

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Levocarnitine Expharma 330 mg, filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke filmomhulde tablet bevat 330 mg levocarnitine.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tablet

Witte of bijna witte, ronde, biconvexe, filmomhulde, aan beide zijden gladde tabletten van 13,2 mm doorsnede.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Primaire (systemische) carnitinedeficiënties bij volwassenen en kinderen ouder dan 6 jaar.

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.

Pediatrische patiënten

Aanbevolen wordt de volgende dosering per os per dag:

Kinderen van 6 tot 12 jaar: 50-100 mg/kg lichaamsgewicht

Volwassenen

Aanbevolen wordt de volgende dosering per os per dag:

Volwassenen en kinderen boven de 12 jaar: 20-40 mg/kg lichaamsgewicht

In de praktijk betekent dit dat de gemiddelde dosering per os per dag ligt voor:

Kinderen van 6 tot 12 jaar: 1-2 gram (in twee a drie giften)

Volwassenen en kinderen boven de 12 jaar: 2-4 gram (in twee a drie giften)

Indien er geen verbetering optreedt in de klinische en biochemische symptomen/spierzwakte, kan de dosering verhoogd worden tot 15 gram per dag, gedurende korte tijd, intraveneus toegediend met de alternatieve formulering van een oplossing voor injectie.

Voor acute gevallen en wanneer toediening per os niet mogelijk is kan levocarnitine injectievloeistof worden toegepast.

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 (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

Diabetepatiënten

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

Wijze van toediening

Levocarnitine Expharma is voor oraal gebruik.

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

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 Vruchtbaarheid, 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 het vermogen om machines te bedienen

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

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen 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 ($\geq 1/1000$, $<1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $<1/1000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Systeem/orgaanklasse	Vaak	Soms	Zeer zelden	Niet bekend
Zenuwstelsel-aandoeningen		Hoofdpijn		Convulsies [#] Duizeligheid
Hartaandoeningen				Palpaties
Bloedvataandoeningen		Hypertensie Hypotensie		
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinum-aandoeningen				Dyspneu

Maagdarmstelsel-aandoeningen	Diarree na hoge orale toediening Nausea Braken Buikpijn	Dysgeusie Dyspepsie Droge mond		
Huid- en onderhuid-aandoeningen		Huidgeur afwijkend		Pruritus Rash
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		Spierspasmen Gespannenheid spier		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		Borstkaspijn Gevoel abnormaal Pyrexie		
Onderzoeken		Bloeddruk verhoogd	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 nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

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 categorie: 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 vertakteketen 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 carnitinedeficiëntie voorwaarden is er een tekort aan levocarnitine in het serum en in een of meerdere weefsels.

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

Tabletkern:

Microkristallijne cellulose (E460)
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide (E551)
Magnesiumstearaat (E470b)

Filmomhulling:

Macrogol (E1521)
Polyvinylalcohol (E1203)
Titaandioxide (E171)

Talk (E553b).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

30 of 90 tabletten in OPA/Alu/PVC/Aluminium doordrukstrip, in kartonnen doosje met bijsluiter.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient in overeenstemming met lokale voorschriften te worden vernietigd.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

ExtractumPharma zrt.
H-1044 Budapest, Megyeri út 64.
Hongarije

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Levocarnitine Expharma 330 mg, filmomhulde tabletten RVG 133937

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 23 september 2025

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST