

FÓRMULA

Cada ampolla contiene:

Levocarnitina 1,00 g. Excipientes: ácido clorhídrico c.s.p. pH 6,25; agua para inyectables c.s.p. 5,00 ml

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Terapia suplementaria en afecciones que cursan con déficit de L-carnitina.

Código ATC: A16AA01 (forma L)

INDICACIONES

Para el tratamiento de las deficiencias primarias y secundarias de L-carnitina.

Para la prevención y el tratamiento de la deficiencia de carnitina en pacientes con enfermedad renal terminal que se someten a diálisis.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Levocarnitina es una sustancia natural necesaria en el metabolismo energético de los mamíferos. Se ha demostrado que facilita la entrada de ácidos grasos de cadena larga en las mitocondrias celulares, proporcionando así sustrato para la oxidación y la posterior producción de energía. Los ácidos grasos se utilizan como sustrato energético en todos los tejidos excepto en el cerebro. En el músculo esquelético y cardíaco, los ácidos grasos son el principal sustrato para la producción de energía.

La deficiencia sistémica primaria de carnitina se caracteriza por bajas concentraciones de levocarnitina en plasma, glóbulos rojos y/o tejidos. No ha sido posible determinar qué síntomas se deben a la deficiencia de carnitina y cuáles a una acidemia orgánica subyacente, ya que se puede esperar que los síntomas de ambas anomalías mejoren con Levocarnitina. La literatura informa que la carnitina puede promover la excreción del exceso de ácidos grasos u orgánicos en pacientes con defectos en el metabolismo de los ácidos grasos y/o acidopatías orgánicas específicas que bioacumulan ésteres de acil-CoA.

La deficiencia secundaria de carnitina puede ser consecuencia de errores congénitos del metabolismo o factores iatrogénicos como la hemodiálisis. **NITRUS** podría aliviar las anomalías metabólicas de pacientes con errores congénitos que resultan en la acumulación de ácidos orgánicos tóxicos. Las condiciones en las que se ha demostrado este efecto son: aciduria glutárica II, aciduria metil malónica, acidemia propiónica y deficiencia de acil-CoA deshidrogenasa grasa de cadena media. La autointoxicación ocurre en estos pacientes debido a la acumulación de compuestos de acil-CoA que alteran el metabolismo intermediario. La posterior hidrólisis del compuesto de acil-CoA a su ácido libre produce una acidosis que puede poner en peligro la vida. La levocarnitina elimina el compuesto acil-CoA mediante la formación de acilcarnitina, que se excreta rápidamente. La deficiencia de carnitina se define bioquímicamente como concentraciones plasmáticas anormalmente bajas de carnitina libre, menos de 20 µmol/L una semana después del término y podría estar asociada con concentraciones bajas en tejido y/u orina. Además, esta afección podría estar asociada con una relación de concentración plasmática de acilcarnitina/levocarnitina superior a 0,4 o concentraciones anormalmente elevadas de acilcarnitina en la orina. En bebés prematuros y recién nacidos, la deficiencia secundaria se define como concentraciones plasmáticas de levocarnitina por debajo de las concentraciones normales relacionadas con la edad.

Los pacientes con enfermedad renal terminal (ESRD) en hemodiálisis de mantenimiento podrían tener concentraciones plasmáticas bajas de carnitina y una mayor proporción de acilcarnitina/carnitina debido a la ingesta reducida de carne y productos lácteos, la síntesis renal reducida y las pérdidas dialíticas. Ciertas condiciones clínicas comunes en pacientes en hemodiálisis, como malestar general, debilidad muscular, miocardiopatía y arritmias cardíacas podrán estar relacionadas con el metabolismo anormal de la carnitina.

Los estudios farmacocinéticos y clínicos con levocarnitina han demostrado que la administración de levocarnitina a pacientes con ESRD en hemodiálisis produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de levocarnitina.

FARMACOCINÉTICA

Después de 4 días de dosificación de 2 g de solución oral Levocarnitina dos veces al día, la concentración plasmática máxima ($C_{\text{máx}}$) fue de aproximadamente 80 $\mu\text{mol/L}$ y el tiempo hasta la concentración plasmática máxima ($T_{\text{máx}}$) se produjo a las 3,3 horas.

Los perfiles de concentración plasmática de levocarnitina después de una dosis intravenosa lenta de 3 minutos en bolo de 20 mg/kg de Levocarnitina se describieron mediante un modelo de dos compartimentos. Después de una única administración i.v., aproximadamente el 76% de la dosis de levocarnitina se excretó en la orina durante el intervalo de 0 a 24 h. Utilizando concentraciones plasmáticas no corregidas para levocarnitina endógena, la vida media de distribución fue de 0,585 horas y la vida media de eliminación terminal aparente fue de 17,4 horas.

La biodisponibilidad absoluta de levocarnitina en su formulación oral, calculada después de la corrección de las concentraciones plasmáticas endógenas circulantes de levocarnitina, fue de $15,9 \pm 4,9\%$.

El aclaramiento corporal total de levocarnitina (dosis/AUC, incluidas las concentraciones basales endógenas) fue en promedio 4,00 L/h.

La levocarnitina no se unió a las proteínas plasmáticas ni a la albúmina cuando se analizó en ninguna concentración ni en ninguna especie, incluido el ser humano.

En un estudio de 9 semanas, 12 pacientes con ESRD sometidos a hemodiálisis durante al menos 6 meses recibieron levocarnitina 20 mg/kg tres veces por semana después de la diálisis. Antes del inicio de la terapia con levocarnitina, las concentraciones plasmáticas medias de levocarnitina eran de aproximadamente 20 $\mu\text{mol/L}$ antes de la diálisis y 6 $\mu\text{mol/L}$ después de la diálisis. La tabla resume los datos farmacocinéticos (media $\pm$ DE $\mu\text{mol/L}$) después de la primera dosis de levocarnitina y después de 8 semanas de terapia con levocarnitina.

N=12	Base	Dosis única	8 semanas
$C_{\text{máx}}$	-	1139 ± 240	1190 ± 270
Concentración mínima (prediálisis, predosis)	$21,3 \pm 7,7$	$68,4 \pm 26,1$	190 ± 55

Después de una semana de terapia con Levocarnitina (3 dosis), todos los pacientes presentaron concentraciones mínimas entre 54 y 180 $\mu\text{mol/L}$ (normal 40-50 $\mu\text{mol/L}$) y las concentraciones permanecieron relativamente estables o aumentaron durante el transcurso del estudio.

En un estudio similar en pacientes con ESRD que también recibieron 20 mg/kg de Levocarnitina 3 veces por semana después de la hemodiálisis, las concentraciones medias de levocarnitina prediálisis (concentración mínima) a las 12 y 24 semanas fueron 189 (N=25) y 243 (N=23) $\mu\text{mol/L}$, respectivamente. En un estudio de rango de dosis en pacientes con ESRD sometidos a hemodiálisis, los pacientes recibieron 10, 20 o 40 mg/kg de Levocarnitina 3 veces por semana después de la diálisis (N~30 para cada grupo de dosis). En la tabla se resumen las concentraciones mínimas medias $\pm$ DE de levocarnitina ($\mu\text{mol/L}$) por dosis después de 12 y 24 semanas de tratamiento.

	12 semanas	24 semanas
10 mg/kg	116 ± 69	148 ± 50
20 mg/kg	210 ± 58	240 ± 60
40 mg/kg	371 ± 111	456 ± 162

Si bien se ha demostrado la eficacia de Levocarnitina para aumentar las concentraciones de carnitina en pacientes con ESRD sometidos a diálisis, no se han determinado los efectos de la carnitina suplementaria sobre los signos y síntomas de la deficiencia de carnitina ni sobre los resultados clínicos en esta población.

Metabolismo y excreción

En un estudio farmacocinético en el que cinco voluntarios varones adultos normales recibieron una dosis oral de [³H-metil]-L-carnitina después de 15 días de una dieta rica en carnitina y un suplemento adicional de carnitina, 58 al 65 % de la dosis radiactiva administrada se recuperó en la orina y las heces en 5 a 11 días. La concentración máxima de [³H-metil]-L-carnitina en suero se produjo entre 2,0 y 4,5 horas después de la administración del fármaco. Los principales metabolitos encontrados fueron N-óxido de trimetilamina, principalmente en la orina (8% a 49% de la dosis administrada) y [³H]-γ-butirotetina, principalmente en las heces (0,44% a 45% de la dosis administrada). La excreción urinaria de levocarnitina fue aproximadamente del 4 al 8% de la dosis. La excreción fecal de carnitina total fue inferior al 1% de la dosis administrada.

Después de alcanzar el estado estacionario después de 4 días de administración oral de comprimidos **NITRUS** (1980 mg cada 12 h) o solución oral (2000 mg cada 12 h) a 15 voluntarios varones sanos, la excreción urinaria media de levocarnitina durante un intervalo de dosificación única (12 h) fue de aproximadamente 9% de la dosis administrada por vía oral (sin corregir por excreción urinaria endógena).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

NITRUS inyectable se administra por vía intravenosa.

Desórdenes metabólicos

La dosis recomendada es de 50 mg/kg administrada en forma de inyección lenta en bolo de 2 a 3 minutos o mediante infusión. A menudo se administra una dosis de carga en pacientes con crisis metabólica severa, seguida de una dosis equivalente durante las siguientes 24 horas. Debe administrarse 3 - 4 dosis al día (cada 6 - 8 horas), y nunca menos de cada 6 h ya sea mediante infusión o inyección intravenosa. Se recomienda que todas las dosis diarias posteriores estén en el rango de 50 mg/kg o según lo requiera la terapia. La dosis más alta administrada ha sido de 300 mg/kg.

Se recomienda obtener una concentración plasmática de carnitina antes de comenzar esta terapia parenteral. También se recomienda un seguimiento semanal y mensual. Este control debe incluir hemograma, signos vitales, concentraciones de carnitina en plasma (la concentración de carnitina libre en plasma debe estar entre 35 y 60 μmol/L) y estado clínico general.

Pacientes con enfermedad renal terminal en hemodiálisis

La dosis inicial recomendada es de 10 a 20 mg/kg de peso corporal seco en forma de inyección lenta en bolo de 2 a 3 minutos en la línea de retorno venoso después de cada sesión de diálisis. El inicio del tratamiento puede ser indicado por concentraciones mínimas de levocarnitina en plasma (prediálisis) que están por debajo de lo normal (40-50 μmol/L). Los ajustes de dosis deben guiarse por las concentraciones mínimas de levocarnitina (prediálisis), y se pueden realizar ajustes de dosis a la baja (por ejemplo, a 5 mg/kg después de la diálisis) ya en la tercera o cuarta semana de tratamiento.

Los productos farmacéuticos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y decoloración antes de la administración, siempre que la solución y el recipiente lo permitan.

Compatibilidad y estabilidad

NITRUS inyectable es compatible y estable cuando se mezcla en soluciones parenterales de cloruro de sodio al 0,9 % o Ringer lactato en concentraciones que varían de 250 mg/500 mL (0,5 mg/mL) a 4200 mg/500 mL (8,0 mg/mL) y se almacena a temperatura ambiente (25°C) por hasta 24 horas en bolsas plásticas de PVC.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

PRECAUCIONES

Generales

No se han evaluado la seguridad y eficacia de la levocarnitina oral en pacientes con insuficiencia renal. La administración crónica de dosis altas de levocarnitina oral en pacientes con función renal severamente comprometida o en pacientes con ESRD en diálisis podría provocar la acumulación de metabolitos potencialmente tóxicos, trimetilamina (TMA) y N-óxido de trimetilamina (TMAO), ya que estos metabolitos normalmente se excretan en la orina.

Interacciones medicamentosas

Se han observado informes de aumento del RIN (Índice Internacional Normalizado) con el uso de warfarina. Se recomienda controlar los niveles de RIN en pacientes en tratamiento con warfarina después del inicio del tratamiento con levocarnitina o después de ajustes de dosis.

Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Las pruebas de mutagenicidad realizadas en *Salmonella typhimurium*, *Saccharomyces cerevisiae* y *Schizosaccharomyces pombe* indican que la levocarnitina no es mutagénica. No se han realizado estudios en animales a largo plazo para evaluar el potencial carcinogénico de la levocarnitina.

Embarazo

Se han realizado estudios reproductivos en ratas y conejos a dosis de hasta 3,8 veces la dosis humana según el área de superficie y no han revelado evidencia de deterioro de la fertilidad o daño al feto debido a levocarnitina. Sin embargo, no existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Debido a que los estudios de reproducción en animales no siempre predicen la respuesta humana, este medicamento debe usarse durante el embarazo sólo si es claramente necesario.

Lactancia

No se ha estudiado específicamente la suplementación con levocarnitina en madres lactantes.

Los estudios en vacas lecheras indican que la concentración de levocarnitina en la leche aumenta después de la administración exógena de levocarnitina. En madres lactantes que reciben levocarnitina, cualquier riesgo para el niño debido a una ingesta excesiva de carnitina debe sopesarse con los beneficios de la suplementación con levocarnitina para la madre. Se podría considerar la interrupción de la lactancia o del tratamiento con levocarnitina.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia en ensayos clínicos

Se han observado náuseas y vómitos transitorios. Las reacciones adversas menos frecuentes son olor corporal, náuseas y gastritis. Es difícil estimar la incidencia de estas reacciones debido a los efectos de confusión de la patología subyacente.

La siguiente tabla enumera los eventos adversos que se han informado en dos ensayos doble ciego controlados con placebo en pacientes en hemodiálisis crónica.

Eventos adversos con una frecuencia $\geq 5\%$ independientemente de la causalidad por sistema corporal.

	Placebo (n=63)	Levocarnitina 10 mg (n=34)	Levocarnitina 20 mg (n=62)	Levocarnitina 40 mg (n=34)	Levocarnitina 10, 20 y 40 mg (n=130)
<i>Cuerpo en general</i>					
Dolor abdominal	17	21	5	6	9
Lesiones accidentales	10	12	8	12	10
Reacción alérgica	5	6			2
Astenia	8	9	8	12	9
Dolor de espalda	10	9	8	6	8
Dolor en el pecho	14	6	15	12	12
Fiebre	5	6	5	12	7
Síndrome de gripe	40	15	27	29	25
Dolor de cabeza	16	12	37	3	22
Infección	17	15	10	24	15
Reacción en el lugar de la inyección	59	38	27	38	33
Dolor	49	21	32	35	30
<i>Cardiovascular</i>					
Arritmia	5	3		3	2
Fibrilación auricular			2	6	2
Trastorno cardiovascular	6	3	5	6	5
Electrocardiograma anormal		3		6	2
Hemorragia	6	9	2	3	4
Hipertensión	14	18	21	21	20
Hipotensión	19	15	19	3	14
Palpitaciones		3	8		5
Taquicardia	5	6	5	9	6
Trastorno vascular	2		2	6	2
<i>Digestivo</i>					
Anorexia	3	3	5	6	5
Constipación	6	3	3	3	3
Diarrea	19	9	10	35	16
Dispepsia	10	9	6		5
Trastorno gastrointestinal	2	3		6	2
Melena	3	6			2
Nauseas	10	9	5	12	8
Atonía de estómago	5				
Vómitos	16	9	16	21	15
<i>Sistema endocrino</i>					
Trastorno de paratiroides	2	6	2	6	4
<i>Hémico/linfático</i>					
Anemia	3	3	5	12	6
<i>Metabólico/Nutricional</i>					
Hipercalcemia	3	15	8	6	9
hiperpotasemia	6	6	6	6	6
Hipervolemia	17	3	3	12	5
Edema periférico	3	6	5	3	5

Disminución de peso	3	3	8	3	5
Aumento de peso	2	3		6	2
<i>Musculoesquelético</i>					
Calambres en las piernas	13		8		4
Mialgia	6				
<i>Nervioso</i>					
Ansiedad	5		2		1
Depresión	3	6	5	6	5
Mareos	11	18	10	15	13
Dependencia de drogas	2	6			2
Hipertonía	5	3			1
Insomnio	6	3	6		4
Parestesia	3	3	3	12	5
Vértigo		6			2
<i>Respiratorio</i>					
Bronquitis			5	3	3
Aumento de la tos	16		10	18	9
Disnea	19	3	11	3	7
Faringitis	33	24	27	15	23
Trastorno respiratorio	5				
Rinitis	10	6	11	6	9
Sinusitis	5		2	3	2
<i>Piel y apéndices</i>					
Prurito	13		8	3	5
Sarpullido	3		5	3	3
<i>Sentidos especiales</i>					
Ambliopía	2		6		3
Trastorno ocular	3	6	3		3
Perversión del gusto			2	9	3
<i>Urogenital</i>					
Infección del tracto urinario	6	3	3		2
Insuficiencia renal	5	6	6	6	6

Experiencia poscomercialización

Se han informado las siguientes reacciones adversas:

Reacciones neurológicas: Se ha informado que ocurren convulsiones en pacientes, con o sin actividad convulsiva preexistente, que reciben levocarnitina oral o intravenosa. En pacientes con actividad convulsiva preexistente, se ha informado un aumento en la frecuencia y/o severidad de las convulsiones.

Reacciones de hipersensibilidad: anafilaxia, edema laríngeo y broncoespasmo.

SOBREDOSIFICACIÓN

No ha habido informes de toxicidad por sobredosis de levocarnitina. La levocarnitina se elimina fácilmente del plasma mediante diálisis. La LD₅₀ intravenosa de levocarnitina en ratas es de 5,4 g/kg y la LD₅₀ oral de levocarnitina en ratones es de 19,2 g/kg. Grandes dosis de levocarnitina pueden causar diarrea.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

Esta especialidad medicinal está libre de gluten.



PRESENTACIÓN

Envases con 5 ampollas x 5 ml.

Fecha de última revisión: Febrero de 2026.

FORMA DE CONSERVACIÓN

- Conservar en su envase original en lugar seco, desde 15°C hasta 25 °C. No congelar.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N° 60.532

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Elaborado en: Estados Unidos N° 5105, Área de Promoción El Triángulo, partido de Malvinas Argentinas, provincia de Buenos Aires.

 **CASASCO**