



**1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS**

Nefrocarnit® Lösung zum Einnehmen 1 g/3,3 ml  
Nefrocarnit® Injektionslösung 1 g/5 ml

**2. QUALITATIVE AND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG**

Wirkstoff: Levocarnitin  
3,3 ml Nefrocarnit® Lösung zum Einnehmen (= 1 Messbecher) enthalten:  
1 g Levocarnitin, entsprechend 303,0 mg Levocarnitin/ml Lösung zum Einnehmen.

5 ml Injektionslösung (= 1 Ampulle) enthalten 1 g Levocarnitin, entsprechend 200 mg Levocarnitin/ml Lösung.

Sonstige Bestandteile:  
1 Messbecher (3,3 ml) Lösung zum Einnehmen enthält außerdem 480,0 mg Sorbitol Lösung (70 %), 3,0 mg Methyl-4-hydroxybenzoat und 1,7 mg Propyl-4-hydroxybenzoat.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

**3. DARREICHUNGSFORM**

Lösung zum Einnehmen  
Klare, farblose Lösung  
Injektionslösung  
Klare, farblose Lösung

**4. KLINISCHE ANGABEN**

**4.1 Anwendungsgebiete**

Behandlung von Carnitin-Mangel bei Patienten mit dialysebedingtem Carnitin-Mangel (DCD = Dialysis-related Carnitine Disorder).

**4.2 Dosierung,**

**Art und Dauer der Anwendung**

*Lösung zum Einnehmen:*

1 g Levocarnitine (3,3 ml Lösung zum Einnehmen = 1 Messbecher) pro Tag.  
An Tagen mit Hämodialysebehandlung sollte Levocarnitin nach Abschluss der Hämodialyse eingenommen werden.

*Injektionslösung:*

Am Ende jeder Hämodialysebehandlung werden über die liegende Rücklaufkanüle langsam 20 mg/kg Levocarnitn intravenös verabreicht. In der Regel werden 1 bis 2 Ampullen benötigt.

Die Behandlung des dialysebedingten Levocarnitin-Mangels ist eine Langzeittherapie.

**4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegenüber Levocarnitin, Methyl-4-hydroxybenzoat, Propyl-4-hydroxybenzoat oder einem der sonstigen Bestandteile.

**4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Nachweis und Diagnose des dialysebedingten Levocarnitin-Mangels (DCD) und seine dauerhafte Behandlung müssen auf den klinischen Anzeichen und Symptomen beruhen. Das Ansprechen auf die Behandlung sollte in dreimonatigen Abständen überprüft werden. Sollte sich innerhalb von 9 bis 12 Monaten keine klinische Besserung einstellen, sollte die Therapie beendet werden.

Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz sollten Nefrocarnit® Lösung zum Einnehmen nicht einnehmen.

**4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Pivalat erhöht die renale Levocarnitin-Elimination.  
Valproat, Emetin und Zidovudin können selbst einen Levocarnitin-Mangel hervorrufen.

**4.6 Schwangerschaft und Stillzeit**

Zur Anwendung von Levocarnitin bei Schwangeren liegen keine ausreichenden Daten vor. Die tierexperimentellen Untersuchungen zur Reproduktionstoxizität sind unzureichend (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt. Während der Schwangerschaft sollte Nefrocarnit® Lösung zum Einnehmen/Injektionslösung deshalb nur angewendet werden, falls dies unbedingt notwendig erscheint.

Levocarnitin ist ein physiologischer Bestandteil der Muttermilch. Die Substitution von Levocarnitin bei stillenden Frauen wurde jedoch nicht explizit untersucht. Bei stillenden Frauen, die Levocarnitin erhalten, muss ein mögliches Überschreiten der Levocarnitin Aufnahme gegen den therapeutischen Nutzen für die Mutter abgewogen werden.

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

Nefrocarnit® Lösung zum Einnehmen/Injektionslösung hat keinen oder einen vernachlässigbaren Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen.

**4.8 Nebenwirkungen**

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)
Häufig (≥ 1/100, < 1/10)
Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)
Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

**Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)**

Nach der Verabreichung therapeutisch üblicher Dosierungen von 1–3 g Levocarnitin wurden gelegentlich Übelkeit und Erbrechen beobachtet.

**Sehr selten (< 1/10.000, einschließlich Einzelfälle)**

In sehr seltenen Fällen sind nach oraler oder intravenöser Verabreichung von Levocarnitin Krämpfe aufgetreten. Bei Patienten mit vorbestehender Krampfeigung wurde über eine Zunahme der Häufigkeit und/oder Schwere der Krämpfe berichtet.

In sehr seltenen Fällen kann nach längerer Anwendung in hoher Dosierung ein fischähnlicher Körpergeruch auftreten.

Methyl-4-hydroxybenzoat und Propyl-4-hydroxybenzoat können Überempfindlich-

keitsreaktionen, auch Spätreaktionen, hervorrufen.

**4.9 Überdosierung**

Es sind keine spezifischen Maßnahmen erforderlich.

**5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Aminosäuren und Derivate  
ATC-Code: A16AA01

Levocarnitin ist ein L-Aminosäurederivat, ein sogenanntes biogenes Amin.

Levocarnitin ist eine physiologischerweise im menschlichen Organismus vorkommende quaternäre Ammoniumverbindung. Ihre Hauptfunktion ist der Transport der aktivierten langkettigen Fettsäuren durch die innere Mitochondrienmembran in die Mitochondrien, wo sie der Beta-Oxidation zugeführt werden.

Darüber hinaus spielt Levocarnitin eine wichtige Rolle in der Ketogenese der Leber. Hämodialyse führt zu Levocarnitin-Verlusten, welche Mangelerscheinungen wie Myopathien, Kardiomyopathien, Muskelkrämpfen oder Arrhythmien auslösen.

Die Kompensierung eines Carnitin-Mangels mit exogenem Levocarnitin führt zu einer vermehrten Fettsäureoxidation und dadurch zu einem verbesserten Stoffwechsel, der sich klinisch in einer deutlichen Zunahme der Muskelkraft und einer Verringerung der Mangelerscheinungen zeigt.

Durch die Bildung von Carnitinstern können überschüssige kurz- und verzweigkettige 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.

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Das pharmakokinetische Profil von Levocarnitin, als einem physiologischen Bestandteil des menschlichen Körpers, ist abhängig von seinen organspezifischen Speichern. Konventionelle kinetische Parameter müssen daher mit Vorsicht interpretiert werden, da die Plasmaspiegel keine verlässlichen Rückschlüsse auf das in den Zellen verfügbare freie Levocarnitin zulassen.

Da der Großteil des Körper-Levocarnitins (> 90 %) in langsam ausgleichenden Geweben wie Skelettmuskeln gespeichert wird, korreliert ein intrazellulärer Levocarnitin-Mangel nicht notwendigerweise mit wesentlich erniedrigten Plasmaspiegeln, obwohl Langzeithämodialyse zu konstant erniedrigten Plasmaspiegeln an freiem Levocarnitin (< 30 µmol/l) führt.

Durch die Hämodialyse wird Levocarnitin aus dem Plasma abfiltriert, was zu deutlich verminderten Plasmaspiegeln unmittelbar nach der Dialyse führt. Die erniedrigten Plasmaspiegel werden innerhalb einiger Stunden durch Entleerung der Speicher wieder auf die Werte von vor der Dialyse ausgeglichen. Regelmäßige Hämodialyse

kann daher zu einem Mangel an Levocarnitin in den Geweben führen, obwohl die Plasmaspiegel lange konstant bleiben.  
Die orale/intravenöse Substitution mit Levocarnitin führt bei Hämodialysepatienten zu einer Normalisierung oder dosisabhängig auch zu einer Erhöhung der Carnitinspiegel in Plasma und Gewebe.

Die orale Bioverfügbarkeit von Levocarnitin ist weitgehend dosisabhängig und bei niedrigen (physiologischen) Dosen fast vollständig. Maximale Plasmakonzentrationen werden 2–6 Stunden nach oraler Einnahme erreicht.

Levocarnitin wird rasch im Organismus verteilt, wobei Leber, Herz und Skelettmuskulatur bevorzugt sind. Levocarnitin wird, unabhängig von der Konzentration, nicht an Plasmaprotein oder Albumin gebunden. Es wird nur geringfügig metabolisiert und über die Nieren (falls diese funktionsfähig sind) ausgeschieden.

Bei terminaler Niereninsuffizienz kann die Levocarnitin-Substitution zu erhöhten Plasmaspiegeln führen, welche nach einigen Wochen ein Steady-State erreichen. Diese erhöhten Plasmaspiegel scheinen keinen klinischen oder toxikologischen Einfluss zu haben.

**5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

Die Toxizität von Levocarnitin liegt im Bereich der Toxizität freier Aminosäuren (LD<sub>50</sub> ca. 10 g/kg).

Systematische Untersuchungen zur Reproduktions- und Entwicklungstoxikologie liegen nicht vor. Eine Studie an Ratten zur Fertilität und zur embryofetalen Entwicklung ergab keine Hinweise auf toxische Eigenschaften von Levocarnitin.

**6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

*Lösung zum Einnehmen*

Gereinigtes Wasser, Sorbitol-Lösung 70 % (nicht kristallisierend) (E 420), Salzsäure 36 % (zur pH-Einstellung), Methyl-4-hydroxybenzoat (E 218), Propyl-4-hydroxybenzoat (E 216)

*Injektionslösung*

Wasser für Injektionszwecke  
Salzsäure 36% (zur pH-Einstellung)

**6.2 Inkompatibilitäten**

Keine bekannt

**6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Lösung zum Einnehmen: 3 Jahre  
Injektionslösung: 5 Jahre

Dauer der Haltbarkeit nach Anbruch

Lösung zum Einnehmen: 3 Monate  
Injektionslösung:  
Aus mikrobiologischer Sicht soll das Produkt sofort angewendet werden, es sei denn, eine mikrobielle Kontamination kann durch die Methode des Öffnens ausgeschlossen werden. Falls das Produkt nicht sofort verabreicht wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

**6.3 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

*Lösung zum Einnehmen:*

Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.  
Nicht über 30 °C lagern.  
Flaschen nach Anbruch gut verschlossen aufbewahren.

*Injektionslösung:*

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

**6.4 Art und Inhalt des Behältnisses**

*Lösung zum Einnehmen:*

Braune Glasflaschen (hydrolytische Klasse III) mit einem Tropfeinsatz aus Polyethylen, einem Messbecher aus Polystyrol und einem Schraubverschluss aus Polypropylen zu je 50 ml Lösung.

Packungsgrößen:

Einzelpackung mit 1 x 50 ml Flasche  
Bündelpackung mit 3 x 50 ml Flaschen

*Injektionslösung:*

Farblose Glasampullen (OPC, Hydrolytische Klasse I) mit jeweils 5 ml Injektionslösung  
Packungsgrößen:

Packung mit 10 Ampullen  
Packung mit 25 Ampullen  
Klinikpackung (KP) mit 100 Ampullen

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

*Lösung zum Einnehmen:*

Keine besonderen Anforderungen.

*Injektionslösung:*

Es dürfen nur klare Lösungen ohne sichtbare Schwebeteilchen verwendet werden. Falls eine Mischung Veränderungen wie z.B. Verfärbungen, Trübungen oder Niederschläge zeigt, ist die Lösung unbrauchbar und zu verwerfen.

Nur zur einmaligen Anwendung.  
Reste in den Ampullen sind zu verwerfen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

MEDICE Arzneimittel  
Pütter GmbH & Co. KG  
Kuhloweg 37  
D-58638 Iserlohn  
Telefon: 02371/937-0  
Telefax: 02371/937-329  
e-mail: [info@medice.de](mailto:info@medice.de)

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

Lösung zum Einnehmen: 2143.00.01  
Injektionslösung: 2143.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

28.06.1984/29.04.2009

**10. STAND DER INFORMATION**

April 2009

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Lösung zum Einnehmen: Apothekenpflichtig  
Injektionslösung: Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71  
10831 Berlin