

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

L-Carnitin „Fresenius“ – orale Lösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Trinkfläschchen zu 10 ml enthält:

L-Carnitin (Lizenz: Alfasigma, Rom-Italien) 1,0 g

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung (pro 10 ml): 12 mg Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E219) und 1 mg Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E217) sowie weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Trinkfläschchen.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen.

Klare, farblose bis höchstens leicht gelbliche Lösung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Primärer systemischer Carnitinmangel.
- Sekundärer systemischer Carnitinmangel, insbesondere bei: Störungen des Intermediärstoffwechsels (organische Acidämie/Acidurie, renales Fanconi-Syndrom), Valproat-Therapie.
- Als Behandlungsversuch bei primär myopathischem Carnitinmangel.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist vom Ausmaß des bestehenden Carnitinmangels bzw. von der Verträglichkeit der oralen Lösung abhängig.

Erwachsene

initial 1 x täglich 1 g (1 Trinkfläschchen).

Bei guter Verträglichkeit kann die Dosis, falls erforderlich, langsam gesteigert werden.

Die üblichen Tagesdosen bewegen sich zwischen 1 und 3 x 1 g.

Kinder und Jugendliche

Kinder im Alter von 2 bis 14 Jahren:

initial 50 mg/kg KG täglich.

Bei guter Verträglichkeit kann die Dosis, falls erforderlich, langsam gesteigert werden.

Die üblichen Tagesdosen liegen zwischen 50 und 100 mg/kg KG, maximal jedoch bei 3 g.

Neu- bzw. Frühgeborene und Säuglinge:

Bei Neu- bzw. Frühgeborenen und *Säuglingen* unter carnitinfreier Ernährung beträgt die Tagesdosis 10 mg/kg KG.

Die Einzeldosis soll 1 g nicht überschreiten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis in Abhängigkeit vom Plasmaspiegel ggf. zu reduzieren.

Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion sollen keine hohen Dosen oraler Formulierungen von L-Carnitin über einen längeren Zeitraum erhalten, da die Metaboliten Trimethylamin und Trimethylamin-N-oxid akkumulieren. Dieses Phänomen soll nach intravenöser Verabreichung nicht im gleichen Ausmaß auftreten (siehe auch Abschnitt 4.4).

Ältere Patienten

Bei älteren Patienten sind weder spezielle Vorsichtsmaßnahmen noch Dosisanpassungen erforderlich.

Das in klinischen Studien bei älteren Patienten beobachtete Sicherheitsprofil entspricht dem von jüngeren Patienten.

Andere besondere Patientengruppen

Patienten mit Diabetes

Bei Diabetikern, die entweder Insulin oder eine orale hypoglykämische Behandlung erhalten, verbessert die Gabe von L-Carnitin die Verwertung der Glucose und kann in einer Hypoglykämie resultieren. Der Blutzuckerspiegel dieser Personen muss regelmäßig kontrolliert werden um die hypoglykämische Behandlung, wenn erforderlich, sofort anzupassen (siehe Abschnitt 4.4).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

L-Carnitin "Fresenius" – orale Lösung kann unverdünnt oder verdünnt, z.B. mit Fruchtsäften eingenommen werden.

Zur besseren gastrointestinalen Verträglichkeit erfolgt die Einnahme langsam und während oder nach Mahlzeiten.

Dauer der Anwendung

Die Dauer der Anwendung ist vom Ausmaß des bestehenden Carnitinmangels abhängig.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz wird die Verabreichung hoher Dosen oraler Formulierungen von L-Carnitin über einen längeren Zeitraum nicht empfohlen, da Trimethylamin und Trimethylamin-N-oxid (Metaboliten, die nach oraler Verabreichung gebildet werden und möglicherweise toxisch sind) wegen ungenügender Elimination durch die Nieren angehäuft werden.

Dieses Phänomen tritt nach intravenöser Verabreichung nicht in dem Ausmaß auf.

Eine Anhäufung von Trimethylamin erhöht die Menge stickstoffhaltiger Abbauprodukte, die mit der Dialyse entfernt werden müssen. Außerdem wurden erhöhte Trimethylamin-Spiegel bei Dialysepatienten mit neurophysiologischen Effekten in Verbindung gebracht.

Die ungenügende Elimination von Trimethylamin könnte auch die Entstehung eines fischartigen Geruchs bewirken.

Für den Einsatz bei Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz ist eine intravenöse Form von L-Carnitin geeignet.

Zur Beurteilung der therapeutischen Effektivität sollten neben der Klinik regelmäßige Plasmaspiegelkontrollen von L-Carnitin (besonders bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion), freien Fettsäuren, Cholesterin und Triglyceriden erfolgen.

Die Gabe von L-Carnitin kann bei Patienten unter Dauerbehandlung durch chronische Hämodialyse kurzfristig die Triglyceridspiegel senken. Da auch in einigen Fällen ein Anstieg der HDL-Cholesterin-

Konzentration beobachtet wurde, sollten Triglyceride sowie VLDL- und HDL-Cholesterin regelmäßig überwacht werden. Die Dosierung von lipidsenkenden Präparaten ist gegebenenfalls anzupassen.

Bei Diabetikern verbessert die Gabe von L-Carnitin die Verwertung von Glucose. Bei Anwendung von Insulin oder oralen Antidiabetika kann es bei gleichzeitiger Anwendung von L-Carnitin zu einer Hypoglykämie kommen. Aus diesem Grund ist in solchen Fällen der Blutzuckerspiegel regelmäßig zu kontrollieren, damit die Dosierung der Antidiabetika evtl. entsprechend korrigiert werden kann.

Es liegen sehr wenige Berichte über eine Erhöhung des INR – Wertes (International Normalized Ratio) bei Patienten die gleichzeitig mit L-Carnitin und cumarinhaltigen Arzneimitteln behandelt wurden vor (siehe Abschnitte 4.5 und 4.8). Bei Patienten die Cumarin - Antikoagulantien gleichzeitig mit L-Carnitin einnehmen, sollten INR- oder andere entsprechende Koagulationstests wöchentlich bis zu einer Stabilisierung und danach monatlich durchgeführt werden.

Bei Patienten mit vorhandener Neigung zu Krampfanfällen kann die Behandlung mit L-Carnitin die Häufigkeit und/oder den Schweregrad der Krampfanfälle erhöhen. Bei Patienten mit entsprechender Prädisposition könnte die Behandlung mit L-Carnitin eine konvulsive Krise auslösen.

L-Carnitin „Fresenius“ – orale Lösung enthält Natriummethyl-4-hydroxybenzoat und Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat:

Diese können allergische Reaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Trinkfläschchen, d.h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei gleichzeitiger Gabe von Lipidsenkern ist auf eine mögliche additive Wirkung auf die Plasmalipide zu achten.

Bei gleichzeitiger Gabe von Insulin oder oralen Antidiabetika, kann es bei gleichzeitiger Gabe von L-Carnitin zu einer Hypoglykämie kommen (siehe Abschnitt 4.4.).

Die gleichzeitige Gabe von L-Carnitin mit Arzneimitteln, die durch eine erhöhte Carnitinausscheidung über die Niere eine Hypocarnitinämie induzieren (Valproinsäure, pivalinsäurehaltige Prodrugs wie Pivmecillinam, Cephalosporin, Cisplatin, Carboplatin und Ifosfamid) kann die Verfügbarkeit von L-Carnitin vermindern.

Bei Patienten, die mit den Nukleosidanaloga Didanosin, Zalcitabin und/oder Stavudin behandelt werden, kann der Carnitinbedarf erhöht sein.

Es liegen sehr seltene Berichte über eine Erhöhung des INR – Wertes (International Normalized Ratio) bei Patienten die gleichzeitig mit L-Carnitin und cumarinhaltigen Arzneimitteln behandelt wurden vor (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Bei Patienten die Cumarin - Antikoagulantien gleichzeitig mit L-Carnitin einnehmen, sollten INR- oder andere entsprechende Koagulationstests wöchentlich bis zu einer Stabilisierung und danach monatlich durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Fertilität

In klinische Studien zur Fertilität wurden günstige Auswirkungen und keine Sicherheitsprobleme ermittelt.

Schwangerschaft

Mit Ratten und Kaninchen wurden Fortpflanzungsstudien durchgeführt. Bei keiner Spezies wurden Hinweise auf eine teratogene Wirkung gefunden. Im Vergleich mit den Kontrolltieren wurde eine statistisch nicht signifikante größere Anzahl von Verlusten nach der Implantation bei Verabreichung der höchsten getesteten Dosis (600 mg/kg täglich) bei den Kaninchen, jedoch nicht bei den Ratten gefunden. Die Signifikanz dieser Ergebnisse beim Menschen ist nicht bekannt.

Es wurden keine adäquaten klinischen Studien mit schwangeren Frauen durchgeführt.

In der Schwangerschaft sind die therapeutischen Vorteile von L-Carnitin für die Mutter gegenüber einem möglichen Risiko für den Fötus sorgfältig abzuwägen.

Stillzeit

L-Carnitin ist regulärer Bestandteil der humanen Milch. Die Zufuhr von L-Carnitin bei stillenden Müttern wurde nicht untersucht.

Für die Stillperiode sind bei entsprechender Indikationsstellung die therapeutischen Vorteile von L-Carnitin für die Mutter gegenüber einem möglichen Risiko für das Kind, einer übermäßigen Carnitinzufuhr ausgesetzt zu sein, sorgfältig abzuwägen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

L-Carnitin "Fresenius" – orale Lösung hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen sind dosisabhängig und können durch Dosisreduktion im Allgemeinen vermindert werden.

Nachfolgend sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen aus allen Quellen (klinische Studien, Literatur und Post-marketing) entsprechend den Systemorganklassen (SOC) gemäß MedDRA aufgeführt. Innerhalb jeder SOC sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Häufigkeit aufgeführt. Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Zusätzlich wird die entsprechende Häufigkeitskategorie jeder unerwünschten Arzneimittelwirkung gemäß der folgenden Konvention (CIOMS III) angegeben: Sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Nicht bekannt		erhöhte Thrombozytenaggregation (nach hohen L-Carnitin-Dosen) bei Dialysepatienten
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Nicht bekannt		paradoxe Erhöhung der Plasmatriglyceride bei Dialysepatienten
Erkrankungen des Nervensystems		
Gelegentlich		Kopfschmerzen
Sehr selten		Ohnmachtsgefühl und Sehverschlechterung nach intravenöser Bolusinjektionen hoher L-Carnitin-Dosen (6 g)
Nicht bekannt		Krampfanfälle [#] ; Schwindel
Herzerkrankungen		
Nicht bekannt		Herzrasen
Gefäßerkrankungen		
Gelegentlich		Hypertonie; Hypotonie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums		
Nicht bekannt		Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Häufig		Diarrhoe; Übelkeit; Erbrechen; Magenkrämpfe
Gelegentlich		Geschmacksstörungen; Dyspepsie; Mundtrockenheit
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		
Gelegentlich		charakteristischer Körpergeruch
Nicht bekannt		Juckreiz; Ausschlag
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		
Gelegentlich		Muskelkrämpfe

Systemorganklasse	Häufigkeit	Nebenwirkung
Nicht bekannt		Muskelverhärtungen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Gelegentlich		Brustschmerzen; Krankheitsgefühl; Fieber; Reaktion an der Injektionsstelle*;
Untersuchungen		
Sehr selten		erhöhter INR - Wert*

Bei Patienten mit vorhandener Neigung zu Krampfanfällen kann die Behandlung mit L-Carnitin die Häufigkeit und/oder den Schweregrad der Krampfanfälle erhöhen. Bei Patienten mit entsprechender Prädisposition könnte die Behandlung mit L-Carnitin eine konvulsive Krise auslösen.

* nur bei i.v. Verabreichung.

* Es liegen sehr wenige Berichte über eine Erhöhung des International Normalised Ratio (INR) – Wertes bei Patienten die gleichzeitig mit L-Carnitin und cumarinhaltigen Arzneimitteln (Acenocumarol und Warfarin) behandelt wurden vor - siehe Abschnitte 4.4 und 4.5.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die Langzeitverabreichung von hohen Dosen L-Carnitin wurde mit Diarrhoe in Zusammenhang gebracht.

Die Behandlung erfolgt gegebenenfalls symptomatisch. L-Carnitin ist dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel, Aminosäuren und Derivate, Levocarnitin
ATC-Code: A16AA01

L-Carnitin, eine quarternäre Ammoniumverbindung (3-Hydroxy-4-Trimethylaminobuttersäure), ist für die normale Fettverwertung und den Energiestoffwechsel von Säugetieren und Menschen erforderlich. Es ermöglicht den Eintritt langkettiger Fettsäuren in die Mitochondrien, wo sie der Beta-Oxidation unterworfen werden und damit zur Energieproduktion dienen.

L-Carnitin wird einerseits dem Organismus mit Nahrungsmitteln tierischer Herkunft zugeführt, andererseits in der Leber und der Niere aus den Aminosäuren Lysin und Methionin synthetisiert.

Primärer Carnitinmangel entsteht aufgrund einer angeborenen Störung der Biosynthese und/oder der Aufnahme in die Organe. Systemischer Mangel ist durch niedrige Plasma- und Gewebkonzentrationen, myopathischer Mangel durch normale Plasma- und niedrige Gewebkonzentrationen (vor allem in der Skelettmuskulatur) gekennzeichnet.

Sekundärer systemischer Carnitinmangel kann durch erhöhten Bedarf und/oder vermehrten Verlust bei bestimmten Störungen des Intermediärstoffwechsels (organische Acidämie/Acidurie), chronischer Hämodialyse, totaler parenteraler Ernährung bei Neugeborenen, insbesondere Frühgeborenen, sowie bei langfristiger totaler parenteraler Ernährung des Erwachsenen entstehen.

Carnitinmangel kann zur Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Triglyceriden und freien Fettsäuren, reduzierter Ketogenese und Fetteinlagerungen in Leber und Muskulatur führen. Schwerer, chronischer Carnitinmangel (überwiegend bei primärem Carnitinmangel) kann zu folgenden Symptomen führen: Hypoglycämie, fortschreitende Myasthenie, Hypotonie, Lethargie, Hepatomegalie, hepatische Enzephalopathie, hepatisches Koma, Cardiomegalie, congestive Herzinsuffizienz, Herzstillstand, neurologische Störungen, Störungen von Wachstum und Entwicklung bei Kindern.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral zugeführtes L-Carnitin wird langsam und unvollständig im Dünndarm resorbiert. Die Bioverfügbarkeit beträgt nur etwa 10-15%, wobei die höchsten Plasmaspiegel etwa 3 bis 4 Stunden nach oraler Aufnahme erreicht werden. Normale Plasmaspiegel liegen im Bereich von 40 – 50 µmol/l, davon ca. 80% als freies, der Rest als verestertes L-Carnitin.

Die höchsten Gewebekonzentrationen finden sich in Nebenniere, Herz, Skelettmuskulatur, Fettgewebe und Leber.

L-Carnitin wird im Allgemeinen unverändert überwiegend renal eliminiert (Clearance beträgt 1-3 ml/min), wobei es zu einer sehr hohen tubulären Rückresorption kommt (98-99%). Oral eingenommenes L-Carnitin wird vermutlich im Gastrointestinaltrakt abgebaut, wobei es zur Bildung von Metaboliten wie Trimethylamin-N-oxid und γ -Butyrobetain kommt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die präklinischen Daten aus den Studien zur Sicherheitspharmakologie, chronischen Toxizität und Genotoxizität sowie der Reproduktionstoxizität von L-Carnitin zeigten kein spezielles Risiko für die Anwendung am Menschen. In Studien zur chronischen Toxizität bei oraler Gabe von weit über die Exposition beim Menschen hinausgehenden Dosen von L-Carnitin wurde das Auftreten von Diarrhoe bei Ratten und Hunden beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E219),
Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E217),
Saccharin-Natrium ($\cdot 2\text{H}_2\text{O}$),
Äpfelsäure,
gereinigtes Wasser.

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.

Die Trinkfläschchen in der Originalverpackung (im Umkarton) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

10 ml Trinkfläschchen (braun, Glastype III mit LDPE-Verschluss).

Packungsgröße: 10 x 10 ml.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Es dürfen nur farblose bis höchstens leicht gelbliche Lösungen aus unversehrten Behältnissen verwendet werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Austria GmbH
Hafnerstraße 36
8055 Graz
Österreich

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-19350

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Mai 1991
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 09.Juli 2012

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.