

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

L-Carnitin „Fresenius“ 1 g – Ampullen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Ampulle zu 5 ml enthält:

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Injektions- bzw. Infusionslösung.
Klare und farblose Lösung.
pH-Wert: 5,0 - 7,0

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, totaler parenteraler Ernährung von Neu-, insbesondere Frühgeborenen, langfristiger totaler parenteraler Ernährung von Erwachsenen, chronischer Hämodialyse.

Die Anwendung ist angezeigt bei akuten Carnitinmangelzuständen bzw. wenn eine perorale Applikation nicht möglich oder kontraindiziert ist.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Dosierung ist vom Ausmaß des bestehenden Carnitinmangels abhängig.

Erwachsene

Im Allgemeinen 1 - 2 g (15 – 30 mg/kg KG) und Tag.

Bei chronischer Hämodialyse 1 – 2 g (15 – 30 mg/kg KG) postdialytisch über maximal 1 – 2 Monate; Erhaltungsdosis: ca. 1 g/Tag, falls erforderlich 1 – 5 mg/kg KG postdialytisch i.v. oder 100 – 150 µmol/l als Zusatz zu Dialyselösungen.

Kinder und Jugendliche

Säuglinge, Klein- und Schulkinder:

Im Allgemeinen 5 – 10 mg/kg KG und Tag.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion

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

Zur intravenösen Anwendung.

Langsame i.v. Injektion (1 g über ca. 5 Minuten) oder als Zusatz zu klinisch üblichen Trägerlösungen (siehe auch Abschnitte 6.2 und 6.3).

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

Vorsicht bei schwer eingeschränkter Nierenfunktion (GFR < 10 ml/min).

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

Bei intraarterieller Fehlapplikation sind Gewebsschäden nicht auszuschließen.

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-Cholesterinkonzentration 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.

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“ 1 g – Ampullen haben keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

In untenstehender Tabelle 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 Knochenkrankungen		
Gelegentlich		Muskelkrämpfe
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.

Kinder und Jugendliche

Die Nebenwirkungen bei Kindern unterscheiden sich nicht von denen bei Erwachsenen.

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.

Siehe auch die in Abschnitt 4.8 nach hohen Dosen beschriebenen Effekte.

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 quaternäre 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 Gewebskonzentrationen, myopathischer Mangel durch normale Plasma- und niedrige Gewebskonzentrationen (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

Normale Plasmaspiegel liegen im Bereich von 40 – 50 µmol/l, davon ca. 80% als freies, der Rest als verestertes L-Carnitin.

Verteilung

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

Elimination

L-Carnitin wird nach i.v. Applikation überwiegend unverändert und innerhalb von 24 Stunden renal eliminiert.

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

Salzsäure,
Wasser für Injektionszwecke.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nur nach vorheriger Sicherstellung der Kompatibilität mit anderen Arzneimitteln (Trägerlösungen) gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Haltbarkeit der Handelspackung:
2 Jahre.

Haltbarkeit nach dem ersten Öffnen des Behältnisses:
L-Carnitin „Fresenius“ 1 g – Ampullen müssen nach dem Öffnen des Behältnisses sofort verwendet werden. Restmengen sind zu verwerfen.

Haltbarkeit nach Mischen mit anderen Arzneimitteln nach Angaben:
Bei Zusatz einer L-Carnitin „Fresenius“ 1 g – Ampulle zu einer Trägerlösung sollte die Mischung unter aseptischen Bedingungen erst unmittelbar vor Applikation erfolgen. Bei einer auftretenden Veränderung (wie z.B. Verfärbung, Trübung oder Niederschlag) ist die Lösung zu verwerfen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C lagern.
Die Ampullen in der Originalverpackung (im Umkarton) aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

5 ml Brechampullen (farblos, Glastyp I).

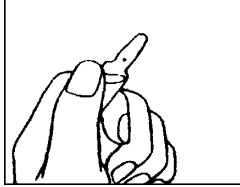
Packungsgrößen: 5 x 5 ml,
 5 x 5 x 5 ml (Bündelpackung).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

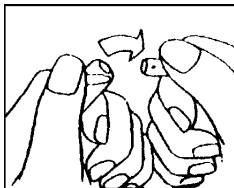
Brechampulle – Anfeilen nicht erforderlich

Handhabung der OPC (one-point-cut)-Ampullen:



Farbiger Punkt nach oben!

Im Ampullenspieß befindliche Lösung durch Klopfen oder Schütteln nach unten fließen lassen.



Farbiger Punkt nach oben!

Ampullenspieß nach unten abbrechen.

Es dürfen nur klare und farblose Lösungen aus unversehrten Behältnissen verwendet werden.

Die Kompatibilität mit Physiologischer Kochsalzlösung, Ringer-Lösung und Glucoselösung 5% ist gegeben.

Nur zur einmaligen Entnahme. Restmengen sind zu verwerfen.

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Fresenius Kabi Austria GmbH, Hafnerstraße 36, A-8055 Graz.

8. ZULASSUNGSNUMMER

Z.Nr.: 1-19352

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 27. Mai 1991

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 22. August 2012

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2017

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig.