

- ☑ **CARNITOR®** (lévocarnitine) Comprimés USP 330 mg
- ☑ **CARNITOR®** (lévocarnitine) Soluté Oral USP 1 g/10 ml
- ☑ **CARNITOR®** (lévocarnitine) Injection USP
1 g/5 ml (200 mg/ml)

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Supplément (Carnitine)

ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

CARNITOR® (lévocarnitine) est une substance d'origine naturelle, nécessaire au métabolisme de l'énergie chez le mammifère. L'on a pu démontrer que la carnitine facilite l'entrée des acides gras à longue chaîne dans les mitochondries cellulaires, fournissant ainsi un substrat permettant l'oxydation, et par voie de conséquence la production d'énergie. Les acides gras sont utilisés en tant que substrat favorable à la génération d'énergie dans l'ensemble des tissus, sauf le cerveau. Dans les muscles squelettiques et cardiaques, les acides gras constituent le substrat principal pour la production d'énergie.

La carence systémique primaire en carnitine est caractérisée par de faibles concentrations de lévocarnitine dans le plasma, les érythrocytes et / ou les tissus. Il n'a pas été possible de distinguer les symptômes que l'on peut attribuer à une carence en carnitine de ceux que l'on peut attribuer à une acidémie organique sous-jacente, puisque l'on peut espérer voir disparaître les symptômes de ces deux situations anormales sous traitement au CARNITOR®. Certaines publications font état d'une excrétion excessive d'acides organiques ou gras chez les patients présentant des troubles du métabolisme des acides gras, conjointement ou non avec des acidopathies organiques spécifiques causant une accumulation biologique d'esters acylCoA.

La carence en carnitine secondaire peut être la conséquence d'erreurs innées du métabolisme ou de facteurs iatrogènes tels que l'hémodialyse. Le CARNITOR® est susceptible d'atténuer les anomalies métaboliques des patients chez lesquels ces erreurs innées du métabolisme provoquent une accumulation d'acides organiques toxiques. Les pathologies pour lesquelles cet effet a été mis en évidence sont : acidurie glutarique de type II, acidurie méthylmalonique, acidémie propionique et carence en déshydrogénase acylCoA gras à chaîne moyenne. L'auto-intoxication se produit chez ces patients par suite de l'accumulation de composés acylCoA qui bouleversent le métabolisme intermédiaire. L'hydrolyse consécutive du composé acylCoA en sa forme d'acide libre provoque une acidose qui peut constituer un danger de mort. La lévocarnitine élimine le composé acylCoA par la formation d'acylcarnitine, rapidement excrétée. La carence en carnitine est définie sur le plan biochimique en tant qu'une concentration plasmatique anormalement basse de carnitine libre, moins de 20 µmol/l une semaine après le terme, et peut être associée à de faibles concentrations tissulaires et / ou uriques. De plus, cet état peut être associé à un ratio d'une concentration plasmatique d'acylcarnitine / lévocarnitine supérieur à 0,4 ou à des concentrations urinaires d'acylcarnitine anormalement élevées. Chez le prématuré et le nouveau-né, la carence secondaire est définie par des concentrations plasmatiques de lévocarnitine inférieures aux concentrations normales pour cet âge.

Les patients souffrant de maladie rénale en phase terminale sur hémodialyse d'entretien peuvent présenter des concentrations plasmatiques réduites de carnitine et un ratio accru d'acylcarnitine / carnitine en raison de l'apport réduit de viande et de produits laitiers, de la synthèse rénale réduite et des pertes dialytiques. Certains états cliniques fréquents chez les patients d'hémodialyse, tels que le malaise, la faiblesse musculaire, la cardiomyopathie et les arythmies cardiaques, peuvent être liés à un métabolisme anormal de la carnitine.

Les études pharmacocinétiques et cliniques entreprises sur le CARNITOR® ont montré que l'administration de lévocarnitine aux patients souffrant de maladie rénale en phase terminale sur hémodialyse provoque une hausse des concentrations plasmatiques de lévocarnitine. Dans une étude, les concentrations sanguines d'azote uréique du sang, de créatinine et de phosphore avaient diminué sous l'effet de l'administration du CARNITOR®. Dans une autre étude, on a observé des hausses de l'hématocrite, des diminutions des poussées hypotensives ainsi qu'une amélioration du bien-être, bien que ces observations n'aient pas été statistiquement significatives.

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

CARNITOR® (lévocarnitine) soluté oral (1 g/10 ml multidosé), comprimé de 330 mg et injectable (1 g par 5 ml)

CARNITOR® est indiqué dans le traitement de la carence systémique primaire en carnitine. Dans les cas étudiés, le tableau clinique consistait en épisodes itératifs d'encéphalopathie rappelant le syndrome de Reye, d'hypoglycémie hypocétosique et / ou de cardiomyopathie. Les symptômes associés comprenaient hypotonie, faiblesse musculaire et retard staturo-pondéral. Un diagnostic de carence primaire en carnitine

exige des taux sériques, érythrocytaires et / ou tissulaires faibles, et l'absence, chez le patient, d'une défaillance primaire de l'oxydation des acides gras ou organiques (voir **ACTIONS ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**). Chez certains patients, particulièrement ceux atteints de cardiomyopathie, un apport complémentaire en carnitine a rapidement atténué les signes physiques et les symptômes. Le traitement devrait comporter, en plus de la carnitine, un traitement de soutien ou autre, comme indiqué par l'état du patient.

CARNITOR® est également indiqué dans le traitement aigu ou chronique de patients présentant des erreurs innées du métabolisme ayant entraîné une carence secondaire en carnitine.

CARNITOR® injectable (1 g par 5 ml)

CARNITOR® injectable est également indiqué pour la prévention et le traitement de la carence en carnitine chez les patients atteints de maladie rénale en phase terminale qui sont soumis à la dialyse.

CONTRE-INDICATIONS

Aucune connue.

MISES EN GARDE

Aucune.

PRÉCAUTIONS

Généralités

L'innocuité et l'efficacité de la lévocarnitine orale n'ont pas été évaluées chez les patients souffrant d'insuffisance rénale. L'administration chronique de fortes doses de lévocarnitine orale à des patients dont la fonction rénale est très compromise ou à des patients souffrant de maladie rénale en phase terminale sous dialyse peut provoquer l'accumulation des métabolites éventuellement toxiques, la triméthylamine (TMA) et la triméthylamine-N-oxyde (TMAO), étant donné que ces métabolites sont normalement excrétés dans l'urine.

Soluté oral de CARNITOR® (lévocarnitine)

Le soluté oral de CARNITOR® est réservé au seul usage interne, par voie orale.

Des réactions gastro-intestinales peuvent se produire à la suite d'une ingestion trop rapide de carnitine. Le soluté oral de CARNITOR® peut être avalé seul ou dissous dans des boissons ou autres aliments sous forme liquide pour en atténuer le goût. Le produit doit être avalé lentement et les doses doivent être réparties de manière uniforme au cours de la journée pour en améliorer la tolérance.

CARNITOR® injectable

Le CARNITOR® injectable est exclusivement réservé à l'usage intraveineux.

CARNITOR® soluté oral, comprimé de 330 mg et injectable

Grossesse

Grossesse catégorie B.

Des études de reproduction ont été effectuées sur le rat et le lapin à des doses allant jusqu'à 3,8 fois la dose humaine sur la base de la surface corporelle. Elles n'ont révélé aucun signe de diminution de la fécondité ou d'atteintes fœtales imputables à CARNITOR®. Il n'existe, cependant, aucune étude adéquate et convenablement contrôlée réalisée chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'étant pas toujours indicatives de ce qui peut se produire chez l'humain, ce médicament ne doit pas être utilisé en cours de grossesse, à moins d'indication évidente.

Mères allaitantes

On n'a pas étudié spécifiquement l'administration de suppléments de lévocarnitine aux mères qui allaitent.

Des études effectuées chez des vaches laitières révèlent que la concentration de lévocarnitine dans le lait augmente suite à l'administration exogène de lévocarnitine. Chez les mères qui allaitent et reçoivent la lévocarnitine, il faut soupeser les risques d'un apport excessif de carnitine pour le petit par rapport aux bienfaits du supplément de lévocarnitine pour la mère. On doit également songer à cesser l'allaitement ou le traitement à la lévocarnitine.

EFFETS INDÉSIRABLES

Soluté oral de CARNITOR® (lévocarnitine) et comprimé de 330 mg

Différents inconforts d'ordre gastro-intestinal ont été signalés au cours de l'administration orale prolongée de L- ou D, L-carnitine; parmi ceux-ci, nausées et vomissements, crampes abdominales et diarrhée temporaires. Une myasthénie bénigne ne fut décrite qu'après de patients urémiques sous D, L-carnitine. Les réactions gastro-intestinales suite à l'administration de soluté oral de CARNITOR® dissous dans des liquides peuvent être atténuées en avalant le soluté plus lentement ou en le diluant plus fortement. La diminution du dosage atténue ou fait disparaître souvent l'odeur corporelle associée au médicament ou les symptômes gastro-intestinaux, lorsqu'ils se produisent. La tolérance au produit doit être surveillée de très près au cours de la première semaine de la prise du produit, ainsi qu'après toute augmentation du dosage.

Des crises épileptiques ont été signalées chez des patients présentant ou non une anamnèse de telles crises après administration de lévocarnitine orale ou intraveineuse. Chez les patients ayant déjà souffert de crises épileptiques, une augmentation de la fréquence et / ou de l'intensité des crises a été signalée.

CARNITOR® injectable

Des nausées et vomissements transitoires ont été observés. Quelques effets indésirables tels qu'odeur corporelle, nausées et gastrite furent également notés, bien qu'avec une fréquence moindre. Il est difficile d'évaluer l'incidence de ces réactions par suite des effets de la pathologie sous-jacente.

Des crises épileptiques ont été signalées chez des patients présentant ou non une anamnèse de telles crises après administration de lévocarnitine orale ou intraveineuse. Chez les patients ayant déjà souffert de crises épileptiques, une augmentation de la fréquence et / ou de l'intensité des crises a été signalée.

Le tableau ci-après énumère les effets indésirables qui ont été signalés lors de deux essais à double insu, contrôlés par placebo, chez des patients sous hémodialyse chronique. Les effets survenant à une fréquence d'au moins 5 % sont signalés sans égard à la cause.

Effets indésirables avec une fréquence de \geq 5 % indépendamment de la cause, par système organique					
	Placebo (n=63)	Lévo- carnitine 10 mg (n=34)	Lévo- carnitine 20 mg (n=62)	Lévo- carnitine 40 mg (n=34)	Lévo- carnitine 10, 20 et 40 mg (n=130)
Corps en entier					
Douleur abdominale	17	21	5	6	9
Lésion 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 point d'injection	59	38	27	38	33
Douleur	49	21	32	35	30
Cardio-vasculaire					
Arythmie	5	3		3	2
Fibrillation auriculaire			2	6	2
Trouble cardio-vasculaire	6	3	5	6	5
Électrocardiogramme anormal		3		6	2
Hémorragie	6	9	2	3	4
Hypertension	14	18	21	21	20
Hypotension	19	15	19	3	14
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
Mélanie	3	6			2
Nausée	10	9	5	12	8
Atonie gastrique	5				
Vomissement	16	9	16	21	15
Système endocrinien					
Trouble para-thyroïdien	2	6	2	6	4
Hématologique / Lymphatique					
Anémie	3	3	5	12	6
Métabolique / Nutritionne					
Hypercalcémie	3	15	8	6	9
Hyperkaliémie	6	6	6	6	6
Hypervolémie	17	3	3	12	5
Oedème périphérique	3	6	5	3	5
Diminution pondérale	3	3	8	3	5
Gain pondéral	2	3		6	2
Musculo-squelettique					
Crampes dans les jambes	13		8		4
Myalgie	6				

(continu)

Effets indésirables avec une fréquence de \geq 5 % indépendamment de la cause, par système organique (continu)					
	Placebo (n=63)	Lévo- carnitine 10 mg (n=34)	Lévo- carnitine 20 mg (n=62)	Lévo- carnitine 40 mg (n=34)	Lévo- carnitine 10, 20 et 40 mg (n=130)
Nerveux					
Anxiété	5		2		1
Dépression	3	6	5	6	5
Étourdissements	11	18	10	15	13
Toxicomanie	2	6			2
Hypertonie	5	3			1
Insomnie	6	3	6		4
Paresthésie	3	3	3	12	5
Vertiges		6			2
Respiratoire					
Bronchite			5	3	3
Accroissement 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 an-nexes cutanées					
Prurit	13		8	3	5
Éruption cutanée	3		5	3	3
Sens spéciaux					
Amblyopie	2		6		3
Trouble oculaire	3	6	3		3
Perversion du goût			2	9	3
Géni-to-urinaire					
Infection du tractus urinaire	6	3	3		2
Insuffisance rénale	5	6	6	6	6

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Aucune toxicité liée au surdosage de lévocarnitine n'a été signalée. La lévocarnitine est facilement éliminée du plasma par dialyse. La dose létale 50 intraveineuse de lévocarnitine chez les rats est de 5,4 g/kg, et la dose létale 50 orale de lévocarnitine chez les souris est de 19,2 g/kg. La carnitine peut causer la diarrhée. Le surdosage doit être traité par une thérapie de soutien.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Soluté oral de CARNITOR® (lévocarnitine)

Pour usage oral uniquement. **Non destiné à usage parentéral.**

Adultes

La dose recommandée de lévocarnitine est de 1 à 3 g/jour pour un sujet pesant 50 kg, soit l'équivalent de 10 à 30 ml/jour de soluté oral de CARNITOR®. De plus hautes doses ne doivent être administrées qu'avec prudence, et uniquement lorsque, d'un point de vue clinique ou biochimique, il semble vraisemblable que des doses plus élevées pourraient être bénéfiques. La posologie devrait commencer à 1 g/jour (10 ml/jour) et être augmentée progressivement, tout en évaluant la tolérance et la réponse thérapeutique.

La surveillance devrait inclure des examens réguliers de la chimie du sang, des signes vitaux, des concentrations plasmatiques de carnitine, ainsi que de l'état clinique en général.

Enfants et nourrissons

La dose recommandée de lévocarnitine est de 50 à 100 mg/kg/jour, soit l'équivalent de 0,5 ml/kg/jour de soluté oral de CARNITOR®. De plus hautes doses ne doivent être administrées qu'avec prudence, et uniquement lorsque, d'un point de vue clinique ou biochimique, il semble vraisemblable que des doses plus élevées pourraient être bénéfiques. La posologie devrait commencer à 50 mg/kg/jour et être augmentée progressivement jusqu'à un maximum de 3 g/jour (30 ml/jour), tout en évaluant la tolérance et la réponse thérapeutique. La surveillance devrait inclure des examens réguliers de la chimie du sang, des signes vitaux, des concentrations plasmatiques de carnitine, ainsi que de l'état clinique en général.

Le soluté oral de CARNITOR® peut être pris seul ou dissous dans des boissons ou autres aliments sous forme liquide. Les doses doivent être réparties de manière uniforme au cours de la journée (toutes les trois ou quatre heures), le produit étant pris de préférence au cours des repas ou de manière postprandiale et avalé lentement, afin de minimiser les intolérances.

CARNITOR® comprimé de 330 mg

Les comprimés de CARNITOR® sont réservés au seul usage oral.

Adultes

La dose orale recommandée pour les adultes est de 990 mg deux ou trois fois par jour, en utilisant les comprimés de 330 mg, selon la réponse clinique.

Enfants et nourrissons

La dose orale recommandée pour les enfants et les nourrissons se situe entre 50 et 100 mg/kg/jour en doses partagées, avec un maximum de 3 g/jour. La posologie individuelle devrait être de 50 mg/kg/jour. Le dosage exact dépendra de la réponse clinique.

La surveillance devrait inclure des examens réguliers de la chimie du sang, des signes vitaux, des concentrations plasmatiques de carnitine, ainsi que de l'état clinique en général.

CARNITOR® injectable

Troubles métaboliques

Le CARNITOR® (lévocarnitine) injectable est administré par voie intraveineuse. La dose recommandée est de 50 mg/kg administrés par injection lente en embol de 2 à 3 minutes, ou par perfusion. Une dose d'attaque est souvent donnée aux patients en crise métabolique grave, suivie d'une dose équivalente au cours des 24 heures qui suivent. Elle doit être administrée q3h ou q4h, jamais moins de q6h, par perfusion ou par injection. Il est recommandé que toutes les doses journalières suivantes se situent aux environs de 50 mg/kg, ou selon les besoins thérapeutiques. La dose la plus importante jamais distribuée a été de 300 mg/kg.

Il est recommandé de déterminer la concentration de carnitine plasmatique avant de commencer cette thérapie parentérale. Une surveillance sur une base hebdomadaire et mensuelle est également recommandée. Cette surveillance doit comprendre un profil biochimique, une étude des signes vitaux, les concentrations plasmatiques de carnitine (la concentration plasmatique de carnitine libre devrait se situer entre 35 et 60 micromoles/litre à l'état basal), ainsi que l'état clinique général.

Patients atteints de maladie rénale en phase terminale sur hémodialyse

La dose recommandée est de 20 mg/kg de poids corporel sec par injection lente en embol de 2 à 3 minutes dans le tube de retour veineux après chaque séance de dialyse. Il est recommandé de débiter le traitement après que le patient ait été sur la dialyse pendant une période de six mois. Les concentrations plasmatiques post-dialyse de lévocarnitine s'approchent des concentrations physiologiques après environ deux mois de traitement à 20 mg/kg. Après deux mois de traitement et sur la base d'une évaluation clinique, la dose peut être ajustée à 5 mg/kg après chaque séance de dialyse.

Compatibilité / Stabilité

Le CARNITOR® injectable est compatible et stable lorsqu'il est mélangé à une solution parentérale de chlorure de sodium à 0,9 %, ou un soluté lacté de Ringer à des concentrations allant de 250 mg/500 ml (0,5 mg/ml) à 4000 mg/500 ml (8,0 mg/ml) et conservé à température ambiante (25 °C) pendant 24 heures maximum dans des sachets en plastique CPV.

Les préparations parentérales doivent subir une inspection visuelle avant administration. Vérifier l'absence de matières particulaires et de décoloration, lorsque la solution et le récepteur le permettent.

Posologie pédiatrique

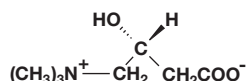
Voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.

INFORMATIONS PHARMACEUTIQUES

Nom propre ou commun (nom utilisé aux États-Unis) Lévocarnitine

Nom chimique Sel interne de 3-carboxy-2(R)-hydroxy-N,N,N-triméthyl-1-propanaminium.

Formule développée



Poids moléculaire 161,20

Formule moléculaire C₇H₁₅NO₃

Description

La lévocarnitine est une molécule porteuse intervenant dans le transport des acides gras à chaîne longue au travers de la membrane interne de la mitochondrie. Sous sa forme de produit chimique en vrac, c'est une poudre blanche, cristalline, hygroscopique, dotée d'un point de fusion de 196 à 197 °C. Elle est éminemment soluble dans l'eau, l'alcool chauffé, insoluble dans l'acétone. Le pH d'une solution 1:20 se situe entre 6 et 8, sa valeur pKa est de 3,8.

Composition

Chaque flacon de 118 ml de soluté oral de CARNITOR® (lévocarnitine) contient 1 g de lévocarnitine/10 ml. Il contient également : arôme de cerise artificiel, acide D, L-malique, eau purifiée, sirop de saccharose. Méthylparaben NF et propylparaben NP sont ajoutés en tant qu'agents de conservation. Le pH est de 5 environ.

Chaque comprimé de CARNITOR® contient 330 mg de lévocarnitine et des ingrédients inactifs : stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et polyvidone.

Le CARNITOR® injectable est une solution aqueuse stérile avec une concentration en lévocarnitine de 200 milligrammes par millilitre. Chaque fiole de 5 ml contient 1 g de lévocarnitine. Le pH est ajusté à 6,0 à 6,5 à l'aide d'acide chlorhydrique et / ou d'hydroxyde de sodium.

Conditions de stockage recommandées

Le soluté oral de CARNITOR® doit être conservé à température ambiante (15 à 30 °C). Éviter la chaleur excessive. Protéger du gel. Entreposer le flacon dans sa position verticale.

Les comprimés de CARNITOR® doivent être conservés à température ambiante (15 à 30 °C). Éviter la chaleur excessive. Protéger du gel. Ne pas entreposer après avoir retiré le flacon de son emballage en aluminium : le contenu est hygroscopique.

Le CARNITOR® injectable doit être stocké à température ambiante (15 et 30 °C). Éviter toute chaleur excessive. Protéger du gel. Le produit est fourni en fioles à dose unique : jeter la portion non utilisée après l'ouverture. Ne contient pas d'agents de conservation : la lévocarnitine est un substrat de croissance microbienne.

FORME GALÉNIQUE

Le soluté oral de CARNITOR® (lévocarnitine) de 1 g/10 ml est une solution transparente, aromatisée à la cerise, fournie en emballage groupé de flacons de plastique individuels de 118 ml. Les groupes de flacons comprennent 24 flacons par boîte. **Pour usage oral uniquement.**

Les comprimés de CARNITOR® sont fournis sous forme de comprimés blancs biconvexes de 330 mg, gravés à la marque CARNITOR® ST et emballés sous blister, ou film d'aluminium laminé. Il y a 10 comprimés par blister et 9 blisters par boîte en carton, soit 90 comprimés par carton. **Pour usage oral uniquement.**

Le CARNITOR® injectable est une solution aqueuse stérile contenant 200 milligrammes de lévocarnitine par ml. Il est offert en fioles à dosage unique de 5 ml, et emballé à raison de cinq fioles par carton. **Pour usage intraveineux uniquement.**

INFORMATIONS DESTINÉES AU CONSOMMATEUR

Aucune information supplémentaire n'est accessible au consommateur.

MICROBIOLOGIE (le cas échéant)

Sans objet.

PHARMACOLOGIE

Métabolisme et excrétion

Au cours d'une étude pharmacocinétique, cinq volontaires adultes normaux de sexe masculin ont reçu une dose orale de [³H-méthyl]-L-carnitine faisant suite à 15 jours d'un régime riche en carnitine, avec supplémentation de carnitine. Des quantités allant de 58 à 65 % de la dose radioactive administrée furent retrouvés dans les urines et les selles, sous un délai de 5 à 11 jours. La concentration sérique maximale de [³H-méthyl]-L-carnitine se produisit entre 2 et 4,5 h après l'administration. Après l'administration orale, la lévocarnitine non absorbée est métabolisée dans le tractus gastro-intestinal par la microflore bactérienne en triméthylamine et γ-butyrobétaine. La triméthylamine est absorbée et transformée en oxyde normal de triméthylamine qui est principalement excrété dans l'urine. La [³H]-γ-butyrobétaine est excrétée principalement dans les selles (entre 0,44 et 45 % de la dose administrée). L'excrétion urinaire de lévocarnitine se situait entre 4 et 8 % de la dose. L'excrétion fécale de carnitine totale était de moins de 2 % de l'excrétion totale de carnitine.

Après l'obtention d'un état stationnaire, après 4 jours d'administration orale de comprimés (1980 mg q12h) ou de soluté oral (2000 mg q12h) de CARNITOR® (lévocarnitine) à 15 volontaires de sexe masculin en bonne santé, l'excrétion urinaire moyenne de lévocarnitine durant un seul intervalle posologique (12h) était d'environ 9 % de la dose administrée oralement (hors correction pour excrétion urinaire endogène).

Biodisponibilité / Pharmacocinétique

Dans le cadre d'une étude de biodisponibilité relative portant sur 15 volontaires adultes en bonne santé de sexe masculin, les comprimés de CARNITOR® furent déclarés équivalents au soluté oral de CARNITOR®. Après administration de 6 comprimés de CARNITOR® 330 mg deux fois par jour ou 2 g de soluté oral de CARNITOR® deux fois par jour, la concentration plasmatique maximale (C_{max}) fut de 80 nmol/ml et le délai d'obtention d'une concentration plasmatique maximale (T_{max}) fut de 3,3 heures. Sur la base de tests d'intervalle de confiance (deux tests de t unilatéraux avec intervalles de confiance de 90 % dans la plage 80 à 120 %), les deux formules orales furent jugées bioéquivalentes.

Les profils de concentrations plasmatiques de lévocarnitine après une injection lente (3 minutes) d'un bolus intraveineux de 20 mg/kg de CARNITOR® ont été décrits par un modèle à deux compartiments. Après une seule administration intraveineuse, 73,1 ± 16 % de la dose de lévocarnitine fut éliminée par voie urinaire durant l'intervalle de 0 à 24 heures. En utilisant des concentrations plasmatiques non corrigées pour la lévocarnitine endogène, la demi-vie moyenne de distribution fut de 0,585 heure, et la demi-vie moyenne apparente d'élimination terminale de 17,4 heures.

La biodisponibilité absolue de lévocarnitine provenant des deux formules de soluté oral de CARNITOR®, calculée après correction pour concentrations plasmatiques de lévocarnitine endogène en circulation, était de 15,1 ± 5,3 % pour les comprimés de CARNITOR® et de 15,9 ± 4,9 % pour le soluté oral de CARNITOR®.

La clairance totale de lévocarnitine (dose / aire sous la courbe, y compris les concentrations de base endogènes) représentait une moyenne de 4 l/h. Les niveaux endogènes à l'état basal ne furent pas soustraits puisque la clairance totale de lévocarnitine ne peut faire la distinction entre les sources exogènes de lévocarnitine et la lévocarnitine synthétisée de manière endogène. Le volume de distribution à l'état stationnaire de la dose administrée par voie intraveineuse au-dessus des niveaux endogènes à l'état basal représentait une moyenne de 29,0 l ± 7,1 l (environ 0,39 l/kg), ce qui représente une sous-estimation du véritable volume à l'état stationnaire, puisque l'on sait que la lévocarnitine plasmatique s'équilibre lentement avec, par exemple, la lévocarnitine musculaire.

La lévocatrine n'était pas liée aux protéines ou à l'albumine du plasma lors des essais réalisés à toutes concentrations, ou chez toutes les espèces testées, y compris chez l'humain.

La pharmacocinétique de la lévocatrine chez 12 patients atteints de maladie rénale en phase terminale subissant une hémodialyse pendant au moins six mois a été étudiée suite à une administration intraveineuse post-dialyse individuelle et multiple de 20 mg/kg de CARNITOR®, trois fois par semaine pendant neuf semaines consécutives. Avant l'administration de CARNITOR®, les concentrations plasmatiques endogènes de lévocatrine chez ces patients étaient d'environ 20 nmol/ml avant la dialyse et 5,6 nmol/ml après la dialyse. Les concentrations plasmatiques endogènes de lévocatrine chez les sujets normaux sont d'environ 40 à 50 nmol/ml. Suite à l'administration intraveineuse post-dialyse répétée de 20 mg/kg de CARNITOR®, la concentration plasmatique post-dialyse pré-dose de lévocatrine fut rétablie aux niveaux physiologiques (40 nmol/ml) en environ huit semaines.

Les concentrations plasmatiques furent déterminées lors de deux essais cliniques contrôlés chez des patients sous dialyse pendant au moins six mois. Les concentrations avant l'administration de CARNITOR® étaient inférieures à la normale. L'administration intraveineuse de CARNITOR® a augmenté les niveaux d'une manière similaire aux effets observés dans l'étude de pharmacocinétique. On a relevé une relation linéaire entre les concentrations plasmatiques de lévocatrine et les doses intraveineuses de CARNITOR® (10, 20 et 40 mg/kg).