

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

CARNITENE 1 g/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
CARNITENE 2 g/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso
CARNITENE 1 g/10 ml soluzione orale
CARNITENE 2 g/10 ml soluzione orale
CARNITENE 1,5 g/5 ml soluzione orale
CARNITENE 1 g compresse masticabili

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

CARNITENE 1 g/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Una fiala contiene:

principio attivo: L-carnitina sale interno 1,00 g

CARNITENE 2 g/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

Una fiala contiene:

principio attivo: L-carnitina sale interno 2,00 g

CARNITENE 1 g/10 ml soluzione orale

Un contenitore monodose contiene:

principio attivo: L-carnitina sale interno 1,00 g

Eccipienti con effetti noti: sodio benzoato (48 mg) e sodio (8,1 mg)

CARNITENE 2 g/10 ml soluzione orale

Un contenitore monodose contiene:

principio attivo: L-carnitina sale interno 2,00 g

Eccipienti con effetti noti: sodio benzoato (48 mg) e alcol benzilico (0,2 mg)

CARNITENE 1,5 g/ 5 ml soluzione orale

100 ml di soluzione contengono:

principio attivo: L-carnitina sale interno 30 g

Eccipienti con effetti noti: ogni ml di soluzione contiene saccarosio (28 mg), sorbitolo (E420) (70 mg), metile para-idrossibenzoato sodico (E219) (1 mg), propile para-idrossibenzoato sodico (E217) (0,49 mg), etanolo (5,2 mg).

CARNITENE 1 g compresse masticabili

Una compressa masticabile contiene:

principio attivo: L-carnitina sale interno 1,00 g

Eccipiente con effetti noti: ogni compressa contiene saccarosio (1,9 g).

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 nei 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.

Il dosaggio da 2,5 g può essere indicato in pazienti con età dialitica superiore a 1 anno.

Fiale da 5 ml

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 CARNITENE 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 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).

Monitorare il bilancio dei fluidi e gli elettroliti.

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 per somministrazione 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 CARNITENE.

CARNITENE 1 g/10 ml soluzione orale e CARNITENE 2g/10 ml soluzione orale contengono 48 mg di sodio benzoato in 10 ml di soluzione. Il sodio benzoato può aumentare l'ittero (ingiallimento della pelle e degli occhi) nei neonati fino a 4 settimane di età.

CARNITENE 1 g/10 ml soluzione orale contiene 8,1 mg di sodio per 10 ml di soluzione equivalente allo 0,41% dell'assunzione massima giornaliera raccomandata dall'OMS che corrisponde a 2 g di sodio per un adulto.

CARNITENE 2g/10 ml soluzione orale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 10 ml di soluzione, cioè essenzialmente "senza sodio".

CARNITENE 2g/10 ml soluzione orale contiene 0,2 mg di alcol benzilico per 10 ml di soluzione orale. Alcol benzilico può causare reazioni allergiche. Alcol benzilico è stato associato al rischio di gravi effetti indesiderati inclusi problemi respiratori (sindrome da respiro agonico) nei bambini piccoli. Non è nota la minima quantità di alcol benzilico per cui si manifesta la tossicità. Rischio aumentato nei bambini piccoli a causa di accumulo. Grandi volumi devono essere usati con cautela e solo se necessario, specialmente in pazienti con insufficienza epatica o renale a causa del rischio di accumulo e tossicità (acidosi metabolica).

CARNITENE 1,5 g/5 ml soluzione orale contiene saccarosio. I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, 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.

CARNITENE 1,5 g/5 ml soluzione orale contiene 350 mg di sorbitolo per 5 ml di soluzione. Ai pazienti con intolleranza ereditaria al fruttosio non deve essere somministrato questo medicinale.

CARNITENE 1,5 g/5 ml soluzione orale contiene para-idrossi-benzoati (metile para-idrossibenzoato e propile para-idrossibenzoato): possono causare reazioni allergiche (anche ritardate).

CARNITENE 1,5 g/5 ml soluzione orale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per dose, cioè essenzialmente “senza sodio”.

CARNITENE 1,5 g/5 ml soluzione orale contiene 5,2 mg di alcol (etanolo) in ogni ml. La quantità di ogni ml di questo medicinale è equivalente a 0,13 ml di birra o 0,05 ml di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

CARNITENE 1 g compresse masticabili contiene saccarosio e maltodestrina (glucosio). I pazienti affetti da rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio, da malassorbimento di glucosio-galattosio, o da insufficienza di sucralasi isomaltasi, non devono assumere questo medicinale. Questo medicinale contiene 1,9 g di saccarosio per compressa. Da tenere in considerazione in persone affette da diabete mellito. Può essere dannoso per i denti.

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 (vedi paragrafi 4.8 e 4.4).

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 CARNITENE (vedere paragrafo 4.4).

La somministrazione concomitante di CARNITENE con farmaci che inducono ipocarnitinemia a causa di una maggiore perdita di carnitina renale (acido valproico, profarmaci contenenti acido pivalico, cefalosporine, cisplatino, carboplatino e ifosfamide) 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.

CARNITENE 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.

CARNITENE 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

CARNITENE non altera o altera in modo trascurabile la capacità di guidare veicoli e 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:	Ipertensione, 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 (vedi 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 (vedi 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: <https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

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 poiché 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, cardiotossicità 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 propionica acidemia, metil-malonica aciduria, isovalerica 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. Poiché 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 gravidanza e sullo sviluppo embrio-fetale.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Soluzione iniettabile per uso endovenoso
acqua per preparazioni iniettabili.

1 g/10 ml soluzione orale:

acido D-l malico, sodio benzoato, saccarina sodica, acqua depurata.

2 g/10 ml soluzione orale:

acido D-l malico, sodio benzoato, saccarina sodica, aroma ananas polvere (contiene alcol benzilico), acqua depurata.

1,5 g/5 ml soluzione orale:

saccarosio, sorbitolo 70 per cento (non cristallizzabile), metile para-idrossibenzoato sodico, propile para-idrossibenzoato sodico, aroma ciliegia (contiene etanolo), aroma amarena (contiene etanolo), acqua depurata.

Compresse masticabili

aroma menta polvere (contiene glucosio da maltodestrina), aroma liquirizia polvere, saccarosio, magnesio stearato.

6.2 Incompatibilità

Nessuna nota.

6.3 Periodo di validità

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

CARNITENE 2 g/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso: 3 anni

CARNITENE 1 g/10 ml soluzione orale: 5 anni

CARNITENE 2 g/10 ml soluzione orale: 3 anni

CARNITENE 1,5 g/5 ml soluzione orale: 5 anni

CARNITENE 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

CARNITENE 1 g /5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso:

confezione da 5 fiale da 5 ml di vetro scuro

CARNITENE 2 g/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso:

confezione da 5 fiale da 5 ml di vetro scuro

CARNITENE 1 g/10 ml soluzione orale:

confezione da 10 contenitori monodose da 10 ml

CARNITENE 2 g/10 ml soluzione orale:

confezione da 10 contenitori monodose da 10 ml

CARNITENE 1 g compresse masticabili: 10 compresse masticabili blister

CARNITENE 1,5 g/5 ml soluzione orale:

confezione da un flacone da 20 ml di vetro scuro

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Il medicinale non utilizzato e 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. - Via Ragazzi del '99, n. 5 - 40133 Bologna (BO)

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

CARNITENE 1 g/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso – 5 fiale da 5 ml

AIC n. 018610028

CARNITENE 2 g/5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso – 5 fiale da 5 ml

AIC n. 018610093

CARNITENE 1 g/10 ml soluzione orale – 10 contenitori monodose da 10 ml

AIC n. 018610042

CARNITENE 2 g/10 ml soluzione orale – 10 contenitori monodose da 10 ml

AIC n. 018610079

CARNITENE 1,5 g/5 ml soluzione orale – flacone da 20 ml

AIC n. 018610016

CARNITENE 1 g compresse masticabili – 10 compresse

AIC n. 018610067

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione:

CARNITENE 1 g/ 5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

29 giugno 1979

CARNITENE 2 g/ 5 ml soluzione iniettabile per uso endovenoso

16 marzo 1993

CARNITENE 1 g/10 ml soluzione orale

12 luglio 1982

CARNITENE 2 g/10 ml soluzione orale

16 marzo 1993

CARNITENE 1,5 g/5 ml soluzione orale

29 novembre 1969

CARNITENE 1 g compresse masticabili

27 ottobre 1984

Data del rinnovo più recente: Giugno 2010

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Agenzia Italiana del Farmaco