

FICHA TÉCNICA/ RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

ISOVORIN® **ÁCIDO LEVOFOLÍNICO** **(EN FORMA DE LEVOFOLINATO CÁLCICO)**

COMPOSICIÓN

Por comprimido de: 5 mg 7,5 mg
Ácido Levofolínico(D.C.I) 5 mg 7,5 mg
(en forma de levofolinato cálcico)

Excipientes: Lactosa, entre otros. (ver Datos Farmacéuticos)

FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos de administración oral.

DATOS CLÍNICOS

Indicaciones Terapéuticas

- Prevención y tratamiento de la deficiencia de folatos en el embarazo.
- Tratamiento de los trastornos que cursan con déficit de folatos / (anemia megaloblástica, alcoholismo y síndrome de malabsorción, deficiencias nutricionales en niños y/o ancianos).
- Profilaxis y tratamiento de rescate de los efectos indeseados de los antagonistas del ácido fólico, fundamentalmente del metotrexato administrado en dosis altas.
- Tratamiento de las sobredosificaciones de metotrexato y otros antagonistas del ácido fólico (inadvertidas o debidas a insuficiencia de la eliminación renal).

Posología y normas de administración

Prevención y tratamiento de estados de hipofolatemia y anemias megaloblásticas producidas por deficiencias de folatos

La dosis recomendada de levofolínico es de un comprimido de 2,5 mg o un comprimido de 5 mg al día, según prescripción facultativa.

Rescate de dosis altas de Metotrexato

El rescate con levofolínico se hará con dosis de 7,5 mg (aproximadamente 5 mg/m^2) cada 6 horas, con un total de 10 dosis e iniciando el tratamiento 24 horas después del comienzo de la infusión de metotrexato. La vía de administración puede ser intravenosa, intramuscular u oral. En caso de toxicidad gastrointestinal, náuseas o vómitos, el levofolinato debe administrarse por vía parenteral. La monitorización de los niveles séricos de metotrexato es esencial para determinar la dosis óptima y la duración del tratamiento con levofolínico. Deben determinarse al menos una vez al día los niveles de creatinina y metotrexato en suero. La administración de levofolínico, la hidratación y la alcalinización de la orina (pH de 7,0 ó mayor) deberá continuarse hasta que el nivel de metotrexato descienda por debajo de $5 \times 10^{-8} \text{ M}$ o ampliarse el rescate de acuerdo con la siguiente guía:

GUIA POSOLÓGICA DE ISOVORIN PARA EL RESCATE DE DOSIS

ALTAS DE METOTREXATO

SITUACIÓN CLÍNICA	NIVELES SÉRICOS DE MTX	DOSIS DE LEVOFOLÍNICO Y DURACIÓN
Eliminación normal de Metotrexato (MTX)	24 h: $\leq 10^{-5}$ M 48 h: $\leq 10^{-6}$ M 72 h: $< 2 \times 10^{-7}$ M	7,5 mg, oral, IM o IV cada 6 horas, durante 60 horas (10 dosis comenzando 24 horas después inicio infusión MTX).
Retraso final de la eliminación de MTX	72 h: $> 2 \times 10^{-7}$ M 96 h: $> 5 \times 10^{-8}$ M	Continuar con 7,5 mg, oral, IM o IV cada 6 horas, hasta que los niveles de MTX sean inferiores a 5×10^{-8} M
Retraso temprano de eliminación de MTX y/o evidencia de fallo renal Agudo	24 h: $\geq 5 \times 10^{-5}$ M 48 h: $\geq 5 \times 10^{-6}$ M 0 24 h: incremento $\geq 100\%$ niveles de creatinina sérica (ej. incremento desde 0,5 mg/dl hasta 1 g/dl o más)	75 mg IV cada 3 horas, hasta que los niveles de MTX sean inferiores a 10^{-6} M; entonces 7,5 mg IV cada 3 h hasta que los niveles de MTX sean inferiores a 5×10^{-8} M.

Aquellos pacientes que experimentan un retraso temprano en la eliminación de metotrexato probablemente sufren un fallo renal reversible. Además de recibir el tratamiento apropiado con levofolínico, deben ser objeto de una hidratación continuada, alcalinización urinaria y estrecha monitorización del status hidroelectrolítico, hasta que los niveles séricos de metotrexato desciendan por debajo de 5×10^{-8} M y se resuelva el fallo renal.

En algunos pacientes pueden producirse anomalías en la eliminación de metotrexato o en su función renal después de la administración del fármaco, aunque de menor cuantía que las expresadas en la tabla anterior y que pueden o no tener significación clínica. En caso de producirse toxicidad, el rescate con levofolínico debe ampliarse durante 24 horas más (en total 14 dosis en 84 horas) en subsiguientes ciclos de tratamiento.

Siempre que se detecten anomalías en los parámetros de laboratorio o toxicidad clínica, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de que el paciente esté tomando otro medicamento que interaccione con el metotrexato (por ejemplo, medicamentos que puedan interferir su eliminación o su fijación a la albúmina sérica).

Sobredosis de metotrexato

El rescate con levofolínico deberá comenzarse tan pronto como sea posible después de la sobredosis accidental y dentro de las 24 horas siguientes a la administración del metotrexato cuando exista un retraso en su eliminación. Se administrarán 5 mg/m^2 de levofolínico, por las vías oral, IV o IM, cada 6 horas, hasta que el nivel de metotrexato en plasma sea inferior a 5×10^{-8} M. En caso de toxicidad gastrointestinal, náuseas o vómitos, es de elección la administración parenteral.

Deberán determinarse a intervalos de 24 horas los niveles séricos de creatinina y metotrexato. Si el nivel de creatinina sérica se incrementa un 50% sobre el valor basal o si a las 24 horas el nivel de metotrexato es mayor de 5×10^{-6} M, o a las 48 horas es mayor de 9×10^{-7} M, la dosis de levofolínico deberá aumentarse hasta 50 mg/m^2 IV cada 3 horas, hasta que el nivel de metotrexato sea inferior a 5×10^{-8} M.

Al mismo tiempo se procederá a la hidratación (3 L/día) y a la alcalinización de la orina con bicarbonato sódico. La dosis de este último se ajustará para mantener el pH urinario a 7,0 ó superior.

Contraindicaciones

Está contraindicado en la anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas secundarias a la falta de vitamina B₁₂.

Advertencias y precauciones especiales de empleo

Si existiera posibilidad de vómitos o no absorción de levofolínico por parte del paciente, es preferible la administración parenteral a la oral.

El ácido levofolínico no afecta a los efectos tóxicos de metotrexato, como la nefrotoxicidad resultante de la precipitación del fármaco o de sus metabolitos en el riñón.

Este medicamento contiene lactosa. Se han descrito casos de intolerancia a este medicamento en niños y adolescentes. Aunque la cantidad presente en el preparado no es, probablemente suficiente para desencadenar los síntomas de intolerancia, en caso de que aparecieran diarreas el paciente debe consultar a su médico.

Recomendaciones sobre el uso de ácido fólico como suplemento para prevenir daños en el tubo neural

Mujeres que hayan tenido un hijo (o feto) con un defecto en el tubo neural (espina bífida, anencefalia, encefalocele) pueden prevenir el riesgo para siguientes embarazos recibiendo en su dieta un suplemento de ácido fólico.

En estos casos se recomienda planificar un embarazo siguiente, previa consulta médica, para que, a menos que esté formalmente contraindicado, se le prescriba un tratamiento de 4-10 mg al día de ácido fólico por vía oral durante cuatro semanas antes de la concepción y los tres primeros meses de gestación.

Este tratamiento profiláctico deberá realizarse siempre bajo la supervisión del médico y utilizando el ácido fólico como monofármaco, nunca formando parte de preparados polivitamínicos. No se hace extensivo en los casos en que no haya antecedentes de hijo (o feto) con deficiencias en el tubo neural, mujeres con espina bífida o que estén en tratamiento con ácido valproico, ni tampoco a parientes de mujeres que hayan tenido un hijo (o feto) con defectos en el tubo neural.

Interacciones

Los folatos en dosis altas pueden antagonizar parcialmente el efecto antiepiléptico de fenobarbital, fenitoína y primidona, incrementando la frecuencia de crisis en niños susceptibles.

Dosis excesivas de levofolínico pueden neutralizar los efectos quimioterapéuticos de los antagonistas del ácido fólico.

Embarazo y Lactancia

Se han realizado estudios de reproducción en ratas y conejos con d,l-folínico, conteniendo levofolínico en dosis hasta cincuenta veces la dosis terapéutica máxima en humanos. Estos estudios no revelaron ninguna evidencia de daño fetal.

Se desconoce si el levofolínico pasa a la leche materna. No obstante, no se ha demostrado que produzca problemas en el lactante.

Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria

No se han descrito.

Reacciones adversas

Únicamente se han descrito casos aislados de reacciones alérgicas en pacientes tratados con d,l-folínico. No se ha atribuido al uso de levofolínico ninguna otra reacción adversa per se.

Sobredosificación

No se presentan intoxicaciones con el uso de ISOVORIN. La sobredosificación con ácido fólico puede anular el efecto quimioterápico de los antagonistas del ácido fólico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Farmacodinamia

ISOVORIN (ácido levofolínico) es la forma activa del ácido fólico.

El ácido levofolínico es el isómero farmacológicamente activo del ácido 5-formiltetrahidrofólico. El levofolínico no precisa ser reducido por la enzima dihidrofolato reductasa para participar en las reacciones que utilizan los folatos como fuente de unidades de un carbono en los procesos biosintéticos. El ácido levofolínico atraviesa las membranas celulares mediante transporte activo y pasivo.

La administración de levofolínico puede "rescatar" a las células normales y por tanto prevenir la toxicidad de los antagonistas del ácido fólico como el Metotrexato, que actúa inhibiendo la dihidrofolato reductasa. Asimismo, actúa como modulador bioquímico aumentando los efectos terapéuticos y tóxicos de las fluoropirimidinas antineoplásicas como el 5-fluorouracilo. El 5-fluorouracilo es metabolizado a 5-fluoro-2'-deoxiuridina-5'-fosfato (Fd UMP), el cual forma un complejo ternario estable con 5,10-metilenotetrahidrofolato en concentraciones altas y con la timidilato-sintetasa, impidiendo la síntesis de timidina.

Farmacocinética

Biodisponibilidad

La biodisponibilidad absoluta del ácido levofolínico (15 mg) no difiere estadísticamente de una dosis equivalente (30 mg) de d,l-folínico (74,3% vs 65,4%). La absorción oral del ácido levofolínico es saturable con dosis superior a 22,5 mg. En un estudio piloto en el que se evaluó la absorción de ácido levofolínico con dosis orales entre 15 y 30 mg, la biodisponibilidad absoluta fue similar en sujetos que recibieron dosis de 15 y 22,5 mg (76,0% vs 72,4%). En los sujetos que recibieron las dosis de 15 y 30 mg, los niveles de absorción para la dosis alta disminuyeron significativamente (73,6% vs 36,7%). Estos resultados corroboran la ya conocida absorción saturable de los folatos.

Se ha evaluado la proporcionalidad de las dosis de ISOVORIN Comprimidos de 2,5; 7,5 y 12,5 mg, hallándose unos valores del Area Bajo la Curva del 5-metil-THF para las dosis de 2,5 mg; 7,5 mg y 12,5 mg de ácido levofolínico de 1:2,8:5 respectivamente, lo que indica que las Areas Bajo la Curva aumentan proporcionalmente con el aumento de la dosis.

La biodisponibilidad absoluta del ácido d,l-folínico administrado por vía intramuscular es del 100%. la biodisponibilidad y absorción IM del levofolínico no se han establecido.

Distribución y niveles plasmáticos

La farmacocinética del levofolínico ha sido estudiada después de la administración oral e intravenosa de una dosis de 15 mg, en hombres voluntarios sanos.

Después de la administración intravenosa rápida, la concentración sérica media total de tetrahidrofolato (THF total) fue de 1.722 ng/ml. Asimismo, la concentración media en suero de l-5-metil-THF fue de 275 ng/ml y el tiempo medio para alcanzar dicha concentración fue de 0,9 horas. La semivida para el THF total y el l-5-metil-THF fue de 5,1 y 6,8 horas, respectivamente.

Después de la administración oral, la concentración sérica media total de THF fue de 383 ng/ml y el tiempo medio para alcanzar dicha concentración fue de 2,7 horas. La concentración media de l-5-metil-THF alcanzó los 267 ng/ml y el tiempo medio para alcanzar dicha concentración fue de 2,9 horas. La semivida para el THF total y el l-5-metil-THF fue de 4,9 y 6,2 horas, respectivamente.

Metabolismo

In vivo, el levofolínico es transformado en ácido l-5-metiltetrahidrofólico (l-5-metil-THF), que es la primera forma activa circulante del folato reducido. El levofolínico y el l-5-metil-THF son poliglutamados intracelularmente mediante la enzima folilpoliglutamato sintetasa. Los Folilpoliglutamatos son activos y participan en las reacciones bioquímicas que requieren folatos reducidos.

Eliminación

El levofolínico y el l-5-metil-THF son eliminados por vía renal.

DATOS FARMACÉUTICOS

Excipientes

Lactosa, celulosa microcristalina, almidón glicolato sódico, dióxido de silicio y estearato magnésico.

Incompatibilidades

No se han descrito.

Período de validez

2 años.

Condiciones de almacenamiento

Conservar a temperatura controlada (15-30° C) y proteger de la luz.

Precauciones especiales de conservación

Ver condiciones de almacenamiento.

Naturaleza y contenido del recipiente

ISOVORIN Comprimidos se envasan en blisters de PVC-PVDC/Aluminio-PVDC.

Instrucciones de uso y manipulación

Ver los epígrafes de Posología y normas de administración y período de validez.

PRESENTACIONES

ISOVORIN[®] 5 mg Comprimidos, 30 comprimidos.

ISOVORIN[®] 7,5 mg Comprimidos, 30 comprimidos.

CONDICIONES DE DISPENSACIÓN

Con receta médica.

LABORATORIO TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN

Pfizer, S.L
Avenida de Europa, 20 B;
Parque Empresarial La moraleja (Alcobendas)
28108 (MADRID)

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISIÓN

Mayo 2010