SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Nefrocarnit® 1000 mg / 5 ml injectievloeistof

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

5 ml voor injectie (= 1 ampul) bevat 1000 mg levocarnitine, overeenkomend met 200 mg levocarnitine/ml oplossing.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Oplossing voor injectie.
Heldere, kleurloze oplossing.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Behandeling van carnitinedeficiëntie bij patiënten met een dialyse-gerelateerde carnitinestoornis (DGC).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Na beëindiging van elke hemodialyse: 20 mg / kg levocarnitine injectievloeistof 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 de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde 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.

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.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Er zijn geen adequate gegevens over het gebruik van levocarnitine bij zwangere vrouwen. Dieronderzoek heeft onvoldoende gegevens opgeleverd wat betreft reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Nefrocarnit® 1000 mg/5 ml injectievloeistof mag niet tijdens de zwangerschap worden gebruikt, tenzij het absoluut noodzakelijk is.

Borstvoeding
Levocarnitine is een fysiologisch bestanddeel van moedermelk. Er zijn echter geen specifieke studies naar levocarnitinesuppletie verricht bij vrouwen die borstvoeding geven.
Bij vrouwen die borstvoeding geven en levocarnitine gebruiken, dient een mogelijk teveel aan levocarnitinegebruik te worden afgewogen tegen de voordelen van levocarnitinetoediening aan de moeder.

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

Nefrocarnit® 1000 mg/5 ml injectievloeistof heeft geen of een verwaarloosbare invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Maagdarmstelselaandoeningen
Soms (≥1/1.000, <1/100)
Na injectie van de gebruikelijke therapeutische dosering van 1-3 g levocarnitine zijnmisselijkheid en braken waargenomen.

Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen
Zeer zelden (<1/10.000, inclusief individuele gevallen)
In zeer zeldzame gevallen zijn insulten, na toediening van orale of intraveneuze levocarnitine gerapporteerd. Bij patiënten met reeds bestaande epileptische activiteit zijn toename van de frequentie en/of ernst ervan gerapporteerd.

In zeer zeldzame gevallen kan na een langdurige behandeling met hoge doses een vis-achtige lichaamsgeur voorkomen.

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 Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

In geval van overdosering met levocarnitine is geen specifieke behandeling nodig.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: aminozuren en derivaten.
ATC-Code: A16A A01

Levocarnitine is een L-aminozuur derivaat, een zogenaamde biogene amine.

Bij mensen is het een van nature voorkomende quaternaire ammoniumverbinding. De belangrijkste functie ervan is het transporteren van geactiveerde langeketenvetzuren door het binnenste mitochondriële membraan in de mitochondriën, waar vetzuren worden gebruikt in β-oxidatie. Bovendien speelt het een belangrijke rol in de ketogenese in de lever. Hemodialyse leidt tot verlies van levocarnitine met als resultaat deficiëntiesymptomen zoals myopathie van de skeletspieren, cardiomyopathie, spierkrampen of aritmieën. Compensatie

van carnitine deficiëntie met exogene levocarnitine leidt tot een verhoogde vetzuuroxidatie, en daarmee tot een verbeterd metabolisme. Dit is klinisch waar te nemen door vergroting van de spierkracht en vermindering van deficiëntiesymptomen.

Door vorming van carnitine-ester kan een teveel aan korte keten of vertakte acylgroepen uit de mitochondriën naar het cytosol verplaatst worden. Bij sommige aangeboren metabole afwijkingen kan dit helpen bij de uitscheiding van pathologische metabolieten, regeneratie van co-enzym A en een verbetering in het energiemetabolisme.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van levocarnitine als fysiologische stof in het menselijk lichaam, hangt af van de orgaan-specifieke pools. Daarom moeten conventionele kinetische parameters voorzichtig worden geïnterpreteerd, aangezien plasmaspiegels geen exact beeld geven van het vrije levocarnitine dat beschikbaar is in de cel.
Het grootste deel (>90%) van lichaamseigen levocarnitine bevindt zich in weefsels waar een evenwicht langzaam tot stand komt, zoals skeletspieren, en daarom correleert een tekort aan levocarnitine in de cel niet noodzakelijkerwijs met substantieel verlaagde plasmaspiegels. Dit ondanks het feit dat langetermijnhemodialyse tot constant verlaagde vrije levocarnitine plasmaspiegels leidt (< 30 µmol/l).
Hemodialyse onttrekt levocarnitine uit plasma waardoor een duidelijk verlaagde plasmaspiegel direct na dialyse ontstaat. Deze verlaagde plasmaspiegels komen binnen enkele uren tot nieuw evenwicht met lichaamsvoorraden, tot een niveau van vóór de dialyse. Regelmatige hemodialyse kan daarom leiden tot een tekort aan levocarnitine in lichaamsweefsels, ondanks constante plasmaspiegels. Intraveneuze aanvulling met levocarnitine leidt tot normalisatie of – afhankelijk van de dosis – tot verhoging van carnitine plasma- en weefselspiegels in hemodialysepatiënten.

<u>Distributie</u>
Levocarnitine wordt snel verdeeld in het organisme met een voorkeur voor de lever, het hart en de skeletspieren. Levocarnitine wordt niet aan eiwitten of albumine in het plasma gebonden, ongeacht de concentratie.

<u>Metabolisme/ eliminatie</u>
Levocarnitine wordt nauwelijks gemetaboliseerd en wordt via de nieren uitgescheiden (indien

functionerend).
Bij nierziekte in de eindfase kan levocarnitinesuppletie leiden tot verhoogde plasmaspiegels met een steady state na enkele weken. Deze verhoogde plasmaspiegels lijken geen klinische of toxicologische gevolgen te hebben.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De toxiciteit van levocarnitine is in de orde van grootte van die van vrije aminozuren (LD_{50} ongeveer 10 g/kg).
Systematische reproductie- en toxicologische studies zijn niet beschikbaar. Een fertiliteits-studie en een embryo-foetale ontwikkelingsstudie bij ratten leverden geen aanwijzingen op voor toxiciteit van levocarnitine.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Oplossing voor injecties
36% zoutzuur (voor de pH-instelling)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Er zijn geen onverenigbaarheden bekend.

6.3 Houdbaarheid

5 jaar

Houdbaarheid na de eerste opening
Vanuit een microbiologisch standpunt dient het product onmiddellijk te worden gebruikt, tenzij de methode van opening het risico van microbiële contaminatie uitsluit. Indien niet onmiddellijk gebruikt, zijn de opslagtijden bij gebruik en de voorwaarden vóór het gebruik voor verantwoording van de gebruiker.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze glazen ampul (OPC, Hydrolytische klasse I) met 5 ml injectievloeistof,
in verpakkingen met 10, 25 of 100 ampullen.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Uitsluitend een heldere oplossing zonder deeltjes dient te worden gebruikt. Als een mengsel veranderingen vertoont, zoals verkleuring, troebeling of neerslag, is de oplossing onbruikbaar en dient deze te worden weggegooid.

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

Elke ongebruikte oplossing dient te worden weggegooid.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

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

MEDICE Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG
Kuhloweg 37
D-58638 Iserlohn
Duitsland
Telefoon: ++49 (0)2371/937-0
Telefax: ++49 (0)2371/937-106
E-mail: info@medice.de

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

RVG 31637

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

datum van inschrijving: 16. juni 2005
datum van herregistratie: 31 december 2008

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2018 Laatste gedeeltelijke herziening betreft rubriek 4.8: 22 februari 2019