



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

LEVOCARNITINA

## 2. VIA DE ADMINISTRACION

ORAL, INTRAVENOSA (IV)

## 3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

**Grupo farmacoterapéutico:** Otros productos para el tracto alimentario y metabolismo. Aminoácidos y derivados.

**Código ATC:** A16AA01.

### 3.1. Farmacodinamia

La levocarnitina es un constituyente natural de los tejidos en mamíferos necesario para el metabolismo energético. Su presencia en el organismo deriva del consumo regular de alimentos que la contienen y de su síntesis endógena (en hígado y riñón, principalmente) a partir de los aminoácidos lisina y metionina. Actúa a nivel celular como co-factor en el transporte de ácidos grasos de cadena larga desde el citoplasma al interior de la mitocondria, proporcionando con ello sustrato para la oxidación y subsecuente producción de energía. La literatura refiere que la levocarnitina puede también promover la eliminación del exceso de ácidos grasos u orgánicos en pacientes con defectos del metabolismo de ácidos grasos y/o acidopatías orgánicas específicas que producen acumulación de ésteres de acil-coenzima-A potencialmente tóxicos.

Ha demostrado actividad terapéutica en pacientes con:

Déficits primarios de levocarnitina caracterizados por bajas concentraciones tisulares debido a biosíntesis defectuosa, catabolismo elevado, pérdidas renales aumentadas o problemas de malabsorción, entre otros factores.

Déficits secundarios de levocarnitina debidos a trastornos metabólicos congénitos o factores iatrogénicos (como hemodiálisis o uso concomitante de fármacos que modifican la actividad y/o cinética de la levocarnitina endógena).

### 3.2. Farmacocinética

Tras su administración por vía oral, la levocarnitina se absorbe en un 15 - 16% en el tubo digestivo y genera concentraciones séricas máximas en 3,3 horas que alcanzan el estado estable a los 4 días con la dosificación continua.

Se distribuye rápida y ampliamente en el organismo a diversos sistemas y tejidos. No parece unirse a proteínas plasmáticas.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Cuando se administra por vía intravenosa, la levocarnitina es transformada por esterificación en acil-derivados (acil-carnitina) que se eliminan por vía renal. Cuando se administra por vía oral es degradada por bacterias intestinales a gamma-butirotbetaína y trimetilamina, la cual (esta última) es posteriormente transformada por metabolismo hepático en N-óxido de trimetilamina.

La gamma-butirotbetaína se elimina (junto a menos de un 1% de levocarnitina intacta) con las heces y el N-óxido de trimetilamina es excretado (junto a 4 - 8% de levocarnitina intacta) por la orina.

Exhibe una vida media de eliminación terminal de 17,4 horas.

### 3.3. Información preclínica sobre seguridad

No se han realizado estudios a largo plazo en animales para evaluar el potencial carcinogénico de la levocarnitina. Las pruebas de mutagenicidad realizadas en *Salmonella typhimurium*, *Schizosaccharomyces pombe* y *Saccharomyces cerevisiae* resultaron negativas. Los estudios de reproducción en ratas y conejos con dosis equivalentes a 3,8 veces la dosis recomendada en humanos no evidenciaron efectos fetales adversos ni trastornos o alteraciones de la fertilidad.

## 4. INDICACIONES

Deficiencia congénita de levocarnitina.

Deficiencia de levocarnitina en pacientes sometidos a diálisis repetidas.

Fibroelastosis endocárdica.

## 5. POSOLOGIA

### 5.1. Dosis

#### Deficiencia congénita de levocarnitina

##### Vía oral

##### Adultos

1 - 2 g/día en dosis divididas cada 8 horas. Dosis máxima: 3 g/día.

##### Niños y adolescentes

50 - 100 mg/kg/día en dosis divididas cada 8 horas. Dosis máxima: 3 g/día.

##### Vía intravenosa

##### Adultos

50 mg/kg cada 8 horas, hasta un máximo de 300 mg/kg/día.

##### Niños y adolescentes

50 mg/kg cada 8 horas, hasta un máximo de 300 mg/kg/día.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## **Deficiencia de levocarnitina en pacientes sometidos a diálisis repetidas**

### Vía intravenosa

Adultos

10 - 20 mg/kg/día al final de cada sesión de diálisis.

## **Fibroelastosis endocárdica**

### Vía oral

Niños y adolescentes

50 - 100 mg/kg/día en dosis divididas cada 8 horas, hasta un máximo de 3 g/día.

## **5.2. Dosis máxima**

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

## **5.3. Dosis en poblaciones especiales**

### **Insuficiencia renal**

No debe ser administrada las formulaciones orales de levocarnitina en pacientes con insuficiencia renal.

### **Insuficiencia hepática**

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

### **Edad avanzada (≥ 65 años)**

No se ha descrito la necesidad de ajustes de dosis.

## **5.4. Modo de empleo o forma de administración**

**Tabletas, comprimidos y capsulas:** Administrar por vía oral con agua u otra bebida y preferiblemente acompañado con alguna comida.

**Tabletas o comprimidos masticables:** Masticar completamente la tableta o comprimido antes de tragarlo y tomar  $\frac{1}{4}$  ó  $\frac{1}{2}$  vaso de agua u otra bebida después de cada administración. Se recomienda acompañar la dosis con alguna comida.

**Jarabe y solución oral:** Administrar por vía oral, preferiblemente acompañado con alguna comida.

**Polvo granulado para solución oral:** Vaciar el contenido de uno sobre en  $\frac{1}{2}$  vaso o más de agua, mezclar bien y beber lentamente. Se recomienda acompañar la dosis con alguna comida.

**Solución inyectable:** Administrar mediante inyección IV directa (bolo) en un período de 2 - 3 minutos.

## **6. REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )
- Frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

- Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ )
- Raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )
- Muy raras ( $< 1/10.000$ )
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

## **Trastornos del sistema nervioso**

Poco frecuentes: Cefalea.

Frecuencia no conocida: Convulsión, mareo.

## **Trastornos cardiacos**

Frecuencia no conocida: Palpitaciones.

## **Trastornos vasculares**

Poco frecuentes: Hipertensión, hipotensión.

## **Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos**

Frecuencia no conocida: Disnea.

## **Trastornos gastrointestinales**

Frecuentes: Vómitos, náuseas, diarrea, dolor abdominal.

Poco frecuentes: Disgeusia, dispepsia, boca seca.

## **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**

Poco frecuentes: Olor anormal de la piel.

Frecuencia no conocida: Prurito, erupción.

## **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**

Poco frecuentes: Espasmos musculares.

Frecuencia no conocida: Tirantez muscular.

## **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**

Poco frecuentes: Dolor torácico, sensación anormal, pirexia.

Muy raras: Olor corporal.

## **Exploraciones complementarias**

Poco frecuentes: Presión arterial aumentada.

Muy raras: Incremento del Cociente internacional normalizado.

**Efectos adversos de frecuencia no conocida** (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se han descrito trastornos gastrointestinales leves después de la administración oral. En pacientes urémicos se han observado síntomas miasténicos leves.

Se han descrito algunos casos de convulsiones en pacientes con o sin precedentes de actividad convulsiva, que habían recibido L-carnitina por vía oral o intravenosa.

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: [http://inhrr.gob.ve/?page\\_id=4493](http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493)".

## 7. INTERACCIONES

### 7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Se han notificado de forma aislada casos de incrementos en el Cociente Internacional Normalizado (International Normalised Ratio) (INR) en pacientes tratados de forma concomitante con L-carnitina y fármacos cumarínicos. Debe controlarse el INR (o los test de coagulación apropiados) semanalmente hasta que se estabilicen, y mensualmente después, en los pacientes que tomen dichos fármacos anticoagulantes junto con L-carnitina.

La administración concomitante de L-carnitina con fármacos que inducen hipocarnitinemia debido a un aumento de la pérdida renal de carnitina (ácido valproico, profármacos que contienen ácido piválico, cefalosporinas, cisplatino, carboplatino e ifosfamida) puede reducir la disponibilidad de L-carnitina.

### 7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

No se han descrito.

## 8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

### 8.1. Generales

La seguridad y eficacia de la L-carnitina por vía oral no ha sido demostrada en pacientes con insuficiencia renal. No se recomienda la administración de dosis altas de L-carnitina por vía oral durante periodos largos de tiempo en pacientes con disfunción renal grave o enfermedad renal en fase terminal (ESRD) y sometidos a diálisis, ya que puede producirse una acumulación en la sangre de los principales



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

metabolitos, potencialmente tóxicos, como son trimetilamina (TMA) y trimetilamina N-óxido (TMAO), ya que estos metabolitos son excretados en orina normalmente.

La acumulación de TMA y TMAO en sangre produce como consecuencia trimetilaminuria, condición patológica que se caracteriza por un fuerte "olor a pescado" en orina, aliento y transpiración de estos pacientes.

Esto no ocurre con la administración intravenosa.

Con el uso oral e intravenoso de levocarnitina se han reportado convulsiones en sujetos con y sin antecedentes en tal sentido. Debido a ello, se recomienda usar con precaución extrema en pacientes epilépticos.

Como la levocarnitina mejora la utilización de la glucosa por el organismo, su uso en pacientes diabéticos tratados con hipoglicemiantes orales o insulina podría ocasionar hipoglucemia. Por lo tanto, se recomienda en ellos vigilar periódicamente la glicemia y, de ser necesario, ajustar la dosis del fármaco para la diabetes.

Dado que se han reportado incrementos del Cociente Internacional Normalizado (INR) en pacientes tratados simultáneamente con warfarina y levocarnitina, se recomienda en tales casos usar con precaución, controlar semanalmente el INR hasta observar su estabilización y, a partir de entonces, realizar mensualmente el control.

Previo al uso del producto en pacientes con fibroelastosis endocárdica se debe establecer si la condición está asociada a una deficiencia de levocarnitina (mediante determinación de levocarnitina plasmática, biopsia de músculo-esquelético u otras técnicas apropiadas)

## 8.2. Embarazo

Aunque en los ensayos con animales de experimentación no hubo evidencias de toxicidad embrio/fetal asociada a la levocarnitina, no existen estudios clínicos adecuados que demuestren su seguridad en mujeres embarazadas.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia a menos que a criterio médico el balance beneficio/riesgo sea favorable.

## 8.3. Lactancia

Dado que no se conoce si la levocarnitina se distribuye en la leche materna, ni se dispone de información sobre su seguridad durante la lactancia, se debe evitar su empleo en ese período. En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

## 9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los componentes de la formulación.

## 10. SOBREDOSIS

### 10.1. Signos y síntomas

No existe información disponible relativa a sobredosificación de levocarnitina. Sin embargo, se ha descrito que el uso dosis elevadas puede causar diarrea.

Los ensayos de toxicidad experimental refieren que la LD50 por vía IV en ratas es de 5,4 g/kg y por vía oral en ratones 19,2 g/kg.

### 10.2. Tratamiento

Tratamiento sintomático y de soporte, según necesidad. La levocarnitina circulante es fácilmente removible por diálisis.

## 11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Oral.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, a menos que el médico lo indique. De ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia materna mientras dure el tratamiento.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia a los componentes de la fórmula.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

### USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.



# Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

## 12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Noviembre de 2017