

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carnitene 200 mg/ml, oplossing voor injectie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Werkzame stof: levocarnitine

Elke ampul Carnitene oplossing voor injectie bevat 1 gram levocarnitine per 5 ml (200 mg/ml)
Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

- Primaire (systemische) carnitinedeficiënties, slechts in acute gevallen en wanneer toediening per os niet mogelijk is
- Behandeling van carnitinedeficiëntie bij patiënten met een dialyse-gerelateerde carnitinstoornis (DGC).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De dosering wordt bepaald door de mate van carnitine deficiëntie. Indien mogelijk moet op geleide van carnitine bloed-/weefselspiegels behandeld worden.

Primaire (systemische) carnitine deficiëntie

Primaire (systemische) carnitinedeficiënties dienen primair oraal behandeld te worden. De Carnitene oplossing voor injectie is alleen bedoeld voor acute gevallen en wanneer toediening per os niet mogelijk is. De oplossing voor injectie dient langzaam (3 minuten) intraveneus toegediend te worden. Met de intraveneuze vorm kan met lagere doseringen (maximaal 30 mg/kg lichaamsgewicht per dag) worden volstaan, gezien de volledige beschikbaarheid van de stof na i.v. toediening ten opzichte van < 10% na orale toediening.

Pediatrische patiënten

Onderverdeeld naar leeftijd betekent dit per dag:

Zuigelingen:	maximaal 30 mg/kg lichaamsgewicht
Kinderen tot 12 jaar:	maximaal 20 mg/kg lichaamsgewicht

Volwassenen

Per dag:

Volwassenen en kinderen boven de 12 jaar: maximaal 10 mg/kg lichaamsgewicht

Behandeling van carnitinedeficiëntie bij patiënten met een dialyse-gerelateerde carnitinstoornis (DGC)

Na beëindiging van elke hemodialyse: 20 mg/kg levocarnitine oplossing voor injectie langzaam intraveneus toegediend via een verblijfscanule.

Onder normale omstandigheden zijn er tussen 1 en 2 ampullen nodig.

Substitutie van een dialyse-gerelateerde levocarnitinedeficiëntie is een behandeling op lange termijn.

*Speciale populaties**Nierfunctiestoornis*

Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis mogen niet langdurig hoge orale doses levocarnitine krijgen vanwege de accumulatie van de metabolieten trimethylamine en trimethylamine-N-oxide. Dit verschijnsel treedt in mindere mate op na intraveneuze toediening (zie rubriek 4.4).

Ouderen

Er zijn geen specifieke voorzorgen en geen dosisaanpassingen nodig bij oudere patiënten.

Het waargenomen veiligheidsprofiel in klinische onderzoeken is vergelijkbaar bij ouderen en jongere volwassenen.

*Overige speciale populaties**Diabetespatiënten*

Hoewel het glucosegebruik wordt verbeterd, kan de toediening van levocarnitine aan diabetespatiënten die insuline of een orale hypoglycemische behandeling krijgen, leiden tot hypoglykemie. Bij deze personen moeten plasmaglucosespiegels regelmatig worden gecontroleerd om de hypoglycemische behandeling indien nodig onmiddellijk aan te passen (zie rubriek 4.4).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het opsporen en de diagnose DGC, alsmede de continue behandeling ervan, dienen gebaseerd te zijn op klinische klachten en objectieve symptomen. De klinische reactie op de behandeling moet met een interval van 3 maanden worden geëvalueerd. De therapie dient te worden beëindigd indien er geen klinische verbetering tussen 9 en 12 maanden optreedt.

Daar levocarnitine slechts in geringe mate gemetaboliseerd wordt, en als levocarnitine door de nier wordt uitgescheiden, wordt bij patiënten met een verminderde nierfunctie ($GFR < 10$ ml/min) aangeraden de medicatie te doen plaatsvinden op geleide van plasmaspiegels.

Bij diabetici die met insuline of orale antidiabetica worden behandeld kan hypoglycemie optreden. Bij dergelijke patiënten wordt regelmatige controle van de bloedsuikerspiegel aanbevolen.

Chronische toediening van hoge orale doses levocarnitine wordt niet aanbevolen bij patiënten met een chronische nierinsufficiëntie, die gedialyseerd worden. Er vindt dan een cumulatie plaats van potentieel toxische metabolieten zoals trimethylamine (TMA) en trimethylamine-N-oxide (TMAO) omdat deze niet in voldoende mate door de nier geëlimineerd kunnen worden. Dit verschijnsel treedt niet in dezelfde

mate op na intraveneuze toediening. Een cumulatie van TMA is nadelig omdat hiermee de stikstofhoudende afvalproducten die door dialyse verwijderd worden, verhoogd wordt. Bovendien worden de verhoogde TMA spiegels geassocieerd met neurofysiologische effecten. De onvolledige eliminatie van TMA kan resulteren in de ontwikkeling van een visluchtgeur. Indien overwogen wordt om deze patiënten levocarnitine toe te dienen wordt aangeraden dit intraveneus te doen.

Er zijn zeer zeldzame meldingen van verhoogde Internationale genormaliseerde ratio (INR) bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met levocarnitine en coumarine-anticoagulantia (zie rubrieken 4.5 en 4.8). Bij patiënten die dergelijke anticoagulantia samen met levocarnitine gebruiken dient de INR (of een andere geschikte coagulatie-test) wekelijks te worden gecontroleerd totdat deze stabiel is, en daarna maandelijks.

Er zijn meldingen geweest van aanvallen bij patiënten met eerdere epileptische activiteit, maar het is niet duidelijk of Levocarnitine de incidentie en/of ernst van epileptische aanvallen verhoogt. In gevallen waarin levocarnitine een vermoedelijke oorzaak van aanvallen is, moet worden overwogen om de behandeling met levocarnitine stop te zetten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Orale anticoagulantia

Er zijn zeer zeldzame meldingen van verhoogde Internationale genormaliseerde ratio (INR) bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met levocarnitine en coumarine-anticoagulantia (zie rubrieken 4.4 en 4.8). Bij patiënten die dergelijke anticoagulantia samen met levocarnitine gebruiken dient de INR (of een andere geschikte coagulatie-test) wekelijks te worden gecontroleerd totdat deze stabiel is, en daarna maandelijks (zie rubriek 4.4).

Andere interacties

Gelijktijdige toediening van levocarnitine met geneesmiddelen die hypocarnitinemie veroorzaken als gevolg van verhoogd renaal verlies van carnitine (valproïnezuur, pivalinezuur-bevattende prodrugs, emetine en zidovudine, cefalosporines, cisplatine, carboplatine en ifosfamide) kan de beschikbaarheid van levocarnitine verminderen.

4.6 Zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van levocarnitine bij zwangere vrouwen.

In reproductiestudies in ratten en konijnen zijn geen aanwijzingen gevonden voor een teratogeen effect (zie rubriek 5.3).

Uit voorzorg dient Levocarnitine niet gebruikt te worden tijdens de zwangerschap.

Borstvoeding

Levocarnitine is een fysiologisch bestanddeel van moedermelk. Er zijn echter geen specifieke studies naar levocarnitine-suppletie verricht bij vrouwen die borstvoeding geven. Levocarnitine mag alleen worden gebruikt door moeders die borstvoeding geven als het voordeel voor de moeder opweegt tegen mogelijke risico's voor het kind door overmatige blootstelling aan carnitine.

Vruchtbaarheid

In klinische onderzoeken naar vruchtbaarheid zijn geen veiligheidsproblemen geïdentificeerd.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Carnitene heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen uit alle bronnen (klinische studies, literatuur en postmarketing) worden hieronder vermeld naar MedDRA systeem/orgaanklasse (SOC). Binnen elke SOC zijn de bijwerkingen gerangschikt naar frequentie. Binnen elke frequentiecategorie worden ze gerangschikt in volgorde van afnemende ernst. Zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $<1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Zenuwstelselaandoeningen

Soms: Hoofdpijn

Niet bekend: Convulsies[#], duizeligheid.

Hartaandoeningen

Niet bekend: Palpaties

Bloedvataandoeningen

Soms: Hypertensie, hypotensie

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen

Niet bekend: Dyspneu

Maagdarmsstelselaandoeningen

Vaak: Diarree, nausea, braken, buikpijn

Soms: Dysgeusie, dyspepsie, droge mond

Huid- en onderhuidaandoeningen

Soms: Huidgeur afwijkend

Niet bekend: Pruritus, rash

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen

Soms: Spierspasmen, gespannenheid spier

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Soms: Borstkaspijn, gevoel abnormaal, injectieplaatsreactie, pyrexie

Onderzoeken

Soms: Bloeddruk verhoogd

Zeer zelden: Internationale genormaliseerde ratio verhoogd*

[#] Bij patiënten met een historie van epileptische activiteit, kan behandeling met levocarnitine de incidentie en/of ernst van de aanvallen verhogen. Bij patiënten met onderliggende predisponerende aandoeningen kan behandeling met levocarnitine een convulsieve crisis veroorzaken.

* Er zijn zeer zeldzame meldingen van verhoogde Internationale genormaliseerde ratio (INR) bij patiënten die gelijktijdig behandeld worden met levocarnitine en coumarine-anticoagulantia (zie rubrieken 4.4 en 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Er is geen toxiciteit gerapporteerd. Hoge doseringen en langdurige toediening van levocarnitine zijn geassocieerd met diarree. Levocarnitine wordt gemakkelijk uit het bloed verwijderd door dialyse.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: Spijsverteringsstelsel en metabolisme: aminozuren en derivaten.
ATC code: A16AA01.

Levocarnitine (γ -trimethylamino- β -hydroxybutyraat) is een lichaamseigen stof. Levocarnitine wordt bij de mens hoofdzakelijk gevormd door endogene synthese uit lysine en methionine in de lever en de nier, maar kan ook verkregen worden uit de voeding. De L-isomeer, is biologisch actief en speelt een essentiële rol zowel in het lipide metabolisme als in het metabolisme van ketonlichamen en vertakte-keten aminozuren.

Levocarnitine is noodzakelijk voor het transport van lang-keten vetzuren over het binnenmembraan van de mitochondria naar de mitochondriale matrix, waar de β -oxidatie plaatsvindt met als resultaat productie van ATP.

Bij een systemische carnitinedeficiëntie is er een tekort aan levocarnitine in het serum en in een of meerdere weefsels.

De meest voorkomende symptomen van een systemische carnitinedeficiëntie zijn:

1. manifestatie begint in de eerste levensjaren
2. acute episoden van encefalopathie (braken gevolgd door een progressief verlopende stupor, verwarring en coma) die geassocieerd wordt met leverfunctie stoornissen, zeer vaak geïnduceerd door een verminderde opname en/of fysieke inspanningen
3. progressieve spierfunctie achteruitgang
4. vetopstapeling in de spier- en andere weefsels (lever, nier enz.)
5. sterk verlaagde carnitinespiegels zowel in het bloed als in weefsel. Laboratoriumonderzoek toont aan een hypoglykemie, een verhoging van CPK en leverenzymen in het serum, verhoogde ketose tijdens vasten, EMG (electromyogram) veranderingen.

De rationale om patiënten met een carnitinedeficiëntie te behandelen met levocarnitine ligt in het normaliseren van de weefselspiegels en/of deze in overeenstemming te brengen met de behoefte van het organisme op dat moment en de spierfunctie te herstellen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Levocarnitine wordt geabsorbeerd door de mucosacellen van de dunne darm en wordt relatief langzaam opgenomen in het bloed. De absorptie gaat naar alle waarschijnlijkheid gepaard met een actief transluminaal proces. Eenmaal geabsorbeerd wordt het levocarnitine door het bloed naar de

verschillende organen getransporteerd. De systemische beschikbaarheid na oraal gebruik is zeer gering (<10%) en zeer variabel.

Distributie

De aanwezigheid van membraan gebonden eiwitten in de verschillende weefsels, inclusief de rode bloedcellen, die het carnitine binden, doet vermoeden dat er een transport mechanisme is in het bloed en een cellulair systeem voor een selectieve opname in de verschillende weefsels.

Biotransformatie en eliminatie

Levocarnitine wordt in geringe mate gemetaboliseerd en wordt hoofdzakelijk in de urine uitgescheiden. De urinaire uitscheiding kan nogal variëren en staat in verband met de bloedspiegels.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit..

Effecten in niet-klinische onderzoeken werden alleen waargenomen bij blootstellingen die voldoende hoger werden geacht dan de maximale blootstelling bij mensen, hetgeen weinig relevantie voor klinisch gebruik aangeeft.

Mutageniteitstests uitgevoerd op *Salmonella typhimurium*, *Saccharomyces cerevisiae* en *Schizosaccharomyces pombe* hebben aangetoond dat L-carnitine geen mutagene effecten heeft.

Er zijn reproductiestudies uitgevoerd bij ratten en konijnen. L-carnitine heeft geen invloed op paring, vruchtbaarheidsindexen, en op testiculair gewicht bij mannelijke ratten.

Teratogeniteitsonderzoeken in rat en konijn hebben aangetoond dat L-Carnitine geen schadelijke effecten heeft op zwangere vrouwen, zwangerschap en embryo-foetale ontwikkeling.

6 FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Zoutzuur (E507), water

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren. Bewaren in de oorspronkelijke verpakking.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kartonnen doos met 5 bruin glazen ampullen à 5 ml

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7 HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Alfasigma Nederland B.V.
Postbus 2079
3500 GB Utrecht.

8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Carnitene 200 mg/ml, oplossing voor injectie

RVG 11192

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING VERGUNNING/ VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 3 februari 1986

Datum van laatste verlenging: 3 februari 2016

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke herziening van de tekst betreft de rubrieken 4.2, 4.4, 4.5, 4.6, 4.8, 4.9, en 5.3: 04 januari 2021