

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

L-Carn Trinklösung
L-Carn 1 g

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoff: Levocarnitin

L-Carn Trinklösung

1 Trinkfläschchen mit 10 ml Lösung enthält 1 g Levocarnitin.

L-Carn 1 g

1 Ampulle mit 5 ml Injektionslösung enthält 1 g Levocarnitin.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

L-Carn Trinklösung: Natriumbenzoat

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

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 Tageshöchstosis beträgt 5 g Levocarnitin.

Kinder

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

Dosierungsempfehlungen bei 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.

Dosierung bei Hämodialyse

Soweit nicht anders verordnet, werden nach jeder Hämodialyse 1–2 g Levocarnitin verabreicht. Diese Dosis entspricht 1–2 Fläsch-

chen 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 Levocarnitin, Natriumbenzoat oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

L-Carn Trinklösung

L-Carn Trinklösung enthält Natriumbenzoat. Natriumbenzoat kann Überempfindlichkeitsreaktionen auslösen. Besondere Vorsicht bei der Einnahme von L-Carn Trinklösung ist daher erforderlich.

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten die gleichzeitig mit L-Carnitin und Cumarinderivaten behandelt wurden, über einen Anstieg der INR (International Normalized Ratio), berichtet (siehe Abschnitt 4.5 und 4.8.). Bei Patienten, die diese blutgerinnungshemmenden Arzneimittel 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.

Unter 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. Wird Levocarnitin über längere Zeit in hoher Dosierung eingenommen, kann dies bei Patienten mit ausgeprägten Nierenfunktionsstörungen, insbesondere bei terminaler Niereninsuffizienz unter Dialyse, dazu führen, dass die durch die Darmflora aus Levocarnitin gebildeten, in größerer Anreicherung giftigen Ausscheidungsprodukte Trimethylamin (TMA) bzw. Trimethylamin-N-oxid (TMAO), im Blut angereichert, anstatt mit dem Urin ausgeschieden werden. Hohe Dosen L-Carn Trinklösung sollten daher nicht über längere Zeiträume bei stark eingeschränkter Nierenfunktion oder Hämodialyse zum Einsatz kommen.

Die ungenügende Entfernung von TMA aus dem Blut kann ferner zur Entwicklung des sog. Fischgeruchssyndroms 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Bei Anwendung von Insulin oder anderen Antidiabetika, kann es bei gleichzeitiger Gabe von Levocarnitin zu einer Hypoglykämie kommen.

In sehr seltenen Fällen wurde bei Patienten die gleichzeitig mit L-Carnitin und Cumarinderivaten behandelt wurden, über einen Anstieg der INR (International Normalized Ratio), berichtet (siehe Abschnitt 4.4 und 4.8.). Bei Patienten, die diese blutgerinnungshemmenden Arzneimittel einnehmen, sollten die INR oder die Ergebnisse anderer geeigneter Blutgerinnungstests bis zu deren Stabilisierung zunächst wöchentlich und danach monatlich geprüft werden.

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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gut durchgeführte epidemiologische Studien lassen nicht auf Nebenwirkungen von Levocarnitin auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen

L-Carn® Trinklösung, - 1 g

sigma-tau
Arzneimittel GmbH

schließen. L-Carn kann während der Schwangerschaft angewendet werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

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 ($< 1/10.000$)

Nebenwirkungen von Levocarnitin werden aufgrund der sehr guten Verträglichkeit nur selten beobachtet.

Erkrankungen des Nervensystems:

In Einzelfällen wurden nach Gabe von Levocarnitin zerebrale Krampfanfälle beobachtet, wobei keine Abhängigkeit von einer zuvor bekannten Anfallsbereitschaft festgestellt werden konnte.

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Selten: Nach der Einnahme von Levocarnitin, insbesondere von hohen Dosen, kam es zu Übelkeit, Erbrechen oder Diarrhöe. Sehr selten: Bauchkrämpfe. Nach Injektion von Levocarnitin kann es zu einer leichten Diarrhöe kommen.

Skelettmuskulatur, Bindegeweberkrankungen und Erkrankungen des Skelettsystems:

Selten: Bei Patienten mit Urämie wurden Anzeichen von Muskelschwäche beobachtet. In solchen Fällen sollte die Einnahme oder Anwendung von L-Carn sofort abgesetzt werden.

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort:

Sehr selten: Atemgeruch

Untersuchungen:

Sehr selten: Bei Patienten die gleichzeitig mit L-Carnitin und Cumarin-Derivaten (Acenocumarol, Warfarin) behandelt wurden, wurde ein Anstieg des INR (International Normalized Ratio) beobachtet (s. Abschnitt 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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

Carnitin 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 verzweigtkettige 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 Carnitin 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

Levocarnitin ist eine endogene Substanz. Die Toxizität von Levocarnitin ist daher außerordentlich gering. Bei oraler Gabe liegen die LD_{50} -Werte für Ratte und Maus bei 20–30 g/kg KG, bei intraperitonealer Verabreichung bei 8–12 g/kg KG.

Toxische Wirkungen beim Menschen sind demnach nicht zu erwarten.

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 1 g 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

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

Sigma-Tau Industrie Farmaceutiche Riunite S.p.A.
Viale Shakespeare, 47
00144-Rom, Italien

Mitvertrieb:

sigma-tau Arzneimittel GmbH
Liebherstr. 22
80538 München
Telefon: 089-55 066 75-0
Telefax: 089-55 066 75-25
E-Mail: info@sigma-tau.de
Website: www.sigma-tau.de

8. ZULASSUNGNUMMERN

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

04.2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

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

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt