

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

LEFCAR 1 g/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
LEFCAR 1 g/10 ml soluzione orale
LEFCAR 1 g compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

LEFCAR 1 g/5 ml soluzione iniettabile

Una fiala contiene:

Principio attivo:

L-carnitina sale interno 1,00 g

LEFCAR 1 g/10 ml soluzione orale

Un contenitore monodose contiene:

Principio attivo:

L-carnitina sale interno 1,00 g

LEFCAR 1 g compresse masticabili

Una compressa masticabile contiene:

Principio attivo:

L-carnitina sale interno 1,00 g

Eccipiente con effetti noti:

saccarosio

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione iniettabile, soluzione orale, compresse masticabili.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1. Indicazioni terapeutiche

Deficienze primarie e secondarie di carnitina.

4.2. Posologia e modo di somministrazione

Soluzione orale – compresse masticabili

Deficienze primarie e deficienze secondarie a malattie genetiche

La dose giornaliera orale è in funzione dell'età e del peso; da 0 a 2 anni sono consigliati 150 mg per Kg di peso corporeo; da 2 a 6 anni 100 mg per Kg; da 6 a 12 anni 75 mg per Kg; oltre i 12 anni e negli adulti 2 - 4 grammi secondo la gravità della patologia ed il giudizio del medico.

Deficienze secondarie ad emodialisi

2 - 4 grammi al giorno

Le soluzioni orali vanno assunte solo previa diluizione, quella dei contenitori monodose deve essere diluita in un bicchiere d'acqua.

Soluzione iniettabile per uso endovenoso

Deficienze secondarie ad emodialisi

2 grammi al termine della seduta dialitica somministrati lentamente per via endovenosa.

La somministrazione endovenosa va eseguita lentamente (2-3 minuti).

Popolazioni speciali

Pazienti con insufficienza renale

Pazienti con grave compromissione della funzionalità renale non devono essere trattati con la somministrazione cronica per via orale di alte dosi di levocarnitina perché può indurre un accumulo dei metaboliti potenzialmente tossici trimetilamina (TMA) e trimetilamina-N-ossido (TMAO) (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani

Nessuna precauzione particolare e modifiche del dosaggio del LEFCAR sono necessarie nei pazienti anziani. Il profilo di sicurezza osservato negli studi clinici è simile in anziani e giovani adulti.

Pazienti diabetici

La somministrazione di L-carnitina in pazienti diabetici in trattamento insulinico o con ipoglicemizzanti orali, migliorando l'utilizzazione del glucosio, potrebbe determinare fenomeni di ipoglicemia. Pertanto in questi soggetti la glicemia deve essere controllata regolarmente per poter tempestivamente provvedere, se necessario, all'aggiustamento della terapia ipoglicemizzante, (vedere paragrafo 4.4).

4.3. Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4. Avvertenze speciali e opportune precauzioni di impiego

La somministrazione di L-carnitina in pazienti diabetici in trattamento insulinico o con ipoglicemizzanti orali migliorando l'utilizzazione del glucosio potrebbe determinare fenomeni di ipoglicemia. Pertanto in questi soggetti la glicemia deve essere tenuta sotto frequente controllo per poter tempestivamente provvedere all'aggiustamento della terapia ipoglicemizzante.

La somministrazione endovenosa va eseguita lentamente (2-3 minuti).

In pazienti con precedenti di attività convulsiva la somministrazione di L-carnitina può aumentare l'incidenza e/o la gravità delle crisi convulsive. In pazienti con condizioni predisponenti il trattamento con L-carnitina potrebbe innescare le crisi convulsive.

La sicurezza e l'efficacia della levocarnitina orale non sono state dimostrate in pazienti con insufficienza renale. La somministrazione cronica orale di alte dosi di levocarnitina in pazienti con grave compromissione della funzione renale o con insufficienza renale allo stadio terminale (ESRD) e dializzati può indurre un accumulo dei metaboliti potenzialmente tossici trimetilamina (TMA) e trimetilamina-N-ossido (TMAO), in quanto questi metaboliti vengono normalmente escreti con le urine. Questo fenomeno non si verifica con la somministrazione endovenosa (vedere paragrafo 5.2).

Essendo la L-carnitina un prodotto fisiologico non presenta alcun rischio di assuefazione né di dipendenza.

Sono stati riportati casi molto rari di aumento dell'INR (International Normalized Ratio) in pazienti sottoposti a terapia concomitante con farmaci cumarinici (vedere paragrafi 4.8 e 4.5). L'INR - o altri opportuni test di coagulazione - dovrebbero essere controllati settimanalmente fino alla stabilizzazione dei valori e successivamente mensilmente, nei pazienti che assumono anticoagulanti insieme a LEFCAR.

Le compresse masticabili contengono saccarosio: i pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralosio, non devono assumere questo medicinale. Può essere dannoso per i denti.

Inoltre, di ciò si tenga conto in pazienti diabetici e in quelli sottoposti a regimi dietetici ipocalorici.

4.5. Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Un'interazione fra L-carnitina e farmaci cumarinici non può essere esclusa.

Sono stati riportati casi molto rari di aumento dell'INR (International Normalized Ratio) in pazienti sottoposti a terapia concomitante con farmaci cumarinici (vedere paragrafi 4.8 e 4.4).

L'INR - o altri opportuni test di coagulazione - devono essere controllati settimanalmente fino alla stabilizzazione dei valori e successivamente mensilmente, nei pazienti che assumono anticoagulanti insieme a LEFCAR (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di LEFCAR con farmaci che inducono ipocarnitinemia a causa di una maggiore perdita di carnitina renale (acido valproico, profarmaci contenenti acido pivalico, cefalosporine, cisplatino, carboplatino e ifosfamida) può ridurre la disponibilità di L-carnitina.

4.6. Fertilità, gravidanza e allattamento

Fertilità

Negli studi clinici condotti nella fertilità, sono stati identificati effetti favorevoli e non sono stati identificati problemi di sicurezza.

Gravidanza

Gli studi sulla riproduzione sono stati condotti in ratti e conigli. Non c'è stata evidenza di un effetto teratogeno in entrambe le specie. Nel coniglio, ma non nel ratto, c'era un maggior numero, statisticamente non significativo, di perdite post impianto, alla dose massima testata (600 mg / kg al giorno), rispetto al gruppo di controllo. L'importanza di questi risultati nell'uomo è sconosciuta.

Non sono stati effettuati adeguati studi clinici in donne in gravidanza.

LEFCAR dovrebbe essere somministrato durante la gravidanza se il beneficio per la madre supera i potenziali rischi per il feto.

Allattamento

L-carnitina è un normale componente del latte umano. L'uso della supplementazione della L-carnitina nelle madri che allattano non è stato studiato.

LEFCAR dovrebbe essere utilizzato dalla madre che allatta se il beneficio per la madre supera ogni potenziale rischio per il bambino dovuto all'eccessiva esposizione alla carnitina.

4.7. Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

La L-carnitina non altera la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8. Effetti indesiderati

Le reazioni avverse da qualsiasi fonte (*studi clinici, letteratura e post-marketing*) sono elencate nella tabella seguente in base alla classificazione per sistemi ed organi di MedDRA. All'interno di ciascuna classe, le reazioni avverse sono classificate in base alla frequenza. All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono classificate in ordine decrescente di gravità. Inoltre, la categoria di frequenza corrispondente per ogni reazione avversa si basa sulla seguente convenzione (CIOMS III): molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $<1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $<1/100$), raro ($\geq 1/10.000$, $<1/1.000$) molto raro ($<1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili)

| Patologie del sistema nervoso | |
|--|--|
| Non comune: | Cefalea |
| Non nota: | Convulsioni *, Capogiro |
| Patologie cardiache | |
| Non nota: | Palpitazioni |
| Patologie vascolari | |
| Non comune: | Iperensione, Ipotensione |
| Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche | |
| Non nota: | Dispnea |
| Patologie gastrointestinali | |
| Comune: | Vomito, Nausea, Diarrea, Dolore addominale |
| Non comune: | Disgeusia, Dispepsia, Bocca secca |

| Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo | |
|---|---|
| Non comune: | Odore delle cute anormale ** |
| Non nota: | Prurito, Eruzione cutanea |
| Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo | |
| Non comune: | Spasmi muscolari |
| Non nota: | Miastenia***, Tensione muscolare |
| Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione | |
| Non comune: | Dolore toracico, Sentirsi strano, Piressia, Reazione in sede di iniezione**** |
| Esami diagnostici | |
| Non comune: | Pressione arteriosa aumentata |
| Molto raro: | Aumento dell'INR***** |

- * Sono stati riportati casi di convulsioni in pazienti, con o senza precedenti di attività convulsive, che avevano ricevuto L-carnitina per via orale od endovenosa. La somministrazione di L-carnitina può aumentare l'incidenza e/o la gravità degli attacchi convulsivi. In pazienti con condizioni predisponenti il trattamento con L-carnitina potrebbe innescare le crisi convulsive.
- ** In soggetti con funzione renale fortemente compromessa o in dialisi, la somministrazione orale cronica di L-carnitina può dare luogo ad accumulo di TMA e TMAO nel sangue con conseguente trimetilamminuria, condizione patologica caratterizzata da un forte "odore di pesce" presente nelle urine, nell'alito e nel sudore del paziente (vedere paragrafo 5.2)
- *** In pazienti uremici sono stati segnalati lievi sintomi miastenici.
- **** Reazioni in sede di iniezione sono state segnalate soltanto nella somministrazione i.v.
- ***** Sono stati riportati casi molto rari di aumento dell'INR (International Normalized Ratio) in pazienti sottoposti a terapia concomitante con farmaci cumarinici (vedere paragrafi 4.4 e 4.5).

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>.

4.9. Sovradosaggio

Il sovradosaggio e la somministrazione per lungo termine di L-carnitina sono stati associati a diarrea. La L-carnitina viene facilmente rimossa dal sangue mediante dialisi.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1. Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agonista della funzione mitocondriale, codice ATC: A16AA01.

La carnitina è un costituente naturale delle cellule nelle quali svolge un ruolo fondamentale nella produzione e nel trasporto dell'energia.

La carnitina è, infatti, il fattore unico non vicariabile per la penetrazione degli acidi grassi a lunga catena nel mitocondrio ed il loro avvio alla beta-ossidazione; controlla inoltre il trasporto dell'energia prodotta dal mitocondrio al citoplasma attraverso la modulazione dell'enzima adenina-nucleotide-translocasi.

La più alta concentrazione tissutale di carnitina è nei muscoli scheletrici e nel miocardio; quest'ultimo sebbene sia capace di utilizzare vari substrati a fini energetici, si serve normalmente degli acidi grassi.

Pertanto la Carnitina svolge un ruolo essenziale nel metabolismo cardiaco poichè l'ossidazione degli acidi grassi è strettamente dipendente dalla presenza di quantità adeguata della sostanza.

Studi sperimentali hanno dimostrato che in varie condizioni di stress, ischemia acuta, di miocardite differica è dimostrabile un abbassamento dei livelli tissutali miocardici di carnitina. Molti modelli animali hanno confermato una positiva attività della carnitina in varie alterazioni della funzione cardiaca indotte artificialmente: ischemia acuta e cronica, stati di scompenso cardiaco, insufficienza cardiaca da miocardite differica, cardiotoxicità da farmaci (propranololo, adriamicina).

La L-carnitina si è dimostrata essere terapeuticamente efficace nelle seguenti patologie:

- a. deficit primari di carnitina caratterizzati da fenotipi quali miopatie con accumulo lipidico, encefalopatia epatica tipo sindrome di Reye's e/o cardiomiopatia dilatativa progressiva;
- b. deficit secondari di carnitina in pazienti con acidurie organiche su base genetica tipo propionic acidemia, metil-malonic aciduria, isovaleric acidemia ed in pazienti con difetti genetici della beta-ossidazione. In tali situazioni il deficit secondario si instaura sotto forma di esteri con acidi grassi. Infatti, la L-carnitina endogena agisce come "tampone" nei confronti di vari acidi grassi che non possono essere metabolizzati;
- c. deficit secondari di carnitina in pazienti sottoposti ad emodialisi intermittente. La deplezione muscolare di L-carnitina è correlata positivamente con la perdita della sostanza nel liquido di dialisi.

I sintomi muscolari tipicamente presenti in questi pazienti dopo le sedute emodialitiche sono risultati migliorati col trattamento esogeno.

5.2. Proprietà farmacocinetiche

La L-carnitina, somministrata per via endovenosa, viene eliminata prevalentemente per via renale; la componente metabolica è assolutamente trascurabile se si eccettua la trasformazione reversibile della L-carnitina nei suoi esteri.

Al contrario, dopo somministrazione orale, la L-carnitina viene degradata dalla flora batterica intestinale in trimetilammina (TMA) e γ -butirrobetaina. Poichè la quantità di farmaco che raggiunge immodificata la circolazione sistemica è circa il 10-20%, si stima che il metabolismo intestinale sia responsabile della eliminazione di circa l'80-90% di una dose di L-carnitina somministrata per via orale.

I prodotti del metabolismo intestinale, γ -butirrobetaina e TMA vengono entrambi assorbiti. La γ -butirrobetaina si ritrova immodificata nelle urine mentre la TMA viene trasformata per metabolismo epatico in trimetilammina N-ossido (TMAO) che si ritrova nelle urine assieme a piccole quantità di TMA non modificata.

In soggetti con funzione renale fortemente compromessa o in dialisi, la somministrazione orale cronica di L-carnitina può dare luogo ad accumulo di TMA e TMAO nel sangue con conseguente trimetilamminuria, condizione patologica caratterizzata da un forte "odore di pesce" presente nelle urine, nell'alito e nel sudore del paziente.

5.3. Dati preclinici di sicurezza

Prove di tossicità acuta effettuate sul ratto e sul Mus musculus per 7 giorni consecutivi hanno permesso di stabilire per la DL₅₀ un dosaggio superiore a 8000 mg/Kg per la via orale e a 4000 mg/Kg per l'iniezione.

Ricerche sul ratto e sul cane con trattamento per 12 mesi continuativi per via orale non hanno determinato alcun caso di morte né significative variazioni sulla funzionalità e sulle strutture istologiche dei principali organi.

Studi di teratogenesi hanno dimostrato che la L-carnitina non determina effetti nocivi sulla gestante, sulla gestazione e sullo sviluppo embrio-fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Soluzione iniettabile per uso endovenoso
Acqua per preparazioni iniettabili.

Soluzione orale
Acido d-l malico, Sodio benzoato, Saccarina sodica, Acqua depurata.

Compresse masticabili

Aroma menta polvere, Aroma liquirizia polvere, Saccarosio, Magnesio stearato.

6.2. Incompatibilità

Non sono note incompatibilità della L-carnitina con altri farmaci.

6.3. Periodo di validità

LEFCAR 1 g/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso: 4 anni.

LEFCAR 1 g/10 ml soluzione orale: 5 anni.

LEFCAR 1 g compresse masticabili: 3 anni.

6.4. Precauzioni particolari per la conservazione

Non vi sono da osservare speciali precauzioni per la conservazione.

6.5. Natura e contenuto del contenitore

LEFCAR 1 g/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso: confezione da 5 fiale da 5 ml di vetro scuro.

LEFCAR 1 g/10 ml soluzione orale - 10 contenitori monodose da 10 ml

LEFCAR 1 g compresse masticabili - 10 compresse masticabili in blister

6.6. Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Alfasigma S.p.A. - Viale Sarca, n. 223 - 20126 Milano (MI)

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

LEFCAR 1 g/5 ml soluzione iniettabile A.I.C.: 025378023

LEFCAR 1 g/10 ml soluzione orale A.I.C.: 025378035

LEFCAR 1 g compresse masticabili A.I.C.: 025378062

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 16 Luglio 1984

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agosto 2017

Agenzia Italiana del Farmaco