

## SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

### 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carnitene sigma-tau, 200 mg/ml oplossing voor injectie

### 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Carnitene sigma-tau oplossing voor injectie bevat 1 gram levocarnitine per 5 ml (200 mg/ml)  
Voor hulpstoffen, zie 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

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.

Onderverdeeld naar leeftijd betekent dit per dag:

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

#### **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor levocarnitine of een van de 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.

Toediening van een hoge orale doses levocarnitine gedurende lange perioden wordt niet aanbevolen in patiënten met een chronische nierinsufficiëntie, die gedialyseerd worden. Er vindt dan een cumulatie plaats van belangrijke 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 anticoagulatia samen met levocarnitine gebruiken dient de INR (of een andere geschikte coagulatie-test) wekelijks te worden gecontroleerd totdat deze stabiel is, en daarna maandelijks.

#### **4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie**

Pivalaat verhoogt de renale eliminatie van levocarnitine. Ook valproaat, emetine en zidovudine kunnen leiden tot levocarnitinedeficiëntie.

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 anticoagulatia samen met levocarnitine

gebruiken dient de INR (of een andere geschikte coagulatie-test) wekelijks te worden gecontroleerd totdat deze stabiel is, en daarna maandelijks.

#### **4.6 Zwangerschap en borstvoeding**

Over het gebruik van deze stof in de zwangerschap bij de mens bestaan onvoldoende gegevens om de mogelijke schadelijkheid te beoordelen. Er zijn tot dusver geen aanwijzingen verkregen voor schadelijkheid bij dierproeven. Carnitene dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij het absoluut noodzakelijk is.

Levocarnitine is een fysiologisch bestanddeel van moedermelk. Er zijn echter geen specifieke studies naar levocarnitine-suppletie verricht bij vrouwen die borstvoeding geven. Bij zogende moeders, die levocarnitine gebruiken, dient een mogelijk teveel aan levocarnitine gebruik te worden afgewogen tegen de voordelen van levocarnitine toediening aan de moeder.

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

Carnitene heeft geen of een niet noemenswaardige invloed op de rijvaardigheid of op het vermogen machines te bedienen.

#### **4.8 Bijwerkingen**

Bijwerkingen zijn hieronder vermeld, gerangschikt op systeem/orgaanklasse en op frequentie.

Frequenties zijn als volgt gedefinieerd:

Zeer vaak ( $\geq 1/10$ )

Soms ( $\geq 1/1.000$ ,  $<1/100$ )

Zeer zelden ( $< 1/10.000$ )

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

##### *Zenuwstelselaandoeningen*

Zeer zelden: Convulsies. Bij patiënten met reeds bestaande epilepsie zijn toename van de frequentie en/of ernst ervan gerapporteerd.

##### *Maagdarmstelselaandoeningen*

Zeer vaak: Diarree, met name na hoge intraveneuze dosering.

Soms: Nausea en braken.

##### *Huid- en onderhuidaandoeningen*

Zeer zelden: Vis-achtige lichaamsgeur (huidgeur afwijkend) na een langdurige behandeling met hoge doses.

##### *Onderzoeken*

Niet bekend: Internationale genormaliseerde ratio verhoogd\*

\* 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).

## 4.9 Overdosering

Er is geen toxiciteit gerapporteerd. Hoge doseringen levocarnitine zijn geassocieerd met diarree.

## 5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

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

Levocarnitine ( $\gamma$ -trimethylamino- $\beta$ -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 binnen-membraan van de mitochondria naar de mitochondriale matrix, waar de  $\beta$ -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.

#### *Verdeling*

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.

### *Uitscheiding en metabolisme*

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**

Uit toxiciteitsstudies (toxiciteit, mutagenese, teratogenese) is gebleken dat de lichaamseigen stof levocarnitine niet toxisch is.

## **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 vriezer bewaren. Bewaren in de originele 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**

Sigma-Tau B.V.  
Postbus 2079  
3500 GB Utrecht.

## **8 NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Carnitene sigma-tau, 200 mg/ml oplossing voor injectie

RVG 11192

**9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Carnitene sigma-tau, 200 mg/ml oplossing voor injectie

3 februari 1986

**10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 1, 2, 3, 4.4, 4.5, 4.8, 8, 9: 11 april 2014