

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Carnitene sigma-tau, 100 mg/ml drank
Carnitene sigma-tau, 330 mg tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Carnitene sigma-tau drank bevat 1 gram levocarnitine per 10 ml (100 mg/ml)
Carnitene sigma-tau tabletten bevatten 330 mg levocarnitine.
Voor hulpstoffen, zie 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

drank
tabletten

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

– Primaire (systemische) carnitinedeficiënties.

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

Aanbevolen wordt de volgende dosering per os per dag:

Zuigelingen:	100-150 mg/kg lichaamsgewicht
Kinderen tot 12 jaar:	50-100 mg/kg lichaamsgewicht
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:

Zuigelingen:	1 gram
Kinderen tot 12 jaar:	2 gram
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.

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

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor levocarnitine of een van de 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.

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 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

Niet bekend: Diarree na hoge orale toediening, nausea en braken, buikpijn (buikkrampen).

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 (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.

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

Carnitene tabletten: magnesiumstearaat (E572), microkristallijne cellulose (E460)
Carnitene drank: appelzuur (E296), gedestilleerd water, natriumbenzoaat (E211),
zoutzuur (E507), saccharoïdenatrium (E954)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Geen bijzonderheden.

6.3 Houdbaarheid

Drank: 4 jaar
Tabletten: 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

Drank: kartonnen doos met 10 bruin glazen flacons met LDPE sluiting à 10 ml
Tabletten: kartonnen doos met 9 doordrukstrips (polyamide/aluminium/PVC) à 10 tabletten

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, 100 mg/ml drank
Carnitene sigma-tau, 330 mg tabletten

RVG 11193
RVG 11194

9. DATUM VAN EERSTE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Carnitene sigma-tau, 100 mg/ml drank
Carnitene sigma-tau, 330 mg tabletten

3 februari 1986
27 januari 1987

10 DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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