L-Carnitin "Fresenius"-orale Lösung

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Trinkfläschchen zu 10 ml enthält:
L-Carnitin (Lizenz: Sigma-Tau, Rom-Italien) 1,0 g

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung (pro 10 ml):
12 mg Natriummethyl-4-hydroxybenzoat (E 219) und 1 mg Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat (E 217)
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 sollte 1 g nicht überschreiten.

Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion
Bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion ist die Dosis in Abhängigkeit vom Plasmaspiegel ggf. zu reduzieren (siehe auch 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 sollte die Einnahme langsam und während oder nach Mahlzeiten erfolgen.

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 Nieren-insuffizienz 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) 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 stickstoffhältiger 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 anderen 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.
Die Hilfsstoffe Natriummethyl-4-hydroxybenzoat und Natriumpropyl-4-hydroxybenzoat können allergische Reaktionen hervorrufen, diese können auch verzögert auftreten.
Es liegen sehr wenige Berichte über eine Erhöhung des INR-Wertes 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.

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 anderen Antidiabetika, kann es bei gleichzeitiger Gabe von L-Carnitin zu einer Hypoglykämie kommen (siehe Abschnitt 4.4.).
Bei Patienten unter Valproinsäuretherapie, bei Patienten, die mit den Nukleosidanaloga Didanosin, Zalcitabin und/oder Stavudin behandelt werden sowie bei der Behandlung mit Antibiotika die Pivalinsäure enthalten, wie Pivmecillinam, kann der Carnitinbedarf erhöht sein.
Es liegen sehr wenige Berichte über eine Erhöhung des INR-Wertes 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Für L-Carnitin "Fresenius"-orale Lösung liegen keine klinischen Daten von schwangeren Frauen vor. Tierstudien haben weder direkte noch indirekte gefährliche Effekte in Bezug auf Schwangerschaft, embryonale oder fötale Entwicklung sowie die postnatale Entwicklung gezeigt (siehe 5.3).
In der Schwangerschaft sind die therapeutischen Vorteile gegenüber einem möglichen Risiko für das Kind sorgfältig abzuwägen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt ob L-Carnitin in der Muttermilch ausgeschieden wird. Für die Stillperiode sind bei entsprechender Indikationsstellung die therapeutischen Vorteile gegenüber einem möglichen Risiko für das Kind 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 entsprechend den Systemorganklassen gemäß MedDRA aufgeführt. Innerhalb jeder Systemorganklasse 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 (≥1/10); häufig (≥1/100, <1/10); gelegentlich (≥1/1.000, <1/100); selten (≥1/10.000, <1/1.000); sehr selten (<1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Nicht bekannt: Bei Dialysepatienten wurde eine erhöhte Thrombozytenaggregation (nach hohen Dosen) beschrieben

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Nicht bekannt: Bei Dialysepatienten kann es zu einer paradoxen Erhöhung der Plasmatriglyceride kommen
Erkrankungen des Gastrointestinaltraks
Sehr selten: Übelkeit, Erbrechen, Magenkrämpfe, Diarrhoe
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort
Sehr selten: Körpergeruch
Untersuchungen
Sehr selten: Erhöhter INR-Wert*

* 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:
Österreich
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

Über eine mögliche Überdosierung nach oraler Gabe liegen keine Berichte vor.
Es sind in erster Linie gastrointestinale Symptome, vor allem Diarrhoe, zu erwarten.
Die Behandlung erfolgt gegebenenfalls symptomatisch.
L-Carnitin ist dialysierbar.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: 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 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

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 bis 50 µmol/l, davon ca. 80% als freies, der Rest als verestertes L-Carnitin.
Die höchsten Gewebskonzentrationen 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 bis 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 ($\cdot 2H_2O$)
Äpfelsäure
gereinigtes Wasser

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf L-Carnitin "Fresenius"-orale Lösung 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, Glastyp 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, A-8055 Graz.

8. Zulassungsnummer

1–19350

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

27. Mai 1991 / 9.Juli 2012

10. Stand der Information

April 2014

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.