

Fachinformation

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

L-Carn Trinklösung

L-Carn 1 g

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Levocarnitin

L-Carn Trinklösung

Jedes Trinkfläschchen mit 10 ml Lösung enthält 1 g Levocarnitin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jedes 10 ml-Trinkfläschchen enthält: 48 mg Natriumbenzoat (E211)

L-Carn 1 g

Jede Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 1 g Levocarnitin.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

L-Carn Trinklösung: Lösung zum Einnehmen

L-Carn 1 g: Injektionslösung

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Zur Substitution bei primärem und sekundärem systemischen Carnitinmangel.
- Zum Ersatz dialysebedingter Levocarnitin-Verluste bei chronischer Hämodialyse (sekundärer Carnitinmangel).
- Als Behandlungsversuch bei Sonderformen der Muskeldystrophie mit Lipidakkumulation, die auf einem primären muskulären Carnitinmangel beruhen.

Die parenterale Darreichungsform ist nur dann angezeigt, wenn die orale Zufuhr von Levocarnitin nicht möglich ist.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung

Erwachsene

Soweit nicht anders verordnet, erhalten Erwachsene durchschnittlich 3 g Levocarnitin pro Tag auf 3 Einzelgaben verteilt. Diese Tagesdosis entspricht 3 mal 1 Fläschchen L-Carn Trinklösung oder 3 mal 1 Ampulle L-Carn 1 g. Die Tageshöchstdosis beträgt 5 g Levocarnitin.

Kinder und Jugendliche

Kinder erhalten 25 bis 100 mg/kg Körpergewicht Levocarnitin täglich in mehreren Einzelgaben.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Patienten mit Nierenfunktionsstörungen

Da Levocarnitin eine körpereigene Substanz ist, die nach den vorliegenden Untersuchungen nicht metabolisiert, sondern nur renal eliminiert wird, kann es bei Nierenfunktionsstörungen zu einer Veränderung des dosisabhängigen Plasmaspiegels kommen. Daher sollte in Fällen mit schwerer Einschränkung des Glomerulusfiltrats (unter 10 ml/ min) die Gabe unter Serumspiegelkontrolle erfolgen. Wegen der Anreicherung der Metaboliten Trimethylamin und Trimethylamin-N-oxid sollten Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung nicht über einen längeren Zeitraum hohe orale Dosen Levocarnitin erhalten (siehe Abschnitt 4.4).

Ältere:

Bei älteren Patienten sind keine besonderen Vorsichtsmaßnahmen und keine Dosisanpassungen erforderlich.

Das in klinischen Studien beobachtete Sicherheitsprofil ist bei älteren und jüngeren Erwachsenen vergleichbar.

Andere besondere Bevölkerungsgruppen

Diabetiker:

Wenngleich die Glukoseverwertung verbessert wird, kann die Verabreichung von Levocarnitin bei Diabetikern, die entweder Insulin oder eine hypoglykämische orale Behandlung erhalten, zu einer Hypoglykämie führen. Bei diesen Personen muss der Plasmaglucoosespiegel regelmäßig überwacht werden, um die hypoglykämische Behandlung gegebenenfalls sofort anpassen zu können (siehe Abschnitt 4.4).

Hämodialysepatienten:

Soweit nicht anders verordnet, werden nach jeder Hämodialyse 1 – 2 g Levocarnitin verabreicht. Diese Dosis entspricht 1 – 2 Fläschchen L-Carn Trinklösung oder 1 – 2 Ampullen L-Carn 1 g.

Art der Anwendung

L-Carn Trinklösung

L-Carn Trinklösung wird unverdünnt oder verdünnt eingenommen.

L-Carn 1 g

L-Carn 1 g wird langsam (über ca. 5 – 10 Minuten) intravenös injiziert.

Hämodialyse

Ist die parenterale Applikation notwendig, wird am Ende einer Hämodialysebehandlung L-Carn über die liegende Rücklaufkanüle langsam (über ca. 5 – 10 Minuten) intravenös verabreicht.

Die parenterale Applikation erfolgt nur so lange, bis eine orale Zufuhr wieder möglich ist.

Dauer der Anwendung

L-Carn Trinklösung

Die Zeitdauer der Anwendung richtet sich nach dem Krankheitsbild. Es besteht grundsätzlich keine Begrenzung der Anwendungsdauer.

L-Carn 1 g

Die parenterale Applikation erfolgt nur so lange, bis eine orale Zufuhr wieder möglich ist.

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

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten die gleichzeitig mit Levocarnitin und Cumarinen behandelt wurden, über einen Anstieg der INR (International Normalized Ratio) berichtet (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8.). Bei Patienten, die diese blutgerinnungshemmenden Arzneimittel zusammen mit Levocarnitin einnehmen, sollten die INR oder die Ergebnisse anderer geeigneter Blutgerinnungstests bis zu deren Stabilisierung zunächst wöchentlich und danach monatlich geprüft werden.

Da Levocarnitin eine endogene Substanz ist, die nach den vorliegenden Untersuchungen nicht katabolisiert, sondern unverändert über den Urin eliminiert wird, kann es bei Nierenfunktionsstörungen in Abhängigkeit vom Grad der Funktionsstörung zu Erhöhungen des dosisabhängigen Levocarnitin-Plasmaspiegels kommen. Bei schweren Nierenfunktionsstörungen sind die entsprechenden Angaben zur Dosierung zu beachten.

Die Gabe von Levocarnitin 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 Lipidsenkern muss dementsprechend angepasst werden.

Bei stark eingeschränkter Nierenfunktion sollten hohe Dosen L-Carn Trinklösung nicht über längere Zeiträume eingenommen werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit oraler Darreichungsformen von Levocarnitin wurde bei Patienten mit Niereninsuffizienz bislang noch nicht genügend untersucht. Chronische orale Verabreichung von hohen Dosierungen von Levocarnitin an Patienten mit ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen, insbesondere bei terminaler Niereninsuffizienz unter Dialyse, kann zur Anreicherung potenziell toxischer Metaboliten führen. Trimethylamin (TMA) bzw. Trimethylamin-N-oxid (TMAO) werden von der Darmflora aus Levocarnitin gebildet und sind in hohen Konzentrationen giftig, indem sie sich im Blut anreichern, anstatt mit dem Urin ausgeschieden zu werden. Daher sollten hohe Dosen L-Carn Trinklösung nicht über längere Zeiträume bei stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Hämodialyse angewendet werden.

Die ungenügende Entfernung von TMA aus dem Blut kann ferner zur Entwicklung des sog. Fischgeruchsyndroms führen (fischiger Geruch in Atem, Urin und Schweiß). Bei intravenöser Gabe von Levocarnitin lassen sich diese unerwünschten Begleiterscheinungen dagegen weitgehend vermeiden. Für Dialysepatienten mit terminaler Niereninsuffizienz steht deshalb L-Carn zusätzlich als Injektionslösung zur Verfügung.

Bei Diabetikern, die Insulin oder orale Hypoglykämika erhalten, kann die Anwendung von Levocarnitin zu einer Hypoglykämie führen. Bei diesen Patienten wird eine regelmäßige Überwachung des Plasmaglucosespiegels empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei Patienten mit vorangegangener Anfallsaktivität kann die Levocarnitin-Behandlung die Häufigkeit und / oder den Schweregrad der Anfallsattacken erhöhen. Bei Patienten mit Unterleibserkrankungen könnte die Behandlung mit Levocarnitin die konvulsive Krise auslösen.

L-Carn Trinklösung enthält 48 mg Natriumbenzoat je Durchstechflasche (10 ml). Natriumbenzoat kann die Gelbsucht bei Neugeborenen (bis zu 4 Wochen alt) verstärken. Ein Anstieg der Bilirubinämie nachfolgend an die Verdrängung von Albumin kann die Neugeborenen-Gelbsucht verstärken, die sich zu einem Kernikterus (nicht-konjugierte Bilirubinablagerungen im Gehirngewebe) entwickeln kann.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Orale Antikoagulantien:

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten die gleichzeitig mit Levocarnitin und Cumarinen behandelt wurden, über einen Anstieg der INR (International Normalized Ratio), berichtet (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8.). Bei Patienten, die diese blutgerinnungshemmenden Arzneimittel zusammen mit Levocarnitin einnehmen, sollten die INR oder die Ergebnisse anderer geeigneter

Blutgerinnungstests bis zu deren Stabilisierung zunächst wöchentlich und danach monatlich geprüft werden (siehe Abschnitt 4.4.).

Sonstige Wechselwirkungen:

Bei Diabetikern verbessert die Gabe von Levocarnitin die Verwertung von Glucose. Bei Anwendung von Insulin oder anderen Antidiabetika, kann es bei gleichzeitiger Einnahme von Levocarnitin 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 gleichzeitige Anwendung von Levocarnitin mit Arzneimitteln, die eine Hypocarnitinämie aufgrund eines erhöhten Carnitin-Nierenverlusts auslösen (Valproinsäure, Pivalinsäure-haltige Prodrugs, Cephalosporine, Cisplatin, Carboplatin und Ifosfamid), kann die Verfügbarkeit von Levocarnitin verringern.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Levocarnitin bei Schwangeren vor. Reproduktionsstudien an Tieren wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt. Es gab keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung bei beiden Arten. Beim Kaninchen, aber nicht bei der Ratte, war die Anzahl der Verluste nach Einnistung bei der höchsten getesteten Dosis (600 mg / kg täglich) statistisch nicht signifikant höher als bei den Kontrolltieren. Die Signifikanz dieser Befunde für den Menschen ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3).

Levocarnitin sollte während der Schwangerschaft verabreicht werden, wenn der Nutzen für die Mutter das potenzielle Risiko für den Fötus überwiegt.

Stillen

Levocarnitin ist ein normaler Bestandteil der Muttermilch. Eine Levocarnitin-Supplementierung wurde bei stillenden Müttern nicht untersucht. Levocarnitin sollte von stillenden Müttern nur angewendet werden, wenn der Nutzen für die Mutter die potenziellen Risiken für das Kind durch eine übermäßige Carnitinexposition überwiegt.

Fertilität

In klinischen Studien zur Fertilität wurden vorteilhafte Wirkungen, nicht jedoch sicherheitsrelevante Probleme festgestellt.

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

L-Carn hat keinen oder nur einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Nebenwirkungen aus verschiedenen Quellen (klinische Studien, Literatur und Post-Marketing) werden nachstehend gemäß den MedDRA-Systemorganklassen (SOC) angegeben.

Innerhalb jeder Systemorganklasse (SOC) sind die unerwünschten Arzneimittelwirkungen nach Häufigkeit geordnet. Innerhalb jeder Häufigkeits-Kategorie werden sie nach abnehmendem Schweregrad eingestuft.

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 ($< 1/10.000$); unbekannt (kann aus den verfügbaren Daten nicht geschätzt werden).

Erkrankungen des Nervensystems:

Gelegentlich: Kopfschmerzen

Unbekannt: Krampfanfälle#, Schwindel

Herzerkrankungen

Nicht bekannt: *Herzklopfen, Gefäßerkrankungen*

Gelegentlich: *Hypertonie; Hypotonie*

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums

Nicht bekannt: *Atemnot*

Gastrointestinale Störungen

Häufig: *Übelkeit, Erbrechen, Durchfall, Bauchschmerzen*

Gelegentlich: *Dysgeusie; Dyspepsie; trockener Mund*

Sehr selten: *Atemgeruch*

Haut- und Unterhauterkrankungen

Gelegentlich: *ungewöhnlicher Hautgeruch*

Nicht bekannt: *Pruritus; Ausschlag*

Erkrankungen des Bewegungsapparates und des Bindegewebes

Gelegentlich: *Muskelkrämpfe**

Selten: *Muskelschwäche*

Nicht bekannt: *Muskelverspannungen*

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Gelegentlich: *Schmerzen in der Brust; sich kränklich fühlen; Reaktion an der Injektionsstelle; Pyrexie*

Untersuchungen

Gelegentlich: *erhöhter Blutdruck*

Sehr selten: *erhöhter INR (International Normalized Ratio) §*

#Bei Patienten mit vorangegangener Anfallsaktivität kann die Behandlung mit L-Carn die Häufigkeit und / oder den Schweregrad der Anfallsattacken erhöhen. Bei Patienten mit Unterleibserkrankungen kann die Behandlung mit L-Carn die konvulsive Krise auslösen.

* Bei Patienten mit Urämie wurde eine Muskelschwäche beobachtet. In solchen Fällen sollte die Einnahme oder Anwendung von L-Carn sofort abgebrochen werden.

§ Bei Patienten, die gleichzeitig mit Levocarnitin und Cumarinderivate (Acenocumarol, Warfarin) behandelt wurden, wurde ein Anstieg des INR (International Normalized Ratio) beobachtet (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 dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Hohe Dosen und die Langzeitverabreichung von Levocarnitin wurden mit Durchfall in Zusammenhang gebracht. Levocarnitin kann durch Dialyse leicht aus dem Blut entfernt werden. Es wurden keine Fälle von Überdosierung berichtet.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Alimentäres System und Stoffwechsel - Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel – Andere Mittel für das alimentäre System und den Stoffwechsel – Aminosäuren und Derivate - Levocarnitin

ATC-Code: A16AA01

Levocarnitin kommt als körpereigene Substanz in allen Körpergeweben vor. Der Bedarf an Carnitin wird normalerweise durch endogene Synthese aus Lysin und Methionin gedeckt, deren Endstufe beim Menschen in der Leber abläuft. Bei Carnitin-Mangelzuständen muss die Substanz exogen zugeführt werden.

Die Hauptfunktion von Levocarnitin ist der Transport der aktivierten langkettigen Fettsäuren über die Mitochondrienmembran in die Mitochondrien, wo sie der β -Oxidation zugeführt werden. Außerdem spielt es eine wichtige Rolle in der Ketogenese der Leber.

Ein Carnitinmangel kann schwere klinische Auswirkungen haben.

Die Substitution von Levocarnitin bei Carnitinmangel führt zu einer vermehrten Fettsäureoxidation, zu einer Zunahme der Ketogenese sowie einem insgesamt verbesserten Energiestoffwechsel, der sich klinisch auch in einer Zunahme der Muskelkraft zeigt.

Durch die Bildung von Carnitinstern können überschüssige kurz- und verzweigt-kettige Acylgruppen aus den Mitochondrien ins Cytosol transportiert werden. Bei einigen angeborenen Stoffwechselstörungen können dadurch vermehrt pathologische Metaboliten ausgeschieden, Coenzym A regeneriert und der Energiestoffwechsel verbessert werden.

Im Myokard spielt Levocarnitin eine essentielle Rolle als Acetylgruppenreservoir und damit als Energiespeicher.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Als körpereigene Substanz variiert die Halbwertszeit von Carnitin in Abhängigkeit von organspezifischen Pools. Nach parenteraler Zufuhr hoher Dosen Levocarnitin (3 – 12 g) steigt die Plasmakonzentration rasch an und fällt innerhalb von 2 Stunden wieder ab. Die Halbwertszeit liegt bei 4 – 5 Stunden. Die Verteilung im Organismus vollzieht sich rasch unter Bevorzugung von Leber, Herzmuskel und Skelettmuskel. Levocarnitin wird nicht metabolisiert und wird über die Nieren eliminiert. Exogen zugeführtes Levocarnitin wird praktisch innerhalb 24 Std. vollständig ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Daten, die auf konventionellen Studien zur Sicherheit, Pharmakologie, Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, zum krebserzeugenden Potenzial, zur Reproduktionstoxizität und zur Entwicklung beruhen, lassen keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Levocarnitin ist eine endogene Substanz. Bei oraler Gabe liegen die LD₅₀-Werte für Ratte und Maus bei 20 – 30 g/kg KG, bei intraperitonealer Verabreichung bei 8 – 12 g/kg KG.

In nichtklinischen Studien konnten Auswirkungen erst bei einer Exposition beobachtet werden, die als deutlich über der maximalen Exposition beim Menschen liegend angesehen wird, was auf eine geringe Bedeutung für die klinische Anwendung hinweist.

Mutagenitätstests an *Salmonella typhimurium*, *Saccharomyces cerevisiae* und *Schizosaccharomyces pombe* zeigten, dass L-Carnitin keine mutagenen Wirkung hat.

Es wurden keine Langzeitstudien zur Untersuchung des krebserregenden Potentials von L-Carnitin an Tieren durchgeführt.

Reproduktionsstudien wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt. L-Carnitin hat keinen Einfluss auf die Paarung, auf Fruchtbarkeitskennzahlen und auf das Hodengewicht bei männlichen Ratten.

Teratogenitätsstudien haben gezeigt, dass L-Carnitin keine schädlichen Auswirkungen auf Schwangere, Schwangerschaft und die embryo-fetale Entwicklung hat. F1- und F2-Säuglinge zeigen eine normale Entwicklung und eine normales Verhalten.

Bei Kaninchen, aber nicht bei Ratten, wurde bei der maximal getesteten Dosis (600 mg / kg pro Tag) im Vergleich zur Kontrollgruppe ein geringfügiger und nicht statistisch signifikanter Anstieg der Verluste nach der Einnistung beobachtet. Angesichts der geringen Abweichungen und der fehlenden statistischen Signifikanz ist die biologische Relevanz dieser Ergebnisse für die menschliche Gesundheit als gering zu erachten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Carn Trinklösung

Natriumbenzoat, Saccharin-Natrium 2 H₂O, Äpfelsäure, Salzsäure 23 %, Gereinigtes Wasser

L-Carn 1 g

Salzsäure 10 %, Wasser für Injektionszwecke

6.2 Inkompatibilitäten

L-Carn Trinklösung

L-Carn Trinklösung kann verdünnt und unverdünnt angewendet werden. Es sind keine Inkompatibilitäten bekannt.

L-Carn 1 g

L-Carn 1g Injektionszubereitung ist nach physikalisch-chemischen Kriterien wie Trübung, Fällung, Farbänderung etc. mit praktisch allen Infusionslösungen wie z. B. isotonischer Kochsalzlösung, Ringerlösung, Elektrolytlösung, Kohlenhydratlösung, Aminosäurelösungen kompatibel.

Bei auftretender Veränderung einer Mischung wie Verfärbung, Trübung oder Niederschlag ist die Lösung unbrauchbar und zu verwerfen.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25°C aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

L-Carn Trinklösung

Packungen mit 10 [N1], 30 [N2] und 50 [N3] Fläschchen mit jeweils 10 ml Flüssigkeit zum Einnehmen

L-Carn 1 g

L-Carn SmPC_DE

Packungen mit 5 [N1], 10 [N2], 25 [N3], 30 und 50 Ampullen mit jeweils 5 ml Injektionszubereitung

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Alfasigma S.p.A.
Via Ragazzi del '99 n. 5
40133 Bologna, Italien

8. ZULASSUNGSNUMMERN

L-Carn Trinklösung: 5493.00.01
L-Carn 1 g: 5493.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

L-Carn Trinklösung: 13.02.1985 / 13.02.2008
L-Carn 1 g: 12.02.1985 / 13.02.2008

10. STAND DER INFORMATION

28. Januar 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

L-Carn Trinklösung: Apothekenpflichtig
L-Carn 1 g: Verschreibungspflichtig