

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr ODAN LEVOCARNITINE

Lévodopamine solution par voie orale, USP

100 mg / ml

Acides aminés et dérivés

Odan Laboratories Ltd.
325 avenue Stillview
Pointe Claire, QC
H9R 2Y6

Date de révision:
5 septembre 2019

Numéro de contrôle de la présentation: 222026

Table des matières

PART I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT.....	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS.....	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	4
EFFETS INDÉSIRABLES	6
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	12
SURDOSAGE	14
MODE D' ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	15
ENTREPOSAGE ET STABILITÉ	17
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	18
PART II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	19
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUE.....	19
ESSAIS CLINIQUES	20
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	20
TOXICOLOGIE.....	22
RÉFÉRENCES	23
PART III: RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	24

ODAN LEVOCARNITINE
Lévodarnitine solution par voie orale, USP
100 mg / ml

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et concentration	Ingrédients non médicamenteux cliniquement importants
Orale	Solution 1 g / 10 ml (100 mg / mL)	Arôme de cerise sauvage, D, L-acide malique, eau purifiée, méthylparabène, propylparabène, sirop de saccharose

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

ODAN LEVOCARNITINE (lévodarnitine en solution par voie orale) est indiqué pour :

- Le traitement de la carence en carnitine systémique primaire
- Le traitement aigu et chronique des patients souffrant d'une erreur innée du métabolisme qui entraîne une carence en carnitine secondaire

Chez certains patients, en particulier ceux présentant une cardiomyopathie, une supplémentation en carnitine atténue rapidement les signes et les symptômes. Le traitement doit inclure, en plus de la carnitine, une thérapie de soutien ou autre, comme indiqué par l'état du patient.

Gériatrie (> 65 ans) :

On ne dispose que de données limitées; ODAN LEVOCARNITINE devrait être utilisé avec prudence chez ces patients.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'évaluation de la carnitine dans le cas de la carence primaire et de la carence secondaire en carnitine a inclus des patients pédiatriques.

CONTRE-INDICATIONS

Patients présentant une hypersensibilité connue au médicament ou à l'un de ses ingrédients. Pour une liste complète, voir la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de cette monographie.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ODAN LEVOCARNITINE (lévocarnitine en solution par voie orale) contient du saccharose. Cet aspect doit être pris en considération lors d'une utilisation chez les patients diabétiques et ceux suivant un régime faible en calories.

Carcinogenèse et mutagenèse

Aucune donnée humaine n'est disponible. Voir la section TOXICOLOGIE.

Tractus gastro-intestinal

La consommation rapide d'ODAN LEVOCARNITINE peut entraîner des réactions gastro-intestinales.

Rénal

L'innocuité et l'efficacité des formulations orales de lévocarnitine n'ont pas été évaluées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

L'utilisation chronique ou l'administration de doses élevées (supérieures à un gramme par dose) des formulations orales de lévocarnitine pendant de longues périodes de temps n'est pas recommandée chez les patients ayant une fonction rénale gravement compromise ou chez les patients souffrant d'une IRT sous dialyse, en raison de l'accumulation des principaux métabolites formés après une administration orale (la triméthylamine [TMA] et la triméthylamine-N-oxyde [TMAO]). Des taux accrus de TMA chez les patients sous dialyse ont été signalés comme étant associés à des effets neurophysiologiques possibles. En outre, l'élimination inefficace de la TMA peut entraîner le développement du syndrome « odeur de poisson ».

Seule la formulation intraveineuse de lévocarnitine est indiquée pour une utilisation chez les patients souffrant d'une IRT sous hémodialyse.

Populations particulières

Femmes enceintes :

Des études de reproduction ont été réalisées sur le rat et le lapin à des doses 3,8 fois supérieures à la dose humaine, sur la base de la surface corporelle et n'ont révélé aucun signe d'une perte de fertilité ou d'un préjudice au fœtus causé par la lévocarnitine. Aucune étude adéquate et contrôlée n'a cependant été menée chez la femme enceinte. Étant donné que les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réaction humaine, ce médicament ne doit être utilisé pendant la grossesse que s'il est manifestement nécessaire.

Femmes qui allaitent :

La lévocarnitine n'a pas été étudiée chez les femmes qui allaitent. La lévocarnitine ne doit être utilisée par les femmes qui allaitent que si les bienfaits pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour l'enfant à la suite d'une exposition excessive à la carnitine. Des études chez les vaches laitières

indiquent que la concentration de lévocarnitine dans le lait est augmentée après une administration exogène de lévocarnitine. Chez les mères qui allaitent et qui reçoivent de la lévocarnitine, les risques pour l'enfant d'un apport excessif en carnitine doivent être comparés aux avantages de la supplémentation en lévocarnitine pour la mère. On pourrait envisager l'abandon de l'allaitement ou du traitement à base de lévocarnitine.

Gériatrie (> 65 ans) :

On ne dispose que de données limitées; ODAN LEVOCARNITINE devrait être utilisé avec prudence chez ces patients.

Pédiatrie (< 18 ans) :

L'évaluation de la carnitine dans le cas de la carence primaire et de la carence secondaire en carnitine a inclus des patients pédiatriques. Des données issues d'études cliniques et d'expériences suggèrent que l'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas associée à une différence dans l'innocuité ou l'efficacité.

Surveillance et essais de laboratoire

Surveillance du rapport international normalisé (RIN) : Le RIN doit être surveillé chez les patients traités de façon concomitante par des anticoagulants et de la lévocarnitine^{1,6}.

La surveillance devrait comprendre des analyses périodiques de la chimie sanguine, la prise des signes vitaux, l'analyse des concentrations plasmatiques de carnitine et l'évaluation de l'état clinique général.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables au médicament

Divers symptômes gastro-intestinaux bénins ont été rapportés lors de l'administration à long terme de L ou de D,L-carnitine par voie orale; il s'agit notamment de nausées transitoires, de vomissements, de crampes abdominales et de diarrhée. Une myasthénie bénigne a été décrite, mais uniquement chez les patients urémiques recevant de la D,L-carnitine.

Les effets indésirables gastro-intestinaux notés lorsque lévocarnitine en solution par voie orale est dissous dans des liquides peuvent être évités par une consommation lente de la solution ou par une plus grande dilution. Diminuer la posologie suffit souvent à diminuer ou à éliminer les odeurs corporelles qui sont associées au médicament ou les symptômes gastro-intestinaux du patient lorsqu'ils sont présents.

Des crises convulsives ont été rapportées chez des patients avec ou sans antécédents de crises convulsives et recevant de la lévocarnitine soit par voie orale ou intraveineuse. Chez les patients ayant des antécédents de crises convulsives, une augmentation de la fréquence et/ou de la gravité des crises convulsives a été rapportée.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments pour l'approximation des taux.

Le tableau ci-dessous répertorie les événements indésirables qui ont été rapportés dans deux essais à double insu et à contrôle placebo menés chez des patients sous hémodialyse chronique. Les événements survenus à une fréquence supérieure ou égale à 5% sont rapportés sans égard à la causalité.

Tableau 1 Effet indésirables avec une fréquence de $\geq 5\%$ indépendamment de la cause, par système organique

	Placebo (n = 63)	Lévocabarnitine 10 mg (n = 34)	Lévocabarnitine 20 mg (n = 62)	Lévocabarnitine 40 mg (n = 34)	Lévocabarnitine 10, 20 et 40 mg (n = 130)
<i>Organisme dans son ensemble</i>					
Douleur abdominale	17	21	5	6	9
Blessure accidentelle	10	12	8	12	10
Réaction allergique	5	6			2
Asthénie	8	9	8	12	9
Maux de dos	10	9	8	6	8
Douleur thoracique	14	6	15	12	12
Fièvre	5	6	5	12	7
Syndrome grippal	40	15	27	29	25
Maux de tête	16	12	37	3	22
Infection	17	15	10	24	15
Réaction au site d'injection	59	38	27	38	33
Douleur	49	21	32	35	30
<i>Cardiovasculaire</i>					
Arythmie	5	3		3	2
Fibrillation auriculaire			2	6	2
Trouble cardiovasculaire	6	3	5	6	5
Anomalie à l'électrocardiogramme		3		6	2
Hémorragie	6	9	2	3	4
Hypertension	14	18	21	21	20
Hypotension	19	15	19	3	14

	Placebo (n = 63)	Lévodopamine 10 mg (n = 34)	Lévodopamine 20 mg (n = 62)	Lévodopamine 40 mg (n = 34)	Lévodopamine 10, 20 et 40 mg (n = 130)
Palpitations		3	8		5
Tachycardie	5	6	5	9	6
Trouble vasculaire	2		2	6	2
Digestif					
Anorexie	3	3	5	6	5
Constipation	6	3	3	3	3
Diarrhée	19	9	10	35	16
Dyspepsie	10	9	6		5
Trouble gastro- intestinal	2	3		6	2
Mélèna	3	6			2
Nausée	10	9	5	12	8
Atonie gastrique	5				
Vomissement	16	9	16	21	15
Système endocrinien					
Trouble parathyroïdien	2	6	2	6	4
Sanguin/lymphatique					
Anémie	3	3	5	12	6
Métabolique et nutritionnel					
Hypercalcémie	3	15	8	6	9
Hyperkaliémie	6	6	6	6	6
Hypervolémie	17	3	3	12	5
Œdème périphérique	3	6	5	3	5
Perte de poids	3	3	8	3	5
Gain de poids	2	3		6	2
Musculo-squelettique					
Crampes dans les jambes	13		8		4
Myalgie	6				
Nerveux					
Anxiété	5		2		1
Dépression	3	6	5	6	5
Étourdissements	11	18	10	15	13
Dépendance aux drogues	2	6			2
Hypertonie	5	3			1
Insomnie	6	3	6		4

	Placebo (n = 63)	Lévodopamine 10 mg (n = 34)	Lévodopamine 20 mg (n = 62)	Lévodopamine 40 mg (n = 34)	Lévodopamine 10, 20 et 40 mg (n = 130)
Paresthésie	3	3	3	12	5
Vertige		6			2
Respiratoire					
Bronchite			5	3	3
Exacerbation de la toux	16		10	18	9
Dyspnée	19	3	11	3	7
Pharyngite	33	24	27	15	23
Trouble respiratoire	5				
Rhinite	10	6	11	6	9
Sinusite	5		2	3	2
Peau et annexes					
Prurit	13		8	3	5
Éruption cutanée	3		5	3	3
Sens spéciaux					
Amblyopie	2		6		3
Trouble oculaire	3	6	3		3
Altération du goût			2	9	3
Uro-génital					
Infection des voies urinaires	6	3	3		2
Insuffisance rénale	5	6	6	6	6

Effets indésirables liés au médicament moins fréquents lors des essais cliniques (< 5%)

Voici les événements indésirables, catégorisés par le système organique, qui ont été signalés dans deux essais à double insu à contrôle placebo à une fréquence inférieure à 5% chez des patients sous hémodialyse chronique, sans égard à la causalité.

Corps en entier : odeur corporelle, frissons, kyste, œdème du visage, douleurs au cou, néoplasme, réactivation de la tuberculose

Cardiovasculaire : sténose aortique, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, bloc auriculo-ventriculaire du second degré, trouble coronarien, arrêt cardiaque, inversedement de l'onde T, hypotension orthostatique, tachycardie supraventriculaire, anomalie vasculaire, vasodilatation

Appareil digestif : cholinestérase, colite, sécheresse buccale, duodénite, flatulence, gastrite, gastroentérite, gingivite, hématurie, hépatite, iléus, résultats anormaux aux analyses de la fonction hépatique, nausées et vomissements, ulcère gastro-

duodéal, parodontite (pyorrhée), caries dentaires, troubles dentaires, décoloration de la langue, colite ulcéreuse

Sanguin/lymphatique : trouble de la coagulation, ecchymoses, érythrocytes anormaux, anémie hypochrome, leucopénie, thrombocytopénie

Métabolisme/nutrition : avitaminose, oedème, hyperphosphatémie, hypocalcémie, hypoglycémie, acidose

Musculo-squelettique : arthralgie, arthrite, bursite, spasme généralisé, myopathie, ostéoporose, fracture pathologique (fracture osseuse spontanée), trouble des tendons, ténosynovite

Nerveux : démarche anormale, agitation, amnésie, convulsions, diplopie, hallucinations, hypotonie, névrite périphérique

Respiratoire : asthme, atélectasie, épistaxis, hémoptysie, hoquet, trouble pulmonaire, œdème pulmonaire, épanchement pleural, pneumonie

Peau et annexes : acné, peau sèche, carcinome de la peau, maladie de la peau, ulcère de la peau, sueur, urticaire, éruption vésiculobulleuse

Sens spéciaux : conjonctivite, trouble des oreilles, douleur aux oreilles, douleur oculaire, glaucome, hémorragie oculaire, kérato-conjonctivite, acouphènes

Appareil génito-urinaire : dyspareunie, trouble de l'endomètre, lactation chez la femme, trouble des voies urinaires, urgence urinaire, hémorragie vaginale, candidose vaginale

Résultats hématologiques et de chimie clinique anormaux

Des cas d'anémie, d'hypercalcémie et d'hyperkaliémie ont été observés dans les deux essais à double insu et à contrôle placebo menés chez des patients sous hémodialyse chronique (voir le tableau 1).

Effets indésirables au médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

D'autres rapports d'événements indésirables graves temporellement associés à la lévocarnitine au cours de l'expérience post-commercialisation mondiale sont inclus ci-dessous. Étant donné que ces effets sont signalés sur une base volontaire et qu'on ignore la taille de la population, il n'est pas toujours possible d'évaluer précisément leur fréquence ou de clairement établir une relation de causalité avec l'exposition à la lévocarnitine.

Corps en entier : anaphylaxie

Dermatologique : nécrolyse épidermique toxique

Gastro-intestinal : cholécystite

Hématologique : formation de granulomes nécrotiques, hausse du RIN, carence en vitamine K, taux de prothrombine anormal

Infection : sepsie

Métabolique : hypoglycémie

Musculo-squelettique: rhabdomyolyse

Système nerveux : psychose, crises convulsives

Respiratoire : bronchospasme, œdème du larynx

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Anticoagulants : Il existe des signes que la co-administration d'anticoagulants comme l'acénocoumarol ou la warfarine avec de la lévocarnitine pourrait entraîner une hausse du RIN. Le RIN des patients prenant la lévocarnitine en concomitance avec des anticoagulants devraient être contrôlés convenablement et le traitement devrait être révisé si nécessaire. Le mécanisme d'action de cette interaction médicamenteuse est inconnu. (voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-aliment

Aucune interaction n'a été établie avec les aliments.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction n'a été établie avec les herbes médicinales.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Aucune interaction n'a été établie avec les essais en laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

ODAN LEVOCARNITINE en solution par voie orale peut être consommé seul ou dissous dans une boisson ou un autre aliment liquide. Les doses doivent être espacées régulièrement toute la journée (toutes les trois ou quatre heures), de préférence pendant ou après les repas, et doivent être consommées lentement afin de maximiser la tolérance. Les doses plus élevées devraient être administrées avec prudence et seulement lorsque leur bienfait éventuel est appuyé par des considérations cliniques et

biochimiques.

Posologie recommandée et modification posologique

La posologie recommandée pour la lévocarnitine est de 1 à 3 g / jour pour un sujet de 50 kg, ce qui équivaut à de 10 à 30 ml / jour de ODAN-LEVOCARNITINE en solution par voie orale. La posologie doit commencer à 1 g / jour (10 ml / jour) et être augmentée lentement, tout en évaluant la tolérance et la réponse thérapeutique. Les doses plus élevées devraient être administrées avec prudence et seulement lorsque leur bienfait éventuel est appuyé par des considérations cliniques et biochimiques.

Gériatrie (> 65 ans) :

On ne dispose que de données limitées; ODAN LEVOCARNITINE devrait être utilisé avec prudence chez ces patients.

Pédiatrie (< 18 ans) :

La posologie recommandée de lévocarnitine est de 50 à 100 mg / kg / jour, ce qui est équivalent à 0,5 ml / kg / jour de ODAN LEVOCARNITINE en solution par voie orale. La posologie doit commencer à 50 mg / kg / jour et être augmentée lentement à un maximum de 3 g / jour (30 ml / jour) tout en évaluant la tolérance et la réponse thérapeutique. Les doses plus élevées devraient être administrées avec prudence et seulement lorsque leur bienfait éventuel est appuyé par des considérations cliniques et biochimiques.

Dose oubliée

Si une dose de médicament est oubliée, elle doit être prise dès que possible. Cependant, s'il est bientôt l'heure de prendre la prochaine dose, il faut sauter la dose oubliée et reprendre le calendrier posologique normal.

Administration

ODAN LEVOCARNITINE (lévocarnitine en solution par voie orale) :

Pour usage par voie orale uniquement.

SURDOSAGE

Aucune toxicité n'a été rapportée. La lévocarnitine est facilement éliminée du plasma par dialyse. Un surdosage doit être traité avec des soins de soutien.

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La lévocarnitine est une substance naturelle nécessaire au métabolisme énergétique chez les mammifères. Elle s'est avérée faciliter l'entrée des acides gras à longue chaîne dans les mitochondries cellulaires, délivrant ainsi le substrat pour l'oxydation et la production d'énergie subséquente. Les acides gras sont utilisés comme substrat énergétique dans tous les tissus, sauf le cerveau. Dans le muscle squelettique et cardiaque, les acides gras sont le substrat principal pour la production d'énergie.

Pharmacodynamie

La carence en carnitine primaire systémique est caractérisée par de faibles concentrations de lévocarnitine dans le plasma, les globules rouges (GR) et/ou les tissus. Il n'a pas été possible de départager les symptômes qui sont dus à une carence en carnitine de ceux qui sont dus à l'acidose organique sous-jacente, étant donné que l'on peut s'attendre à ce que les symptômes de deux anomalies s'améliorent avec la lévocarnitine. La documentation rapporte que la carnitine peut favoriser l'excrétion des acides organiques ou des acides gras en excès chez les patients souffrant de défaillance du métabolisme des acides gras et/ou d'acidopathies organiques spécifiques causant l'accumulation des esters de l'acyle-coenzyme A (acylCoA).^{2,3,4,5,8,9}

La carence en carnitine secondaire peut être la conséquence d'erreurs innées du métabolisme ou de facteurs iatrogènes comme une hémodialyse. La lévocarnitine peut atténuer les anomalies métaboliques des patients souffrant d'erreurs innées du métabolisme qui se traduisent par l'accumulation d'acides organiques toxiques. Les conditions pour lesquelles cet effet a été démontré sont l'acidurie glutarique II, l'acidurie méthyle-malonique, l'acidémie propionique et la carence en acylCoA-déshydrogénase des acides gras à chaîne moyenne.^{11,12}

Une auto-intoxication se produit chez ces patients en raison de l'accumulation de composés de l'acylCoA qui perturbent le métabolisme intermédiaire. L'hydrolyse subséquente du composé acylCoA jusqu'à son acide libre a pour résultat une acidose qui peut être mortelle. La lévocarnitine élimine le composé acylCoA par la formation d'acylcarnitine, qui est rapidement excrétée. La carence en carnitine est définie biochimiquement par des concentrations plasmatiques anormalement faibles en carnitine libre, soit moins de 20 µmol / L une semaine après l'interruption, et peut être associée à de faibles concentrations tissulaires et/ou urinaires. En outre, ce problème médical pourrait être associé à un rapport des concentrations plasmatiques d'acylcarnitine/lévocarnitine supérieur à 0,4 ou à des concentrations anormalement élevées d'acylcarnitine dans l'urine. Chez les prématurés et les nouveau-nés, la carence secondaire est définie comme des concentrations plasmatiques de lévocarnitine sous les concentrations normales selon l'âge.

Les patients souffrant d'insuffisance rénale terminale (IRT) sous hémodialyse peuvent avoir de faibles concentrations de carnitine plasmatiques et un rapport acylcarnitine/carnitine augmenté en raison d'un apport réduit en produits carnés et laitiers, d'une réduction de la synthèse rénale et de pertes dialytiques. Certains états cliniques fréquents chez les patients sous hémodialyse comme les malaises, une faiblesse musculaire, une cardiomyopathie et des arythmies cardiaques peuvent être liés au métabolisme anormal de la carnitine.

Pharmacocinétique

Absorption :

Le délai avant l'obtention de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) après une administration orale de lévocarnitine est de 3,3 heures.

La biodisponibilité absolue est de $15,1 \pm 5,3\%$ pour lévocarnitine en comprimés et $15,9 \pm 4,9\%$ pour lévocarnitine en solution par voie orale, calculée après correction pour les concentrations plasmatiques endogènes de lévocarnitine en circulation.

Distribution :

La clairance corporelle totale moyenne de la lévocarnitine (dose/aire sous la courbe [ASC], y compris les concentrations endogènes de référence) est de 4,00 L / h.

Le volume de distribution (VDD) moyen à l'état d'équilibre de la dose administrée par voie intraveineuse au-dessus des taux endogènes de référence est de $29,0 \text{ L} \pm 7,1 \text{ L}$ (environ $0,39 \text{ L} / \text{kg}$).

La demi-vie de distribution moyenne est de 0,585 heure et la demi-vie terminale apparente moyenne est de 17,4 heures.

La lévocarnitine ne se lie pas aux protéines plasmatiques ou à l'albumine.

Métabolisme :

De 58 à 65% de la dose de L-carnitine administrée par voie orale est récupérée dans l'urine et les fèces en 5 à 11 jours.

Après une administration orale, la lévocarnitine non absorbée est métabolisée en triméthylamine et en γ -butyrobétaïne par la microflore bactérienne du tractus gastro-intestinal. La triméthylamine est absorbée et convertie en triméthylamine N-oxyde, qui est principalement excrétée dans l'urine. La γ -butyrobétaïne est principalement excrétée dans les fèces (0,44 à 45% de la dose administrée).

Excrétion :

L'excrétion urinaire de la lévocarnitine administrée par voie orale se situe entre 4 et 9% de la dose.

L'excrétion fécale de la carnitine totale est inférieure à 2% de la dose orale administrée.

Un total de $73,1\% \pm 16\%$ de la dose de lévocarnitine peut être excrétée dans l'urine au cours de l'intervalle 0 – 24 h après une seule administration IV de lévocarnitine.

Populations particulières et états pathologiques Gériatrie (> 65 ans) : Aucune donnée disponible.

Pédiatrie (< 18 ans) : Aucune donnée disponible.

Insuffisance rénale :

L'innocuité et l'efficacité des formulations orales de lévocarnitine n'ont pas été évaluées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale.

La pharmacocinétique de la lévocarnitine a été étudiée chez 12 patients souffrant d'IRT et sous hémodialyse depuis au moins 6 mois après une ou plusieurs administrations IV post-dialyse de 20 mg / kg de lévocarnitine trois fois par semaine pendant neuf semaines consécutives. Avant l'administration de lévocarnitine, les concentrations plasmatiques endogènes de lévocarnitine étaient d'environ 20 nmol / ml pré-dialyse et de 5,6 nmol / ml post-dialyse chez ces patients.

Les concentrations plasmatiques endogènes de lévocarnitine normaux sont d'environ 40 à 50 nmol /

ml. Après l'administration IV post-dialyse répétée de 20 mg / kg de lévocarnitine, la concentration de lévocarnitine plasmatique post-dialyse et pré-administration a été restaurée à des niveaux physiologiques (40 nmol / ml) en environ 8 semaines.

Les concentrations plasmatiques ont été déterminées dans deux essais cliniques contrôlés menés chez des patients sous dialyse depuis au moins 6 mois. Les concentrations étaient inférieures à la normale avant l'administration de lévocarnitine. L'administration intraveineuse de lévocarnitine a causé leur hausse d'une manière similaire à ce qui a eu lieu au cours de l'étude sur la pharmacocinétique. Une relation linéaire entre les concentrations plasmatiques de lévocarnitine et les doses IV de lévocarnitine (10, 20 et 40 mg / kg) a été constatée.

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

ODAN LEVOCARNITINE (lévocarnitine en solution par voie orale) devrait être conservé à la température ambiante (15 à 30 °C). Éviter la chaleur excessive. Protéger du gel.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ODAN LEVOCARNITINE (lévocarnitine en solution par voie orale) 1 g / 10 ml (100 mg / ml) est une solution buvable claire à l'arôme de cerise fourni dans des contenants en plastique multidoses de 118 ml (4 oz liq). **Pour usage par voie orale uniquement.** Chaque contenant de 118 ml d'ODAN-LEVOCARNITINE (lévocarnitine) en solution par voie orale contient 1 g de lévocarnitine par 10 ml. Cette formulation contient également un arôme de cerise sauvage, du D,L-acide malique, de l'eau purifiée et du sirop de saccharose. Du méthylparabène et du propylparabène sont ajoutés comme agents de conservation. Le pH est d'environ 5.

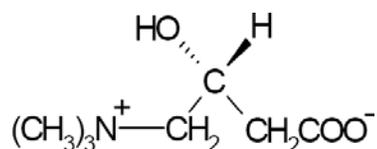
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Lévocabarnitine
Nom chimique :	3-carboxy-2(<i>R</i>)-hydroxy-N,N,N-triméthyl-1-propanaminium, sel inerte
Formule moléculaire :	C ₇ H ₁₅ NO ₃
Poids moléculaire :	161,20

Formule développée :



Propriétés physicochimiques :

La lévocabarnitine est une molécule porteuse dans le transport des acides gras à longue chaîne à travers la membrane mitochondriale interne. En tant que substance médicamenteuse en vrac, elle se présente sous la forme d'une poudre cristalline blanche hygroscopique ayant un point de fusion compris entre 196 et 197 °C. Elle est facilement soluble dans l'eau et l'alcool chaud tandis qu'elle est insoluble dans l'acétone. Le pH d'une solution (1:20) est compris entre 6 et 8 et son pKa est de 3,8.

ESSAIS CLINIQUES

Les études pharmacocinétiques et cliniques menées sur la lévocarnitine ont révélé que l'administration de lévocarnitine aux patients souffrant d'une IRT et sous hémodialyse cause une augmentation des concentrations plasmatiques de lévocarnitine. Dans une étude, les concentrations d'azote uréique du sang (BUN), de créatinine et de phosphore sanguins ont diminué lors de l'administration de lévocarnitine. Dans une autre étude, des hausses de l'hématocrite, des diminutions des épisodes d'hypotension et l'amélioration du bien-être ont été observées, mais pas de façon statistiquement significative.

Études comparatives de biodisponibilité

Dans le cadre d'une étude de biodisponibilité relative portant sur 15 volontaires adultes en bonne santé de sexe masculin, 2 g de lévocarnitine solution par voie orale BID, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) était de 80 nmol / ml et le délai jusqu'à l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) était de 3,3 heures. Les deux formulations orales ont été jugées bioéquivalentes selon la procédure d'évaluation de l'intervalle de confiance (deux tests T unilatéraux avec des intervalles de confiance à 90% contenus dans la plage de 80 à 120 %).

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Métabolisme et excrétion

De 58 à 65% de la dose radioactive administrée a été retrouvée dans l'urine et les fèces en 5 à 11 jours dans le cadre d'une étude pharmacocinétique où cinq volontaires adultes normaux de sexe masculin ont reçu une dose orale de [³H-méthyl]-L-carnitine après 15 jours d'un régime à haute teneur en carnitine plus un autre supplément de carnitine. La concentration maximale de [³H-méthyl]-L-carnitine dans le sérum s'est produite de 2,0 à 4,5 h après l'administration du médicament. Après une administration orale, la lévocarnitine non absorbée est métabolisée en triméthylamine et en γ -butyrobétaïne par la microflore bactérienne du tractus gastro-intestinal. La triméthylamine est absorbée et convertie en triméthylamine N-oxyde, qui est principalement excrété dans l'urine. Le [³H]- γ -butyrobétaïne est excrété principalement dans les fèces (0,44 à 45% de la dose administrée). L'excrétion urinaire de la lévocarnitine se situe entre 4 et 8% de la dose. L'excrétion fécale de la carnitine totale est inférieure à 2% de la dose administrée.¹⁰

Une fois un état d'équilibre obtenu après quatre jours d'administration orale de lévocarnitine en comprimés (1 980 mg toutes les 12 heures) ou en solution par voie orale (2 000 mg toutes les 12 heures) chez 15 volontaires en bonne santé de sexe masculin, l'excrétion urinaire moyenne de lévocarnitine pendant un intervalle posologique unique (12 h) était d'environ 9% de la dose administrée par voie orale (non corrigée pour l'excrétion urinaire endogène).

Biodisponibilité/pharmacocinétique

Les profils de concentration plasmatique de lévocarnitine après une dose de 20 mg / kg de lévocarnitine en bolus intraveineux lent de 3 minutes ont été décrits par un modèle à deux compartiments. Après une administration IV unique, 73,1% \pm 16% de la dose de lévocarnitine a été excrétée dans l'urine au cours de l'intervalle de 0 à 24 h. En utilisant les concentrations plasmatiques

non corrigées pour la lévocarnitine endogène, la demi-vie de distribution moyenne était de 0,585 heure et la demi-vie apparente d'élimination terminale moyenne était de 17,4 heures.

La biodisponibilité absolue de la lévocarnitine provenant des deux formulations orales de lévocarnitine, calculée après correction pour les concentrations plasmatiques endogènes de lévocarnitine en circulation, était de $15,1 \pm 5,3\%$ pour lévocarnitine en comprimés et de $15,9 \pm 4,9\%$ pour lévocarnitine en solution par voie orale.

La clairance corporelle totale de la lévocarnitine (dose/aire sous la courbe, y compris les concentrations de base endogènes) donne une moyenne de 4,00 L / h. Les taux de référence endogènes n'ont pas été soustraits puisque la clairance corporelle totale de la lévocarnitine ne distingue pas entre les sources exogènes de lévocarnitine et la lévocarnitine synthétisée de manière endogène. Le volume de distribution (VDD) à l'état d'équilibre de la dose administrée par voie intraveineuse au-dessus des niveaux endogènes de référence a été établi à une moyenne de $29,0 \text{ L} \pm 7,1 \text{ L}$ (environ $0,39 \text{ L} / \text{kg}$), ce qui est une sous-estimation du VDD réel étant donné que la lévocarnitine plasmatique est connue pour atteindre un état d'équilibre lentement avec, par exemple, la lévocarnitine musculaire.

La lévocarnitine n'était pas liée aux protéines plasmatiques ou à l'albumine lors des essais réalisés, peu importe la concentration ou l'espèce, y compris l'être humain.⁷

La pharmacocinétique de la lévocarnitine a été étudiée chez 12 patients souffrant d'IRT et sous hémodialyse depuis au moins six mois après une ou plusieurs administrations IV post-dialyse de 20 mg / kg de lévocarnitine trois fois par semaine pendant neuf semaines consécutives. Avant l'administration de lévocarnitine, les concentrations plasmatiques endogènes de lévocarnitine étaient d'environ 20 nmol / ml pré-dialyse et de 5,6 nmol / ml post-dialyse chez ces patients. Les taux plasmatiques endogènes de lévocarnitine normaux sont d'environ 40 à 50 nmol / ml. Après l'administration IV post-dialyse répétée de 20 mg / kg de lévocarnitine, la concentration de lévocarnitine plasmatique post-dialyse et pré-administration a été restaurée à des niveaux physiologiques (40 nmol / ml) en environ huit semaines.

Les concentrations plasmatiques ont été déterminées dans deux essais cliniques contrôlés menés chez des patients sous dialyse depuis au moins 6 mois. Les concentrations étaient inférieures à la normale avant l'administration de lévocarnitine. L'administration intraveineuse de lévocarnitine a causé leur hausse d'une manière similaire à ce qui a eu lieu au cours de l'étude sur la pharmacocinétique. Une relation linéaire entre les concentrations plasmatiques de lévocarnitine et les doses IV de lévocarnitine (10, 20 et 40 mg / kg) a été constatée.

TOXICOLOGIE

La lévocarnitine, en tant que sel interne ou sel de chlorhydrate, a été évaluée dans des tests de toxicité aiguë, subaiguë, subchronique et chronique, dans des tests sur la reproduction et dans une évaluation de la mutagénicité.

Toxicité

Des études de toxicité aiguë ont été effectuées sur la souris et le rat (voies IV, IP et IM) et chez le lapin par voie intraveineuse. Des tests subaigus ont été effectués chez le lapin (IV) et le chien (par voie orale). La toxicité subchronique a été évaluée chez le rat (par voie orale et intraveineuse). La toxicité chronique par voie orale et par voie intramusculaire a été évaluée chez le rat et le chien.

Chez la souris, la DL₅₀ orale variait entre 8 400 et 30 000 mg / kg. La DL₅₀ intraveineuse était comprise entre 2 000 et 5 000 mg / kg. Le rat avait une DL₅₀ orale comprise entre 6 100 et 18 000 mg / kg, tandis que cette plage s'étendait de 2 000 à 5 500 mg / kg pour la voie intraveineuse. Le lapin avait une DL₅₀ intraveineuse supérieure à 7 800 mg / kg. Les signes prédominants d'une toxicité comprenaient une diarrhée passagère, une dépression et de légères convulsions cloniques. Les décès se sont produits entre 1 heure et 72 heures, selon la voie et le débit d'administration.

Dans les études de toxicité à doses multiples chez le rat, le lapin et le chien, la lévocarnitine a causé des selles liquides, des vomissements et un léger retard au niveau du gain de poids chez le chien. Un certain nombre de différences hématologiques et de la chimie sérique ont été observés par rapport aux groupes témoins, mais les valeurs étaient pour la plupart dans les limites normales et inconstantes pendant et entre les études. Aucune toxicité manifeste n'a été observée par voie orale ou parentérale.

Tératogenèse et mutagenèse

La fertilité et la reproduction ont été étudiées chez le rat (par voie orale). La foetotoxicité et la tératogénicité ont également été étudiées chez deux espèces (le rat et le lapin – oralement et par voie IM). Des études sur l'innocuité péri et postnatale ont été effectuées chez le rat et le lapin (oralement). La mutagénicité a été évaluée par les méthodes de la mutation inverse, de la conversion génique, de la mutation directe et du test du micronoyau chez la souris.

La lévocarnitine n'a provoqué aucun effet indésirable dans les études sur la reproduction ou la tératogénicité chez le rat et le lapin. Les cinq tests de mutagénicité ont été négatifs. Sur la base des résultats ci-dessus, il a été conclu que la lévocarnitine, testée dans un large éventail d'études de toxicité orale et parentérale à des doses élevées, n'a pas causé d'effets négatifs importants.

Les tests de mutagénicité qui ont été exécutés sur le *Salmonella typhimurium*, le *Saccharomyces cerevisiae* et le *Schizosaccharomyces pombe* n'indiquent pas que la lévocarnitine est mutagène. Aucune étude à long terme n'a été effectuée chez l'animal pour évaluer la carcinogénicité du composé.

RÉFÉRENCES

1. Bachmann H U, Hoffmann A. Interaction of food supplement L-carnitine with oral anticoagulant acenocoumarol. *Swiss Med Wkly* 2004; 134:386
2. Bohmer T, Rydning A, and Solberg HE. Carnitine levels in human serum in health and disease. *Clin. Chim. Acta* 1974; 57:55-61.
3. Brooks H, Goldberg L, Holland R et coll. Carnitine-induced effects on cardiac and peripheral hemodynamics. *J. Clin. Pharmacol.* 1977; 17:561-568.
4. Christiansen R, and Bremer J. Active transport of butyrobetaine and carnitine into isolated liver cells. *Biochim. Biophys. Acta* 1976; 448:562-577.
5. Lindstedt S, and Lindstedt G. Distribution and excretion of carnitine in the rat. *Acta Chem. Scand.* 1961; 15:701-702.
6. Marinez E et coll. Potentiation of acenocoumarol action by L-carnitine. *I. Intern Med.* 1993; 233 (1): 94
7. Marzo A, Arrigoni Martelli E, Mancinelli A, Cardace G, Corbelletta C, Bassani E, and Solbiati M. Protein binding of L-carnitine family components. *Eur. J. Drug Met. Pharmacokin.* 1991 (Special Issue III); 364-368.
8. Rebouche CJ, and Engel AG. Carnitine metabolism and deficiency syndromes. *Mayo Clin. Proc.* 1983; 58:533-540.
9. Rebouche CJ, and Paulson DJ. Carnitine metabolism and function in humans. *Ann. Rev. Nutr.* 1986; 6:41-66.
10. Rebouche CJ. Quantitative estimation of absorption and degradation of a carnitine supplement by human adults. *Metabolism* 1991; 40:1305-1310.
11. Scriver CR, Beaudet AL, Sly WS, and Valle D. *The Metabolic Basis of Inherited Disease*, New York: McGraw-Hill 1989.
12. Schaub J, Van Hoof F, and Vis HL. *Inborn Errors of Metabolism*. New York: Raven Press 1991.
13. CARNITOR® (Levocarnitine solution par voie orale, 100 mg/mL), Numéro de Contrôle de la présentation : 222342, monographie de produit, Leadiant Biosciences Inc. Date of revision: 23 avril 2019

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr ODAN LEVOCARNITINE (Lévodopamine en solution par voie orale, USP)

Ce feuillet constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'ODAN LEVOCARNITINE et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'ODAN LEVOCARNITINE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Utilisation d'ODAN-LEVOCARNITINE:

ODAN LEVOCARNITINE est utilisé pour traiter la carence en carnitine, un trouble rare dans lequel les taux corporels de carnitine, un acide aminé, sont inférieurs à ce qui est nécessaire pour le fonctionnement normal du corps.

Effets d'ODAN LEVOCARNITINE:

ODAN LEVOCARNITINE est donnée pour compléter le régime alimentaire normal avec de la carnitine, afin de permettre de transformer les aliments, en particulier les graisses, et les convertir en énergie pour permettre aux muscles et aux organes du corps de fonctionner correctement.

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas ODAN-LEVOCARNITINE si vous êtes allergique à la carnitine ou à l'un des ingrédients du produit (voir ci-dessous).

L'ingrédient médicamenteux est : Lévodopamine

Les ingrédients non médicamenteux sont :

Un arôme de cerise sauvage, du D,L-acide malique, de l'eau purifiée et du sirop de saccharose. Du méthylparabène et du propylparabène sont ajoutés comme agents de conservation.

Les formes posologiques sont :

Solution par voie orale 1 g / 10 ml (100 mg / ml)

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser ODAN LEVOCARNITINE, consultez votre médecin ou votre pharmacien si vous :

- souffrez d'une maladie rénale;
- souffrez de diabète ou suivez un régime alimentaire faible en calories étant donné que ODAN LEVOCARNITINE contient du saccharose;
- êtes enceinte ou susceptible de l'être;
- allaitez;
- avez des antécédents de crises convulsives.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Les médicaments susceptibles d'interagir avec ODAN LEVOCARNITINE comprennent :

- les anticoagulants (warfarine et acénocoumarol).

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Dose habituelle :

ODAN LEVOCARNITINE en solution par voie orale peut être pris seul ou dissous dans une boisson ou un autre aliment liquide. Les doses doivent être espacées régulièrement toute la journée (toutes les trois ou quatre heures), de préférence pendant ou après les repas, et doivent être consommées lentement afin de limiter les effets secondaires.

Adultes

La posologie orale recommandée est de 1 à 3 g / jour pour une personne de 50 kg, ce qui équivaut à de 10 à 30 ml / jour d'ODAN LEVOCARNITINE en solution par voie orale. La posologie doit commencer à 1 g / jour (10 ml / jour) et être augmentée lentement.

Pédiatrie (< 18 ans)

La posologie orale recommandée pour les nourrissons et les enfants est de 50 à 100 mg / kg / jour, ce qui équivaut à 0,5 ml / kg / jour d'ODAN LEVOCARNITINE en solution par voie orale. La posologie doit commencer à 50 mg / kg / jour et être augmentée lentement jusqu'à un maximum de 3 g / jour (30 ml / jour).

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si une dose de médicament est oubliée, elle doit être prise dès que possible à moins qu'il soit bientôt l'heure de la prochaine dose. Dans ce cas, sautez la dose oubliée et revenez à l'horaire posologique régulier. Ne prenez pas deux doses ensemble.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Les effets secondaires comprennent :

- vomissements, nausées, dérangement intestinal, diarrhée et crampes abdominales
- goûts anormaux
- odeur corporelle (odeur de « poisson »)
- maux de tête

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous éprouvez un de ces effets de façon sévère.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
		Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas	
Fréquents	Hypertension artérielle : maux de tête, étourdissements, problèmes de vision, essoufflement		✓	
	Pouls anormal : palpitations		✓	
	Diminution du nombre de plaquettes : saignements ou ecchymoses, fatigue et faiblesse		✓	
	Anémie : fatigue, perte d'énergie, faiblesse, essoufflement		✓	
	Bronchite : toux et difficultés respiratoires		✓	
	Augmentation des taux de calcium : augmentation de la soif, mictions fréquentes, nausées, vomissements, constipation, douleur osseuse, confusion et fatigue		✓	
Peu fréquents	Réaction allergique : difficulté à avaler ou respirer, urticaire, gonflement du visage, des lèvres, de la gorge, éruption cutanée			✓
	Crise convulsive			✓

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'ODAN-

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme/effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
		Seulement pour les effets graves	Dans tous les cas	
Rare	Hypoglycémie		✓	
	Rhabdomyolyse : douleurs musculaires que vous ne pouvez pas expliquer, endolorissement ou faiblesse musculaire, urine brune foncé			✓
Très rare	Réaction au site d'injection : rougeur, gonflement, endolorissement		✓	
	Signes de la dermatite exfoliative : éruption cutanée, rougeur, apparition généralisée de cloques ou desquamation de la peau et des muqueuses (bouche)			✓

LEVOCARNITINE.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

ODAN LEVOCARNITINE en solution par voie orale devrait être conservé à la température ambiante (15 à 30 °C). Éviter les températures élevées ou la chaleur, comme par temps chaud, et l'exposition directe aux rayons du soleil. Protéger du gel.

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS SECONDAIRES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des façons suivantes :

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables(<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ;
ou
- Téléphonant sans frais 1- 866-234-2345

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour plus d'informations, communiquer avec votre médecin, pharmacien ou autre professionnel de la santé.

On peut obtenir ce document et la monographie complète du produit, rédigés pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Laboratoires Odan Limitée au : 1-800-387-9342.

Ce feuillet a été préparé par Les Laboratoires Odan Ltée.

Dernière révision : 5 septembre 2019