левокарнітин призначали по 20 мг/кг/добу протягом 6 місяців. В результаті лікування у дітей з рідкісними спадковими захворюваннями підвищилася стійкість до фізичних навантажень, покращився психічний розвиток, підвищився темп росту.

Вторинна карнітинова недостатність у пацієнтів, яким проводили очищення крові спеціальним апаратом

Карнітин є природна речовина, в певній кількості синтезується в нашому організмі. У пацієнтів, яким проводили очищення крові спеціальним апаратом, рівень карнітину зменшився на 50 %. Особливо виражені зменшення рівня карнітину були виявлені у пацієнтів після очищення крові спеціальним апаратом. Всі форми застосування левокарнітину призвели до значної корекції його концентрації в сироватці крові.

VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

Діюча речовина левокарнітин застосовується у медичній практиці протягом тривалого часу, однак існує недостатнього даних щодо безпеки та ефективності його застосування у вагітних та жінок, які годують груддю.

VI.2.4. Резюме проблем безпеки

ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
Зниження рівня глюкози.	Зменшення рівня глюкози нижче показника в 3,3 ммоль/л загрожує негативними наслідками для організму. Тяжкість перебігу наслідків зниження рівня цукру, що може виникати на фоні терапії левокарнітином, основною діючою речовиною ЛЗ Карнівiт®, у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримують лікування цукрознижувальними препаратами може коливатися в широкому діапазоні. До груп та факторів ризику відносять: порушення харчування, алкоголізм, блювоту, діарею,	Детально зібраний анамнез та врахування всіх рекомендацій щодо застосування лікарського засобу Карнівiт®. Рівень глюкози в плазмі крові у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримують лікування цукрознижувальними препаратами, необхідно регулярно контролювати для своєчасної корекції терапії. При появі будь-яких ознак зниження рівня глюкози (тривожність, нудота, ознобом, онімінням кінчиків пальців, дратівливість, порушення свідомості, зору і

	<p>надлишок інсуліну, хронічну хворобу нирок, цукровий діабет. Левокарнітин покращує засвоєння глюкози, тому застосування ЛЗ Карнівiт® у пацієнтів із цукровим діабетом, які отримують лікування цукрознижувальними препаратами, може призвести до зниження її рівня.</p>	<p>концентрації, слабкість, порушення мислення, координації рухів) в крові потрібно припинити застосування препарату Карнівiт® та надати необхідну медичну допомогу.</p>
--	---	--

ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо (у тому числі обґрунтування, чому вважається потенційним ризиком)
<p>Реакції підвищеної чутливості.</p>	<p>Оскільки лікарський засіб Карнівiт® в якості діючої речовини містить левокарнітин при його застосуванні можуть спостерігатися реакції підвищеної чутливості. Наслідки реакцій підвищеної чутливості, що можуть виникати після застосування левокарнітину, діючої речовини лікарського засобу Карнівiт®, можуть бути різними – від повного зникнення будь-яких проявів даних побічних реакцій до розвитку небезпечних для життя станів. Високий ризик виникнення реакцій підвищеної чутливості та алергії існує в осіб зі спадковою схильністю (якщо в когось з родичів (батьків) раніше виникали дані реакції), та у випадку, коли в пацієнта вже була алергія та підвищена чутливість до ліків, або до діючої речовини лікарського засобу Карнівiт®. За своєю дією реакції підвищеної чутливості можуть проявлятися негайно або через певний час. При появі будь-яких проявів підвищеної чутливості, алергії (сильного кашлю, задишки, висип на тілі, почервоніння шкіри, погіршення самопочуття) слід припинити застосування лікарського засобу Карнівiт®.</p> <p>Якщо в пацієнта раніше вже спостерігались реакції підвищеної чутливості та алергічні реакції на ліки перед застосуванням лікарського засобу Карнівiт® потрібно проконсультуватися з лікарем. Перед вживанням лікарського засобу Карнівiт® потрібно враховувати всі рекомендації щодо його застосування.</p>

<p>Зміна показника міжнародного нормалізованого відношення (одного з показників часу згортання крові) при взаємодії левокарнітину з препаратами, що перешкоджають зсіданню крові або уповільнюють його.</p>	<p>Були отримані дуже рідкісні повідомлення (<1/10000) про збільшення показника Міжнародного нормалізованого відношення (одного з показників часу згортання крові) у пацієнтів, які отримували одночасно левокарнітин та препарати, що перешкоджають зсіданню крові або уповільнюють його, зокрема аценокумарол та варфарин. У 33-річного чоловіка було вставлено протез клапана серця. Він отримував терапію пероральними препаратами, що перешкоджають зсіданню крові або уповільнюють його (аценокумарол 3,4 мг / день) протягом одного року без будь-яких інших лікарських засобів. Під час лікування Міжнародне нормалізоване відношення становило між 1,99 та 2,94. Однак, декілька разів поспіль, всупереч корекції дози, спостерігалось його неочікуване підвищення до 4,65, що, стало причиною для детального опитування щодо споживання їжі. Крім звичайної дієти, пацієнт повідомив про споживання напою, що містив L-карнітин. Пацієнт приймав 1000 мг / добу карнітину протягом десяти тижнів. Після того як споживання карнітину було припинено, значення Міжнародного нормалізованого відношення повернулися до стабільного діапазону (2,4- 2,8). В науковій літературі є ще один звіт про посилення дії аценокумаролу карнітином [Осташевська Т. Г. Корекція карнітинової недостатності у хворих з високим кардіоваскулярним ризиком / Т. Г. Осташевська, О. В. Карпенко. // Ліки України. – 2017. – №1. – С. 8–10. Режим доступу до ресурсу: http://www.health-medix.com/articles/liki_ukr_plus/2017-03-15/2.pdf]. Рівні Міжнародного нормалізованого відношення нормалізувалися після припинення застосування левокарнітину [Милованов Ю. С. Анемия у больных с хронической почечной недостаточностью: принципы терапии [Електронний ресурс] / Ю. С. Милованов // Лечащий врач. – 2005. – Режим доступу до ресурсу: https://www.lvrach.ru/2005/07/4532756/]. Головними небезпечними ефектами підвищеного рівня Міжнародного нормалізованого відношення при одночасному застосуванні левокарнітину, діючої речовини лікарського засобу Карнівiт® та препаратів, що перешкоджають зсіданню крові або уповільнюють його, зокрема аценокумаролу та варфарину, є ризик</p>
--	---

	<p>виникнення кровотеч. Механізми збільшення показника Міжнародного нормалізованого відношення у пацієнтів, які отримували одночасно левокарнітин та препарати, що перешкоджають зсіданню крові або уповільнюють його, зокрема аценокумарол та варфарин не відомі. Міжнародне нормалізоване відношення, або інші відповідні показники згортання, слід перевіряти щотижня, поки вони не стануть стабільними, і щомісяця після цього, у пацієнтів, що приймають антикоагулянти разом з левокарнітином. Пацієнтам слід рекомендувати своєчасно повідомляти лікаря про будь-які ознаки кровотечі.</p>
<p>Різкі скорочення м'язів, які людина не може контролювати.</p>	<p>Описані випадки різких скорочень м'язів, які людина не може контролювати, як в осіб, в яких вже виникали раніше судомні напади (до застосування ЛЗ Карнівiт®) так і в осіб, в яких попередньо ніколи не спостерігалось судомних нападів. Однак, відмічено, що у пацієнтів, в яких раніше виникали судомні напади (до застосування левокарнітину, діючої речовини ЛЗ Карнівiт®), при застосуванні препарату підвищувалась їх частота та/або тяжкість. Судоми відносять до серйозних побічних реакцій. Однак, дані побічні реакції на левокарнітин, діючу речовину ЛЗ Карнівiт®, зустрічаються рідко та, як правило, в тих пацієнтів, в яких вже раніше виникали судоми до застосування препарату. Згідно з даними наукових літературних джерел механізм виникнення судом при застосуванні левокарнітину є недостатньо з'ясований та вивчений.</p>

ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
<p>Застосування у період вагітності або годування груддю.</p>	<p>Ефективність та безпека не встановлена для жінок у період вагітності або годування груддю. Клінічні дослідження щодо застосування ЛЗ Карнівiт® у вагітних жінок та у період годування груддю не проводились.</p>

VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

В інструкції для медичного застосування підзвітного лікарського засобу (ЛЗ) міститься інформація про його застосування, про ризики та рекомендації щодо їх мінімізації. Запобіжні заходи, що містяться в цьому документі, відомі як рутинні заходи з мінімізації ризиків. Вся інформація щодо ризиків відображена в інструкції для медичного застосування препарату, окрім

ризика появи судом, який буде внесено в оновлений проект інструкції для медичного застосування [Carnitor [Електронний ресурс]. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <http://www.carnitor.com/#>].

ЛЗ КАРНІВІТ[®], розчин для ін'єкцій не має додаткових заходів з мінімізації ризиків.

VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

Не застосовано.

Перелік досліджень в плані післяреєстраційного розвитку

Не застосовно.

Дослідження, що є умовою отримання реєстраційного посвідчення

Не застосовно.

VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовно