

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Carnicor 300 mg/ml solución oral
Carnicor 100 mg/ ml solución oral

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Carnicor 300 mg/ml solución oral:

Cada ml de solución oral contiene 300 mg de L-carnitina sal interna.

Excipientes con efecto conocido: cada ml de solución oral contiene sorbitol (100 mg), sacarosa (28 mg), p-hidroxibenzoato sódico de metilo (E-219) (0.89 mg) y p-hidroxibenzoato sódico de propilo (0.46 mg).

Carnicor 100 mg/ml solución oral.

Cada ml de solución oral contiene 100 mg de L-carnitina sal interna.

Excipientes con efecto conocido: cada ml de solución oral contiene sorbitol (90 mg), sacarosa (75 mg), p-hidroxibenzoato sódico de metilo (E-219) (1.5 mg) y p-hidroxibenzoato sódico de propilo (0.3 mg).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Carnicor 300 mg/ml solución oral:
Solución oral transparente, incolora o ligeramente amarillenta y sin impurezas, en frasco de 40 ml.

Carnicor 100 mg/ml solución oral:
Solución oral transparente, incolora o ligeramente amarillenta y sin impurezas, en ampollas bebibles de 10 ml.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Carnicor solución oral está indicado en niños y adultos en las siguientes situaciones:

- Tratamiento de las deficiencias primarias y secundarias de L-carnitina (ver sección 5.1)
- Tratamiento de la encefalopatía hiperamonémica y/o hepatotoxicidad debida a sobredosis/toxicidad por ácido valproico (ver sección 5.1)
- Tratamiento profiláctico en pacientes en tratamiento con ácido valproico que presentan riesgo incrementado de hepatotoxicidad (ver sección 5.1)

4.2. Posología y forma de administración

Posología

- Deficiencias primarias y secundarias de L-carnitina debidas a alteraciones metabólicas:

La dosis diaria recomendada depende del tipo de alteración metabólica y de la gravedad de su presentación en el momento del tratamiento. De modo general, se recomienda lo siguiente:

Neonatos: dosis iniciales de 50 mg/kg/día divididas en dosis cada 3-4 horas, ajustando, en función de la necesidad a 50-100 mg/kg/día en dosis divididas cada 3-4 horas. En algunas situaciones pueden requerirse dosis superiores de hasta 300 mg/kg/día.

Niños y adolescentes: dosis iniciales de 50 mg/kg/día divididas en dosis cada 3-4 horas, ajustando, en función de la necesidad a 50-100 mg/kg/día en dosis divididas. En algunas situaciones pueden requerirse dosis superiores hasta 300 mg/kg/día. La dosis máxima es de 3.000 mg/día.

Adultos: 1.000 mg/día dividido en dosis (espaciadas cada 3-4 horas). Puede titularse hasta 1.000-3.000 mg día, aunque podrían requerirse dosis superiores en algunos pacientes, en función de la gravedad de la patología y el criterio del médico.

- Tratamiento de la encefalopatía hiperamonémica y/o alteraciones hepáticas debidas a sobredosis/toxicidad por ácido valproico: del mismo modo, la dosis debe ser ajustada por el clínico. De modo general se propone la siguiente posología: dosis de hasta 100 mg/kg/día divididas en 3-4 dosis (cada 6-8 horas)

- Tratamiento profiláctico en pacientes que reciben ácido valproico con riesgo incrementado de hepatotoxicidad: 50-100 mg/kg/día repartido en 2 ó 3 tomas.

Pacientes con insuficiencia renal

Los pacientes con insuficiencia renal grave no deben recibir altas dosis orales de levocarnitina durante períodos prolongados, debido a la acumulación de los metabolitos trimetilamina y trimetilamina-N-óxido (ver sección 4.4)

Ancianos

No se requieren precauciones específicas ni modificaciones de la dosis en pacientes de edad avanzada. El perfil de seguridad observado en los estudios clínicos es similar en ancianos y en adultos jóvenes.

Forma de administración

Vía oral

La solución oral debe administrarse previa dilución en agua.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

La L-carnitina mejora la utilización de la glucosa por el organismo, por esta razón, su administración a pacientes diabéticos con tratamiento insulínico o con hipoglucemiantes orales puede producir hipoglucemia. Los niveles de glucosa en plasma de estos pacientes deben ser controlados regularmente para permitir un ajuste inmediato del tratamiento hipoglucemiante, si fuera necesario.

La seguridad y eficacia de la levocarnitina 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 períodos 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 metabolitos, potencialmente tóxicos, como son trimetilamina (TMA) y trimetilamina N-óxido (TMAO), ya que estos metabolitos son excretados en orina normalmente. Esto no ocurre con la administración intravenosa (ver sección 5.2).

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 (ver secciones 4.8 y 4.5) 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.

En pacientes con actividad convulsiva previa, el tratamiento con L-carnitina puede aumentar la incidencia y/o gravedad de los ataques convulsivos. En pacientes con condiciones subyacentes predisponentes, el tratamiento con L-carnitina podría desencadenar una crisis convulsiva.

Este medicamento contiene sacarosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa, problemas de absorción a la glucosa o galactosa, o insuficiencia de sacarasa-isomaltasa, no deben tomar este medicamento.

Carnicor solución oral también contiene sorbitol. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Anticoagulantes orales:

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 (ver secciones 4.8 y 4.5) 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 (ver sección 4.4).

Otras interacciones:

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

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Se realizaron estudios reproductivos en ratas y conejos. No hubo evidencia de efectos teratogénicos en ninguna de las especies. En conejos pero no en ratas, hubo un incremento estadísticamente no significativo de pérdidas postimplantación a la dosis más alta testada (600 mg/Kg/día) en comparación con los animales control. La importancia de estos hallazgos en humanos es desconocida. No se han realizado estudios clínicos adecuados en mujeres embarazadas.

Únicamente debe administrarse L-carnitina durante el embarazo en caso que el beneficio para la madre supere los riesgos potenciales para el feto.

Lactancia

La L-carnitina es un componente normal de la leche humana. No se ha estudiado la suplementación de L-carnitina en madres lactantes.

La L-carnitina solo debe ser utilizada por madres lactantes si el beneficio para la madre supera cualquier riesgo potencial para el niño debida a la exposición excesiva a carnitina.

Fertilidad

En estudios clínicos realizados sobre la fertilidad, se han identificado efectos favorables y no se han detectado problemas de seguridad.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Carnicor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Todas las reacciones adversas de cualquier fuente (estudios clínicos, literatura y post-comercialización) se detallan en la siguiente tabla de acuerdo con el sistema MeDRA de clasificación de órganos. Dentro de cada nivel de clasificación, las reacciones adversas se ordenan por frecuencias. Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se ordenan en orden decreciente de gravedad.

Los grupos de frecuencia se basan en la siguiente convención: Muy frecuentes ($\geq 1/10$); Frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); Raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); Muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

<p>Trastornos del sistema nervioso Poco frecuentes: cefalea Frecuencia no conocida: convulsión[#], mareo</p>
<p>Trastornos cardíacos Frecuencia no conocida: palpitaciones</p>
<p>Trastornos vasculares Poco frecuentes: hipertensión, hipotensión</p>
<p>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos Frecuencia no conocida: disnea</p>
<p>Trastornos gastrointestinales Frecuentes: Vómitos, Náuseas, Diarrea, dolor abdominal Poco frecuentes: disgeusia, dispepsia, boca seca</p>
<p>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo Poco frecuentes: olor anormal de la piel Frecuencia no conocida: prurito, erupción</p>
<p>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo Poco frecuentes: espasmos musculares Frecuencia no conocida: tirantez muscular</p>
<p>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</p>

Poco frecuentes: dolor torácico, sensación anormal, pirexia
Exploraciones Poco frecuentes: presión arterial aumentada Muy raras: Incremento del Cociente Internacional Normalizado

*En pacientes con actividad convulsiva previa, el tratamiento con L-carnitina puede aumentar la incidencia y / o gravedad de los ataques convulsivos. En pacientes con condiciones de predisposición subyacente, el tratamiento con L-carnitina podría desencadenar una crisis convulsiva.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano, Website: www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Dosis altas y la administración a largo plazo de L-carnitina han sido asociadas con diarrea. La L-carnitina es fácilmente eliminada de la sangre mediante diálisis.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: aminoácidos y derivados. Código ATC: A16AA01

La levocarnitina es un constituyente natural de los tejidos animales, microorganismos y plantas. En humanos, los requerimientos metabólicos fisiológicos son cubiertos tanto por el consumo de alimentos que contienen carnitina, como por la síntesis endógena, en hígado y riñones, a partir de lisina, con metionina como donante de grupos metilo.

Únicamente el isómero L es biológicamente activo, jugando un papel esencial en el metabolismo de los lípidos, así como en el metabolismo de los cuerpos cetónicos y aminoácidos de cadena ramificada. La levocarnitina es necesaria, como factor, para el transporte de los ácidos grasos de cadena larga al interior de la mitocondria, favoreciendo la oxidación de los ácidos grasos, por delante de su incorporación en los triglicéridos. Al liberar CoA de sus tio-ésteres, a través de la acción de la CoA carnitina acetil transferasa, la levocarnitina también favorece el flujo metabólico en el ciclo de Krebs, con el mismo mecanismo con el que estimula la actividad de la deshidrogenasa piruvato y, en el músculo esquelético, la oxidación de los ácidos grasos ramificados.

La levocarnitina está, por tanto implicada, directa o indirectamente en múltiples rutas, por lo que su disponibilidad debe ser un factor importante, controlando no sólo su utilización oxidativa de los ácidos grasos y cuerpos cetónicos, sino también de la glucosa y algunos aminoácidos.

La L-carnitina ha demostrado actividad terapéutica en las siguientes patologías:

- a) Déficits primarios de carnitina caracterizados por fenotipos tales como miopatías con acumulación de lípidos, encefalopatía hepática tipo síndrome de Reye y/o cardiomiopatía dilatativa progresiva.
- b) Déficits secundarios de carnitina en pacientes con acidurias orgánicas de origen genético tales como la acidemia propiónica, aciduria metilmalónica, aciduria isovalérica y en pacientes con defectos genéticos de la β -oxidación. En tales situaciones el déficit secundario aparece como ésteres de ácidos grasos. En efecto, la L-carnitina endógena actúa con amortiguador de los ácidos

grasos que no pueden ser metabolizados.

- c) Déficits secundarios de carnitina en pacientes sometidos a hemodiálisis a largo plazo. La depleción muscular de L-carnitina está directamente relacionada con su pérdida en el fluido de diálisis. Los síntomas musculares típicos, presentes en estos pacientes después de la sesión de hemodiálisis, mejoran con el tratamiento exógeno de L-carnitina
- d) Hepatotoxicidad y encefalopatía hiperamonémica debidas a toxicidad por ácido valproico. El ácido valproico disminuye las reservas corporales de L-carnitina, provocando el desarrollo de déficit secundario de L-carnitina. Además, disminuye la disponibilidad de Coenzima A, y genera metabolitos que pueden resultar tóxicos.
La administración de ácido valproico, junto con el déficit de L-Carnitina inducido por dicha administración provocan la inhibición del ciclo de la urea, lo que conlleva un incremento importante en los niveles plasmáticos de amonio.

Asimismo, la toxicidad por ácido valproico puede dar lugar a una disminución de los depósitos hepáticos de L-Carnitina, lo que supone un cambio en la ruta oxidativa microsomal y un incremento de la producción de metabolitos oxidativos con efectos tóxicos.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

La L-carnitina absorbida es transportada a varios órganos y sistemas a través del torrente sanguíneo. La presencia de proteínas de membrana en múltiples tejidos, incluyendo los glóbulos rojos, que ligan carnitina, sugiere la presencia en varios tejidos de un sistema de transporte en la sangre y un sistema celular de absorción colectiva.

La concentración sérica y tisular de carnitina, depende de múltiples procesos metabólicos. La biosíntesis de carnitina y las concentraciones de la dieta, el transporte al interior y fuera de los tejidos, la degradación y excreción pueden afectar la concentración tisular de carnitina.

Se ha demostrado que los parámetros farmacocinéticos se incrementan significativamente con la dosis. La biodisponibilidad aparente en voluntarios sanos es de en torno al 10-16%. Los datos sugieren una relación entre la concentración plasmática máxima/dosis, dosis, AUC plasmática, dosis/acumulación urinaria. La concentración máxima se alcanza alrededor de 4 horas después de la ingestión.

Biotransformación:

Administrado por vía intravenosa, se produce una transformación reversible de la L-carnitina en sus ésteres.

Cuando se administra por vía oral, la L-carnitina sufre una degradación por parte de las bacterias intestinales que da lugar a trimetilamina (TMA) y γ -butirotbetaína. La TMA se transforma a su vez en TMAO (trimetilamina N-óxido) por acción del metabolismo hepático.

Eliminación:

Administrado por vía intravenosa, la L-carnitina se excreta principalmente por vía renal.

En caso de administración oral, aproximadamente el 80-90% de la dosis de L-carnitina es eliminada por medio del metabolismo intestinal. De los metabolitos formados, la γ -butirotbetaína se encuentra en orina sin transformar. Por su parte, en orina encontramos principalmente TMAO junto con pequeñas cantidades de TMA sin transformar.

La administración oral de L-carnitina en pacientes con insuficiencia renal grave o sometidos a diálisis, puede causar acumulación de TMA y TMAO en sangre y como consecuencia producir trimetilaminuria,

condición patológica que se caracteriza por un fuerte “olor a pescado” en orina, aliento y transpiración de estos pacientes.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los datos de los estudios no clínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de toxicidad a dosis repetidas, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Carnicor 300 mg/ml solución oral:

Sorbitol, sacarosa, ácido tartárico, p-hidroxibenzoato sódico de metilo (E-219) y p-hidroxibenzoato sódico de propilo, esencia de cereza, esencia de guinda y agua purificada.

Carnicor 100 mg/ml solución oral:

Sorbitol, sacarosa, sacarosa sódica, ácido málico, p-hidroxibenzoato sódico de metilo (E-219), p-hidroxibenzoato sódico de propilo, esencia de mandarina y agua destilada.

6.2. Incompatibilidades

No se han descrito incompatibilidades de L-carnitina con otros fármacos.

6.3. Periodo de validez

Carnicor 300 mg/ml solución oral: 3 años

Carnicor 100 mg/ml solución oral: 5 años

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Carnicor 300 mg/ml solución oral: envase con un frasco de vidrio color topacio, conteniendo 40 ml de solución oral y envase clínico con 20 frascos.

Carnicor 100 mg/ml solución oral: envase con 10 viales orales monodosis de vidrio color topacio, conteniendo 10 ml de solución y envase clínico con 100 viales.

Pueden que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Alfasigma España S.L.

Av. Diagonal, 490
08006 Barcelona
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Carnicor 300 mg/ml solución oral, nº registro: 55.501

Carnicor 100 mg/ml solución oral, nº registro: 55.500

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Carnicor 300 mg/ml solución oral: Diciembre 1983 / Revalidación: Diciembre 2003

Carnicor 100 mg/ml solución oral: Diciembre 1981 / Revalidación: Diciembre 2006

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

09/2018