

## ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

### 1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Метакартин, шәрбат, левокарнитин, 100 мг/мл

### 2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

#### 2.1 Жалпы сипаттамасы

Левокарнитин

#### 2.2 Сапалық және сандық құрамы

1 мл препараттың ішінде

*белсенді зат* – левокарнитин 100 мг

*дәрілік препарат құрамында болуын ескеру қажет қосымша заттар:* әр мл шәрбат 1,20 мг метилпарагидроксибензоат, 0,35 мг пропилпарагидроксибензоат, 600,00 сұйық мальтитол бар.

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1. тармағынан қараңыз.

### 3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Шәрбат.

Сәл бозанданатын, түссізден ашық қоңыр түске дейінгі, шие иісі бар біртекті тұтқыр ерітінді.

### 4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕРІ

#### 4.1 Қолданылуы

-бастапқы және салдарлы карнитин тапшылығында.

#### 4.2 Дозалану режимі және қолдану тәсілі

##### Дозалану режимі

##### *Ересектер*

Левокарнитиннің ұсынылатын дозасы дене массасы 50 кг болатын пациент үшін тәулігіне 1 г-нан тәулігіне 3 г-ға дейін құрайды, бұл тәулігіне 10-30 мл шәрбатқа баламалы. Анағұрлым жоғары дозаларда препаратты сақтықпен және тек клиникалық көрсетілімдер бар болғанда, сондай-ақ тиісті биохимиялық көрсеткіштерде қолдану керек, соның негізінде анағұрлым жоғары дозада препаратпен жүргізілетін емнің артықшылықтары болады деп болжауға болады. Препаратпен емдеуді тәулігіне 1 г дозадан (тәулігіне 10 мл шәрбат) бастап, көтерімділік пен емдік жауапты ескере отырып, дозаны біртіндеп арттыру керек. Мониторинг қанның мерзімді биохимиялық зерттеулерін, өмірлік маңызды ағзалардың функцияларын бақылауды, плазмадағы карнитин концентрациясын анықтауды және пациенттің жалпы клиникалық жағдайын бақылауды қамтуы керек.

##### *Сәбилер мен балалар*

Левокарнитиннің ұсынылатын дозасы тәулігіне 50 мг/кг-нан тәулігіне 100 мг/кг-ға дейін құрайды, бұл тәулігіне 1 кг дене массасына 0,5 мл шәрбатқа баламалы. Анағұрлым жоғары дозаларда препаратты сақтықпен және тек клиникалық көрсетілімдер бар болғанда, сондай-ақ тиісті биохимиялық көрсеткіштерде қолдану керек, соның негізінде анағұрлым жоғары дозада препаратпен жүргізілетін емнің артықшылықтары болады деп болжауға болады. Препаратпен емдеуді тәулігіне 50 мг/кг дозадан бастап, көтерімділік пен емдік жауапты ескере отырып, тәулігіне 3 г (тәулігіне 30 мл шәрбат) ең

жоғары дозаға дейін біртіндеп арттыру керек. Мониторинг қанның мерзімді биохимиялық зерттеулерін, өмірлік маңызды ағзалардың функцияларын бақылауды, плазмадағы карнитин концентрациясын анықтауды және пациенттің жалпы клиникалық жағдайын бақылауды қамтуы керек.

#### **Пациенттердің ерекше топтары**

##### *Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер*

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде левокарнитинді пероральді қолдану қауіпсіздігі мен тиімділігі бағаланбаған. Бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде немесе диализдегі бүйрек ауруының терминальді сатысы бар пациенттерде левокарнитиннің жоғары дозаларымен ұзақ мерзімді пероральді емдеу ықтимал уытты метаболиттердің – триметиламиннің (ТМА) және триметиламин N-тотығының (ТМАТ) жинақталу қаупімен байланысты болуы мүмкін, себебі жоғарыда аталған метаболиттер несеппен шығарылады.

##### *Егде жастағы пациенттер*

Егде жастағы пациенттерде айрықша сақтық шаралары және Метакартин препаратының дозасын өзгерту қажет емес. Клиникалық зерттеулерде байқалған қауіпсіздік бейіні егде жастағы және жас адамдарда салыстырымды.

##### *Диабеті бар пациенттер*

Диабеті бар, инсулинді немесе глюкозаның утилизациясын жақсартатын пероральді гипогликемиялық дәрілерді қабылдап жүрген пациенттерде левокарнитинді қолдану гипогликемияға алып келуі мүмкін, сондықтан ондай пациенттерде, гипогликемиялық емді дер кезінде түзету үшін гликемия деңгейін жүйелі түрде бақылап отыру керек (4.4 тармағынан қараңыз).

#### **Қолдану тәсілі**

Препарат тек ішке қабылдауға арналған.

Шәрбатты жеке қабылдауға немесе сусындар мен сұйық тағамдарда ерітіп қабылдауға болады. Препараттың тәуліктік дозасын тең дозаларға бөліп, оларды күні бойы (әр үш-төрт сағат сайын), дұрысы тамақ ішу кезінде немесе одан кейін бірқалыпты қабылдау керек. Көтерімділікті жақсарту үшін шәрбатты баяу қабылдау керек.

Шәрбатты дозалау үшін қаптаманың ішіндегі өлшеуіш стаканды қолданады.

#### **4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар**

- белсенді затқа немесе 6.1 бөлімінде атап келтірілген қосымша затарының кез келгеніне аса жоғары сезімталдық

#### **4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары**

Диабеті бар, инсулинді немесе глюкозаның утилизациясын жақсартатын пероральді гипогликемиялық дәрілерді қабылдап жүрген пациенттерде левокарнитинді қолдану гипогликемияға алып келуі мүмкін, сондықтан ондай пациенттерде, гипогликемиялық емді дер кезінде түзету үшін гликемия деңгейін жүйелі түрде бақылап отыру керек.

Мальтитол орташа босаңсытатын әсер етуі мүмкін. Гидрогенделген глюкоза калориялығына шаққанда 1 мл шәрбаттың құрамында 1,4 ккал бар.

Анамнезінде құрысу белсенділігі болған пациенттерде левокарнитинді қолдану құрысу ұстамаларының жиілігін және/немесе ауырлық дәрежесін арттыруы мүмкін. Бейімділік факторлары бар пациенттерде левокарнитинмен емдеу құрысуларды тудыруы мүмкін.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде пероральді қолдануға арналған левокарнитиннің қауіпсіздігі мен тиімділігі көрсетілмеді. Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар немесе бүйрек жеткіліксіздігінің терминальді сатысы бар, диализдегі пациенттерде левокарнитиннің жоғары дозаларын ұзақ уақыт пероральді қолдану, уытты болуы ықтимал метаболиттері триметиламин (ТМА) мен триметил-N-оксидтің (ТМАО) жинақталуына алып келуі мүмкін, өйткені бұл метаболиттері, әдетте, несеппен шығарылады. Мұндай жағдай левокарнитинді вена ішіне енгізген кезде байқалмайды (5.2. тармағынан қараңыз).

Левокарнитин физиологиялық зат болып табылады және үйренісу немесе тәуелділіктің дамуы қаупіне әкеп соқтырмайды.

Кумарин препараттарымен қатарлас ем қабылдаған пациенттерде халықаралық қалыптастырылған қатынастың (ХҚК) артуының өте сирек жағдайлары тіркелді (4.5 және 4.8 тармағынан қараңыз).

Антикоагулянттармен және Метакартин препаратымен қатарлас ем қабылдап жүрген пациенттерде, халықаралық қалыптастырылған қатынастың (ХҚК) немесе коагуляцияның тиісінше басқа көрсеткіштерінің артуын, мәндері тұрақтанғанға дейін апта сайын, содан соң – ай сайын бақылау керек.

*Қосымша заттар:*

Препарат құрамында консервант ретінде метилпарагидроксибензоат және пропилпарагидроксибензоат бар, олар аллергиялық реакцияларды туындатуы (тіпті кешеуілдеген) мүмкін.

#### **4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері**

Левокарнитин мен кумарин препараттары арасындағы өзара әрекеттесуді жоққа шығару мүмкін емес. Кумарин препараттарымен қатарлас ем қабылдаған пациенттерде халықаралық қалыптастырылған қатынастың (ХҚК) артуының өте сирек жағдайлары тіркелді (4.4 және 4.8 тармағынан қараңыз).

. Антикоагулянттармен және Метакартин препаратымен қатарлас ем қабылдап жүрген пациенттерде, халықаралық қалыптастырылған қатынастың (ХҚК) немесе коагуляцияның тиісінше басқа көрсеткіштерінің артуын, мәндері тұрақтанғанға дейін апта сайын, содан соң – ай сайын бақылау керек (4.4 тармағынан қараңыз).

Левокарнитинді гипокарнитинемияны индукциялайтын препараттармен бір мезгілде қолдану, карнитиннің бүйрек арқылы шығарылуының артуы салдарынан (вальпрой қышқылы, құрамында пиваль қышқылы бар ізашар дәрілер, цефалоспориндер, цисплатин, карбоплатин және ифосфамид), левокарнитиннің қолжетімділігін төмендетуі мүмкін.

#### **4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация**

*Жүктілік*

Репродуктивтік зерттеулер егеуқұйрықтар мен үй қояндарына жүргізілді. Аталған түрлердің ешқайсысында тератогендік әсерінің дәлелдері анықталмады. Егеуқұйрықтарға қарағанда, үй қояндарында зерттелген ең жоғарғы дозасы ( тәулігіне 600 мг/кг) жағдайында бақылау тобымен салыстырғанда, имплантациядан кейінгі шығындардың статистикалық тұрғыдан елеусіз артуы байқалды. Аталған нәтижелердің адам үшін маңыздылығы белгісіз. Жүкті әйелдерде тиісінше клиникалық зерттеулер жүргізілмеді.

Метакартинді жүктілік кезінде тек, анасы үшін емнің күтілетін пайдасы шарана үшін ықтимал қаупінен асып түсетін жағдайда ғана қолдануға болады.

*Лактация*

Левокарнитин емшек сүтінің табиғи компоненті болып табылады. Левокарнитиннің бала емізіп жүрген әйелдерде қолданылуы зерттелмеді.

Метакартинді лактация кезінде тек, егер анасы үшін емнің күтілетін пайдасы бала үшін карнитиннің шамадан тыс экспозициясынан туындайтын ықтимал қаупінен асып түсетін болса ғана қолдануға болады.

*Фертильділік*

Фертильділікті клиникалық зерттеулерден жағымды әсерлері анықталды, және қауіпсіздігіне қатысты қиындықтар анықталмады.

#### **4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері**

Препарат автокөлік жүргізу және механизмдерді басқару қабілетіне әсер етпейді.

#### 4.8 Жағымсыз реакциялар

Жағымсыз реакциялар жиілігінің параметрлері келесі ретпен анықталады: өте жиі ( $\geq 1/10$ ); жиі ( $\geq 1/100$ , бірақ  $< 1/10$ ); жиі емес ( $\geq 1/1000$ , бірақ  $< 1/100$ ); сирек ( $\geq 1/10000$ , бірақ  $< 1/1000$ ); өте сирек ( $< 1/10000$ ); жиілігі белгісіз (қолда бар деректер бойынша бағалау мүмкін емес).

*Жүйке жүйесі тарапынан:* жиі емес – бас ауыруы; жиілігі белгісіз – құрысулар<sup>1</sup>, бас айналуы.

*Жүрек тарапынан:* жиілігі белгісіз – пальпитация.

*Қантамырлар тарапынан:* жиі емес – гипертензия, гипотензия.

*Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы ағзалары және көкірекорта тарапынан:* жиілігі белгісіз – диспноэ.

*Асқазан-ішек жолы тарапынан:* жиі – құсу, жүрек айнуы, диарея, іш ауыруы; жиі емес – дисгевзия, диспепсия, ауыздың құрғауы.

*Тері және теріасты тіндері тарапынан:* жиі емес – терідегі аномальді иіс<sup>2</sup>; жиілігі белгісіз – қышыну, бөртпе.

*Қаңқа-бұлшықет және дәнекер тіндер тарапынан:* жиі емес – бұлшықеттердің түйілулері; жиілігі белгісіз – миастения<sup>3</sup>, бұлшықет ширығуы.

*Жалпы бұзылыстар және енгізген орындағы бұзылулар:* жиі емес – кеуденің ауыруы, аномальді сезінулер, пирексия.

*Зертханалық және аспаптық зерттеулердің нәтижелеріне ықпалы:* жиі емес – артериялық қысымның жоғарылауы; өте сирек – халықаралық қалыптастырылған қатынастың (ХҚК) артуы<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Құрысу белсенділігімен немесе онсыз, пероральді немесе венаішілік левокарнитинді қабылдаған пациенттердегі құрысулар жағдайлары туралы хабарланды. Левокарнитинді қолдану құрысу ұстамасының жиілігін және/немесе ауырлық дәрежесін артыруы мүмкін. Бейімділік факторлары бар пациенттерде левокарнитинмен емдеу құрысуларды тудыруы мүмкін.

<sup>2</sup> Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар немесе диализдегі пациенттерде левокарнитинді ұзақ уақыт пероральді қолдану триметиламин (ТМА) мен триметил-N-оксидтің (ТМАО) қанда жинақталуына алып келуі және, соның салдары ретінде, пациенттерде несепінде, шығарған демінде және тер бөліністерінде өткір «балық иісінің» болуымен сипатталатын патологиялық жай-күй триметиламинурияны – тудыруы мүмкін (5.2 бөлімін қараңыз).

<sup>3</sup> Уремиясы бар пациенттерде миастенияның жеңіл симптомдары сипатталды.

<sup>4</sup> Кумарин препараттарымен қатарлас ем қабылдаған пациенттерде халықаралық қалыптастырылған қатынастың (ХҚК) артуының өте сирек жағдайлары тіркелді (4.4 және 4.5 тармағынан қараңыз).

#### Күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

ДП «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркелгеннен кейін күдікті жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ҚР жағымсыз реакциялары туралы ұлттық хабарлау жүйесі арқылы ДП кез келген күдікті жағымсыз реакциялары туралы хабарлау ұсынылады.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК Қазақстан Республикасы Денсаулық сақтау министрлігі Медициналық және фармацевтикалық бақылау комитеті

<http://www.ndda.kz>

#### 4.9 Артық дозалануы

Левокарнитиннің артық дозалануы мен ұзақ уақыт қолданылуы диареямен қатар жүрген. Левокарнитин қаннан диализ арқылы оңай шығарылады.

## **5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **5.1. Фармакодинамикалық қасиеттері**

Фармакотерапиялық тобы: Асқазан-ішек жолының ауруларын және зат алмасудың бұзылуларын емдеуге арналған басқа препараттар. Амин қышқылдары және олардың туындылары. Левокарнитин.

АТХ коды А16АА01

Карнитин өзі энергия өндірілуі мен тасымалдануында маңызды рөл атқаратын жасушалардың табиғи компоненті болып табылады. Карнитин іс жүзінде, ұзынтізбекті май қышқылдарының митохондрияға өтуі және олардың  $\beta$ -тотығуға қатысуы үшін жалғыз теңдессіз фактор; бұдан өзге, карнитин митохондриялар өндіретін энергияның цитоплазмаға, аденин-нуклеотид-транслоказа ферментінің модуляциясы жолымен тасымалдануын бақылауда ұстайды.

Карнитиннің анағұрлым жоғары концентрациялары қаңқа бұлшықеттері мен миокардта байқалады. Миокард, энергия алу үшін түрлі субстраттарды пайдалануға қабілеттілігіне қарамастан, әдетте, май қышқылдарын пайдаланады. Сондықтан, карнитин жүректік метаболизмде маңызды рөл атқарады, өйткені май қышқылдарының тотығуы қатаң түрде, аталған заттың жеткілікті мөлшерінің болуына тәуелді. Эксперименттік зерттеулер, түрлі стресс, жедел ишемия жағдайларында, күл миокардиті кезінде миокард тіндерінде карнитин деңгейінің төмендеуі байқалуы мүмкін екенін көрсетті. Жануарларда түрлі модельдерді пайдаланып жүргізілген зерттеулер, жүрек функциясының жасанды жолмен туындаған түрлі өзгерістер: жедел және созылмалы ишемия, жүрек жеткіліксіздігі жағдайлары, күл миокардиті аясындағы жүрек жеткіліксіздігі, дәрі-дәрмектік кардиоуыттылық (пропранолол, адриамицин) кезінде карнитиннің оң әсер беретіндігін растады.

Левокарнитин келесі патологиялар кезінде терапиялық тиімділігін көрсетті:

- липидтер жинақталуымен жүретін миопатия, Рей синдромы типті бауыр энцефалопатиясы және/немесе үдемелі дилатациялық кардиомиопатия сияқты фенотиптерімен сипатталатын бастапқы карнитин тапшылығы.

- шығу тегі генетикалық органикалық ацидуриялары (пропиондық ацидемия, метилмалондық ацидурия, изовалериандық ацидемия) бар пациенттердегі және  $\beta$ -тотығудың генетикалық ақаулары бар пациенттердегі салдарлы карнитин тапшылығы. Мұндай жағдайларда салдарлы тапшылығы май қышқылдары эфирлерінің жинақталуымен көрініс береді. Іс жүзінде, эндогендік левокарнитин метаболизденбейтін түрлі май қышқылдарына қатысты «буфер» ретінде әсер етеді.

- интермиттирлейтін гемодиализге ұшыраған пациенттердегі салдарлы карнитин тапшылығы. Бұлшықеттерде левокарнитиннің азаюы оның диализдейтін сұйықтықпен шығарылуымен өзара оң байланыста.

Әдетте мұндай пациенттерде гемодиализ сеансынан кейін байқалатын бұлшықет симптомдары, левокарнитинмен емдеу кезінде жақсарады.

### **5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері**

Пероральді қолданғанда левокарнитин ішек бактерияларының әсерінен ыдырауға ұшырайды, ол триметиламин (ТМА) мен  $\gamma$ -бутиробетайннің түзілуіне алып келеді. Препараттың жүйелі қан ағымына өзгеріссіз күйінде түскен мөлшері 10-20% жуықты құрайтындықтан, ішектік метаболизмі левокарнитиннің пероральді дозасының шамамен 80-90%-нің шығарылуына жауапты деп есептеледі.

Ішектік метаболизмінің өнімдері  $\gamma$ -бутиробетайн мен ТМА сіңіріледі,  $\gamma$ -бутиробетайн өзгеріссіз күйінде несеппен шығарылады, ал ТМА бауырлық метаболизмі барысында триметиламин N-оксидіне (ТМАО) айналады, ол ТМА өзгермеген күйінің аздаған мөлшерімен бірге несепте анықталады.

Бүйректің ауыр жеткіліксіздігі бар немесе диализдегі пациенттерде левокарнитинді ұзақ уақыт пероральді қолдану ТМА мен ТМАО қанда жинақталуына алып келуі, және соның салдары ретінде, пациенттерде несепінде, шығарған демінде және тер бөліністерінде

өткір «балық иісінің» болуымен сипатталатын патологиялық жай-күй – триметиламинурияны тудыруы мүмкін.

### **5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері**

Егеуқұйрықтар мен тышқандарда (*Mus musculus*) 7 күн қатарынан, жедел уытылығына жүргізілген зерттеулерден пероральді енгізгенде 8000 мг/кг және инъекция жолымен енгізгенде 4000 мг/кг жоғары дозасын қабылдағандағы LD<sub>50</sub> анықталды.

Егеуқұйрықтар мен иттерге препаратты 12 ай бойы пероральді енгізумен жүргізілген зерттеулерден, өлімге соқтырған жағдайлар, сондай-ақ, негізгі ағзалардың функциялары мен гистологиялық құрылымдарының елеулі өзгерістері анықталмады.

Тератогендік әсерін зерттеулер левокарнитиннің, буаздық пен эмбриофетальді дамуға зиянды әсерін тигізбейтінін көрсетті.

## **6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ**

### **6.1. Қосымша заттардың тізбесі**

Алма қышқылы

Сұйық мальтитол

Метилпарагидроксибензоат

Пропилпарагидроксибензоат

Шие хош иістендіргіші

Тазартылған су

### **6.2 Үйлесімсіздігі**

Левокарнитиннің басқа препараттармен белгілі үйлесімсіздіктері жоқ.

### **6.3 Жарамдылық мерзімі**

4 жыл.

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

### **6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

25°C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

### **6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы**

100 мл препараттан ақ түсті полиэтиленнен жасалған бұрандалы қақпағы бар янтарь түсті шыны бөтелкеде.

1 бөтелке мөлдір полипропиленнен жасалған өлшеуіш стақан (2,5-15 мл дозалау үшін) мен қазақ және орыс тілдеріндегі қолдану жөніндегі нұсқаулықпен бірге картон қорапта.

### **6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары**

Ерекше талаптар жоқ.

### **Дәріханалардан босатылу шарттары**

Рецептсіз.

## **7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ**

«Уорлд Медицин Илач Сан. ве Тидж. А.Ш.», Түркия

15 Теммуз Мах., Джами Йолу Джад. № 50, Гюнешли, Багджылар, Стамбул, Түркия.

Тел: +90 (212) 474 70 50

Факс: +90 (212) 474 09 01

e-mail: [info@worldmedicine.com.tr](mailto:info@worldmedicine.com.tr)

### **7.1. ТІРКЕУ КУӘЛІГІН ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ**

«RIN Pharm» ЖШС (РИН Фарм), Алматы қ., Сүйінбай д-лы 222 Б

Тел/факс.: 8 (7272) 529090

e-mail: [rin\\_pharma@mail.ru](mailto:rין_pharma@mail.ru)

**8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ**

**9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУДІ, ҚАЙТА ТІРКЕУДІ РАСТАУ) КҮНІ**

Алғашқы тіркелген күні:

**10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ**

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасы <http://www.ndda.kz> ресми сайтында қолжетімді