

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

### **LEVOCARNIL 100 mg/ml, solution buvable**

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

L-carnitine..... 1000  
mg

Pour un flacon de 10 ml de solution buvable.

Excipients à effet notoire : chaque ml contient du parahydroxybenzoate de méthyle sodique (1,2 mg) et du parahydroxybenzoate de propyle sodique (0,1 mg).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Solution buvable.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### **4.1. Indications thérapeutiques**

- Déficits primaires systémiques ou musculaires en carnitine ;
- Déficits secondaires aux aciduries organiques ;
- Déficits de la bêta-oxydation des acides gras.

### **4.2. Posologie et mode d'administration**

#### **Posologie**

50 à 100 mg/kg/jour de L-carnitine, soit ½ à 1 flacon de LEVOCARNIL solution buvable par 10 kg de poids corporel en 2 à 4 prises quotidiennes avec les modalités suivantes :

- o enfants : 75 à 100 mg/kg/jour de L-carnitine ;
- o adultes : 50 à 75 mg/kg/jour de L-carnitine.

#### **Mode d'administration**

A boire dilué dans un peu d'eau sucrée ou non.

#### **Populations particulières**

##### **Insuffisance rénale**

Les patients présentant une insuffisance rénale sévère ne doivent pas recevoir des doses élevées de L-carnitine par voie orale pendant de longues périodes, à cause de l'accumulation des métabolites triméthylamine et triméthylamine-N-oxyde (voir rubrique 4.4).

### **Sujets âgés**

La L-carnitine doit être utilisée avec précaution chez les patients âgés qui peuvent avoir une diminution de leur fonction rénale ; des ajustements de dose peuvent être nécessaires selon leur fonction rénale (voir insuffisance rénale).

### **4.3. Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Mises en garde**

- Ce médicament contient du « parahydroxybenzoate de méthyle sodique et du parahydroxybenzoate de propyle sodique » et peut provoquer des réactions allergiques (éventuellement retardées).
- Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium pour 1 ml de solution buvable, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».
- L'administration chronique de doses élevées de L-carnitine par voie orale peut entraîner une accumulation de métabolites potentiellement toxiques (telles que la triméthylamine et la triméthylamine-N-oxyde) chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ou terminale.
- Chez les patients diabétiques traités par de l'insuline et/ou des médicaments hypoglycémiants oraux, l'administration de L-carnitine peut entraîner une hypoglycémie. Un suivi régulier des taux plasmatiques de glucose est recommandé chez ces patients.
- Des cas d'augmentation du rapport normalisé international (INR) ont été rapportés chez des patients traités concomitamment avec de la L-carnitine et des antivitamines K. Les patients traités avec de la L-carnitine et des antivitamines K de façon concomitante doivent faire l'objet d'une surveillance étroite (voir rubriques 4.5 et 4.8).

### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

#### **Associations faisant l'objet de précautions d'emploi**

##### **+ ANTIVITAMINES K**

Augmentation de l'effet de l'antivitamine K et du risque hémorragique. Contrôle plus fréquent de l'INR. Adaptation éventuelle de la posologie de l'antivitamine K pendant le traitement par la L-carnitine et 8 jours après son arrêt.

### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

#### **Grossesse**

Les études chez le rat ou le lapin n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la L-carnitine. Chez le lapin, l'administration de la dose la plus élevée (600 mg/kg/jour) provoque une augmentation des risques de pertes post-implantatoires. L'impact chez l'homme n'est pas connu.

Il n'existe pas d'études cliniques fiables concernant l'utilisation de la L-carnitine chez la femme enceinte. L'administration de la L-carnitine chez la femme enceinte ne sera envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus. Parce que les études de reproduction chez l'animal ne sont pas toujours représentatives de la réponse chez l'homme, l'administration de la L-carnitine chez la femme enceinte ne sera envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le fœtus.

## **Allaitement**

Il n'existe pas de données fiables concernant le passage de la L-carnitine dans le lait maternel. L'administration de la L-carnitine chez la mère pendant l'allaitement ne sera envisagée que si les bénéfices attendus pour la mère sont supérieurs aux risques potentiels encourus par le nouveau-né exposé à un excès de L-carnitine.

## **Fertilité**

Les études cliniques conduites chez l'animal n'ont pas montré d'impact de la L-carnitine sur la fertilité (voir rubrique 5.3).

## **4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines**

LEVOCARNIL 100 mg/ml, solution buvable, n'a aucun effet ou un effet négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

## **4.8. Effets indésirables**

Les effets indésirables de la lévocarnitine sont présentés par classes de systèmes d'organes selon MedDRA et par fréquence selon la convention suivante : très fréquente (?1/10) ; fréquent (?1/100, 1/10) ; peu fréquent (?1/1 000, 1/100) ; rare (?1/10 000, 1/1 000) ; très rare (1/10 000) ; et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Classe de systèmes d'organes (SOC)</b>	<b>Terme MedDRA</b>	<b>Fréquence</b>
<b>Affections du système immunitaire</b>	Réactions d'hypersensibilité	Indéterminée
<b>Affections gastrointestinales</b>	Vomissements, nausées, diarrhée, douleurs abdominales	Indéterminée
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	Odeur anormale de la peau, hyperhidrose, érythème, urticaire, prurit	Indéterminée
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	Crampes musculaires, myalgie	Indéterminée
<b>Investigations</b>	*Augmentation du rapport normalisé international	Indéterminée

\* Des cas d'augmentation du rapport normalisé international (INR) ont été rapportés chez des patients traités concomitamment avec de la L-carnitine et des antivitamines K (voir rubrique 4.5).

## **Déclaration des effets indésirables suspectés**

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.

#### 4.9. Surdosage

Des doses élevées de L-carnitine peuvent entraîner des diarrhées malodorantes (« odeur de poisson »).

La L-carnitine est dialysable.

### 5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

#### 5.1. Propriétés pharmacodynamiques

**Classe pharmacothérapeutique : ACIDES AMINES ET DERIVES, code ATC : A16AA01**

La L-carnitine est un constituant naturel de l'organisme et joue un rôle fondamental dans l'utilisation des lipides ; c'est en effet l'unique transporteur utilisable par les acides gras à longue chaîne pour traverser la membrane mitochondriale interne et se diriger vers la bêta-oxydation. En plus de ce rôle de transport des acides gras, la L-carnitine intervient dans le métabolisme intermédiaire en transportant des fragments acétylés issus de la bêta-oxydation, favorisant l'épargne du Coenzyme A intra-mitochondrial et augmentant ainsi la disponibilité énergétique de la cellule :

- En stimulant l'utilisation oxydative du pyruvate ;
- En stimulant la décarboxylation d'acides aminés à chaînes ramifiées ;
- En intervenant dans la cétogenèse hépatique.

#### 5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Après absorption orale, les carnitinémies libres et totales atteignent des valeurs maximales 4 heures environ après l'ingestion. Le retour aux valeurs initiales normales s'effectue lentement puisque 24 heures après l'ingestion, ces valeurs sont significativement supérieures à celles déterminées au temps zéro.

La demi-vie moyenne apparente de distribution est d'environ 3 heures (phase alpha) et la demi-vie moyenne apparente d'élimination d'environ 17 heures (phase bêta).

Lors de la mise en route d'un traitement chronique à l'aide de deux prises journalières, un taux sérique stable est acquis dès le 3<sup>ème</sup> jour.

#### 5.3. Données de sécurité préclinique

Des études précliniques appropriées de toxicité menées chez le rat et le chien à des doses largement supérieures à la plage thérapeutique n'ont montré aucun signe de toxicité.

Les études de mutagénicité menées sur *Salmonella typhimurium*, *Saccharomyces cerevisiae* et *Schizosaccharomyces pombe* indiquent que la L-carnitine n'est pas mutagène.

Aucune étude à long terme chez l'animal n'a été réalisée afin d'évaluer le pouvoir carcinogène de la L-carnitine.

Des études de reproduction ont été menées chez le rat et le lapin. Chez le rat, mâle ou femelle, la L-carnitine n'affecte pas la capacité d'accouplement, les indices de fertilité, le développement embryonnaire/fœtal et le poids des testicules. Les nouveau-nés de la génération F1, comme ceux de la génération F2, présentent un développement et un comportement normaux.

Il n'y a eu aucune preuve d'effet tératogène chez les deux espèces. Cependant, chez le lapin, un nombre légèrement plus élevé de pertes après implantation à la dose la plus élevée testée (600 mg/kg par jour) par rapport aux animaux témoins a été observé. Cette augmentation n'est pas significative.

Compte tenu de la faible ampleur du changement et de l'absence de signification statistique, la pertinence biologique de ces résultats pour l'homme est considérée comme faible.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Parahydroxybenzoate de méthyle sodique (E219), parahydroxybenzoate de propyle sodique (E217), acide malique, saccharine sodique, eau purifiée.

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

4 ans.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Solution buvable ; boîte de 10 flacons de 10 ml.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation**

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

### **ALFASIGMA FRANCE**

14, BOULEVARD DES FRERES VOISIN  
92 130 ISSY-LES-MOULINEAUX

## **8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

- 34009 365 711 4 3 : 10 ml de solution en flacon (verre), boîte de 10.

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

**11. DOSIMETRIE**

Sans objet.

**12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES**

Sans objet.

**CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**

Liste I

Médicament soumis à prescription hospitalière.