

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
GYNOFER FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto contiene:

Ácido Fólico 1,000 mg

Hierro (como Complejo de hierro III hidróxido polimaltosa) 100,000 mg

Excipientes: *(colocar listado cualitativo de excipientes según fórmula autorizada)*

CLASIFICACION FARMACOLOGICA:

Complejo polimaltosa de Hierro en combinación con Ácido Fólico.

Clasificación ATC: B03AD04

FARMACOLOGIA:

El hierro y el ácido fólico son, esencialmente, dos factores necesarios en fases sucesivas de la hematopoyesis.

El ácido fólico es un compuesto biológicamente inactivo que pertenece al complejo vitamínico B y es el sustrato para la producción del ácido tetrahidrofólico a través de una reducción enzimática in vivo.

El ácido tetrahidrofólico es una coenzima activa que posee varias funciones, entre las que se destacan la biosíntesis de aminoácidos como, la glicina y la metionina, la síntesis de las bases purinas y pirimidinas de los ácidos nucleicos, mantención de una eritropoyesis normal y participación en el metabolismo de la histidina.

La deficiencia de ácido fólico produce una síntesis defectuosa de ADN en las células que se encuentran en replicación cromosómica. Esto lleva a que las células de mayor recambio sean afectadas frente a una deficiencia de ácido fólico, como es el caso del sistema hematopoyético. Clínicamente, el primer signo de la deficiencia de ácido fólico es una anomalía morfológica en las células precursoras de la médula ósea, debido al trastorno en la síntesis de ADN, lo que determina la formación de glóbulos rojos anormalmente grandes, llamados megaloblastos. Este trastorno se conoce como anemia megaloblástica o anemia por deficiencia de ácido fólico.

El ión hierro es indispensable en la síntesis de la hemoglobina y mioglobina, compuestos necesarios para el transporte y utilización del oxígeno. El hierro entra también en la composición de un gran número de enzimas implicadas en la transferencia de energía, teniendo como ejemplo la citocromooxidasa, la xantinaoxidasa y la succinato deshidrogenasa.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
GYNOFER FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

FARMACOCINETICA:**Ácido fólico**

El ácido fólico es absorbido rápidamente en el tracto gastrointestinal después de su administración oral, principalmente en la porción proximal del intestino delgado, alcanzando su concentración plasmática máxima 30 a 60 minutos después de la ingesta.

La mayoría de los folatos en los alimentos están presentes principalmente como poliglutamatos, que son menos absorbidos que los monoglutamatos. El monoglutamato se obtiene mediante una hidrólisis enzimática del poliglutamato en la superficie del borde ciliado de las células de la mucosa yeyunal.

El ácido fólico sintético tiene una biodisponibilidad cercana al 100% en estados de ayuno y de un 85 – 100% cuando se administra con alimentos, mientras que la biodisponibilidad del ácido fólico natural que está presente en los alimentos es cercana al 50%. La concentración plasmática total para los folatos se considera normal en un rango entre 0,005 – 0,015 ug/ml, por lo que concentraciones menores a 0,005 ug/ml indicarían una deficiencia de folatos y concentraciones menores a 0,002 ug/ml usualmente denotan la presencia de una anemia megaloblástica.

El ácido tetrahidrofólico y sus derivados se distribuyen en todos los tejidos corporales e inclusive en la leche materna. En el plasma la mitad del folato está libre y el resto está unido inespecíficamente a la proteína albúmina.

El hígado almacena el folato y a través de una reducción y conjugación lo convierte en el metabolito N⁵ – metiltetrahydrofolato, el que es secretado en la bilis y reabsorbido en la mucosa intestinal, quedando disponible para los tejidos extrahepáticos. Los tejidos extrahepáticos acumulan folato a concentraciones por encima del plasma, mediante desmetilación y formación de poliglutamatos.

En el hígado y en presencia de ácido ascórbico, el ácido fólico es convertido a su metabolito activo, el ácido tetrahidrofólico, a través de la reducción enzimática por la enzima dihidrofolato reductasa. Este ácido tetrahidrofólico es hidrolizado por la folato hidrolasa en el tracto gastrointestinal, convirtiéndose en la forma activa monoglutamato. Una proteína de membrana interactúa con el folato en la internalización del complejo receptor-monoglutamato; dentro del enterocito es poliglutamado, con lo cual se retiene dentro de la célula, se mantiene un gradiente de concentración para la captación de más folato, quedando disponible para las reacciones dependientes del folato. Subsecuentemente, para ser liberado en la circulación portal, nuevamente es convertido en el hígado a monoglutamato, es metilado y reducido, obteniéndose el metabolito N⁵ – metiltetrahydrofolato. La circulación enterohepática del folato es equivalente a aproximadamente un tercio de la ingestión dietética.

La eliminación del ácido fólico es por vía renal y los niveles urinarios del folato excretado están relacionados con la dosis administrada.

Trazas de ácido fólico son eliminadas en la orina cuando se administran por vía oral pequeñas dosis de 0,1 – 0,2 mg de ácido fólico en adultos sanos.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
GYNOFER FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Para dosis administradas de 2,5 – 5 mg de ácido fólico, aproximadamente el 50% de la dosis es excretada en la orina y para dosis por sobre los 15 mg de ácido fólico, se puede recuperar en la orina más del 90% de la dosis administrada.

La pérdida fecal de folato es poca, ya que la absorción yeyunal es un proceso muy eficiente y la excreción fecal se produce fundamentalmente por la síntesis de la flora intestinal, no reflejando la ingestión oral de ácido fólico.

Hierro

El perfil farmacocinético del hierro después de la administración oral del complejo de hierro (III) polimaltosa es muy diferente al de las sales ferrosas. El complejo de hidróxido de hierro III polimaltosa es un complejo hidro- soluble de hidróxido de hierro férrico polinuclear y dextrina parcialmente hidrolizada (polimaltosa) resulta ser estable. Al estar en una forma no iónica, el hierro no interactúa con componentes de los alimentos y no induce la generación de especies reactivas del oxígeno.

Durante las primeras seis horas después de la administración de complejo de hierro (III) polimaltosa, sólo se observa un aumento insignificante de la concentración de hierro en el plasma, es decir, como se esperaba a partir del tamaño del complejo, no hay prácticamente ninguna difusión pasiva a través de los espacios intercelulares. Sin embargo, 2-3 semanas después de la aplicación de complejo de hierro (III) polimaltosa la incorporación de hierro en los eritrocitos no es significativamente diferente a la observada con sales ferrosas.

La biodisponibilidad del hierro después de la administración de complejo de hierro (III) polimaltosa, sulfato ferroso o fumarato ferroso ha sido similar, así como el aumento de la hemoglobina comparable utilizando complejo de hierro (III) polimaltosa o sulfato ferroso a la misma dosis (100 mg dos veces al día de hierro). Curiosamente, la absorción de hierro a partir de complejo de hierro (III) polimaltosa parece aumentar en presencia de alimentos, a diferencia de las sales ferrosas orales, situación en donde se disminuye la absorción.

Al igual que con las preparaciones más simples, no hay correlación entre el AUC y la biodisponibilidad medida por la captación de eritrocitos de hierro y, por tanto, las mediciones del AUC de hierro plasmático no son pertinentes para las estimaciones de la eficacia de la vía oral del complejo de hierro (III) polimaltosa.

INDICACIONES:

Indicado en estados carenciales de hierro y ácido fólico y en estados fisiológicos de mayor demanda.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
GYNOFER FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

POSOLOGIA:

Vía de administración: Oral.

Los comprimidos se deben administrar de preferencia durante o después de las comidas.

Dosis usual en adultos: Administrar 1 comprimido una vez al día.

CONTRAINDICACIONES:

Su uso se encuentra contraindicado en las siguientes situaciones clínicas:

- Antecedentes de hipersensibilidad al hierro, al ácido fólico o a alguno de los componentes de la formulación
- Antecedentes de Hemosiderosis y hemocromatosis primaria o secundaria.
- Antecedentes de Anemia que no se deben a la deficiencia de hierro (por ejemplo anemia hemolítica, anemia megaloblástica producida por una deficiencia de cianocobalamina o Vitamina B12).
- Trastornos en la utilización de hierro (anemia por envenenamiento de plomo, anemia sideroacréstica y talasemia).
- No usar en pacientes con insuficiencia renal o hepática grave.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- **Embarazo:** No se han documentado problemas en humanos con el uso de ácido fólico y de hierro en las cantidades normalmente recomendadas durante el embarazo. El ácido fólico atraviesa la placenta, sin embargo, estudios controlados y adecuados en humanos no han demostrado que este ácido presente efectos adversos en el feto. Existen algunos estudios que indican que la suplementación de ácido fólico como monoterapia o en combinación con otras vitaminas, antes de la fecundación y durante el primer trimestre de embarazo, puede disminuir la incidencia de defectos en el tubo neural del feto.
- **Lactancia:** El ácido fólico se distribuye en la leche materna, sin embargo, no se han documentado problemas cuando es usado en humanos en las dosis diarias recomendadas. Se desconoce si el Hierro polimaltosa se distribuye en la leche materna.
- **Uso pediátrico:** Este medicamento no está recomendado en pacientes pediátricos.
- **Uso en pacientes de edad avanzada:** No se han documentado problemas cuando se usa este medicamento, en las dosis diarias recomendadas, para pacientes geriátricos.
- **Anemias:** El ácido fólico y el hierro deben ser administrados con precaución cuando el paciente presenta una anemia de causa no diagnosticada, ya que por ejemplo el tratamiento de una anemia perniciosa con ácido fólico presenta una mejoría en las manifestaciones hematológicas, pero las lesiones neurológicas no se

FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL GYNOFER FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

previenen e incluso pueden progresar hasta ocasionar un daño severo en el sistema nervioso central. En la anemia perniciosa es necesario administrar adecuadas dosis de Vitamina B₁₂ para prevenir, detener o mejorar los cambios neurológicos.

- **Valores de laboratorio alterados:** El uso continuo y prolongado de ácido fólico puede reducir los niveles sanguíneos de Vitamina B₁₂, siendo necesario realizar un recuento sanguíneo de esta vitamina en forma regular cuando la suplementación con ácido fólico es prolongada.
- Se recomienda una suplementación o aumento de la ingesta recomendada de ácido fólico y de hierro en pacientes que presentan las siguientes condiciones: nutrición inadecuada, alimentación parenteral total, pérdida de peso acelerada, trastornos en la absorción intestinal (enfermedad celíaca, diarrea crónica), alcoholismo crónico, fiebre crónica, gastrectomías, hemodiálisis crónica, síndromes de malabsorción asociados a enfermedades hepato-biliares (alcoholismo con cirrosis, disfunción hepática), estrés prolongado, embarazo, lactancia o presencia de anemia hemolítica.
- Las recomendaciones específicas para cada vitamina o mineral dependen de la edad, el sexo, los requerimientos y la condición física de cada persona. La mejor manera de satisfacer los requerimientos diarios de vitaminas o minerales esenciales es consumir una dieta balanceada que contenga una variedad de productos de los grupos básicos de los alimentos.

INTERACCIONES:

Se ha descrito que con el ácido fólico pueden ocurrir interacciones con los siguientes medicamentos:

- **Fenitoína:** El ácido fólico puede disminuir los efectos de la fenitoína sobre el sistema nervioso central a través de un antagonismo, siendo necesario aumentar la dosis de ésta mientras el paciente recibe una suplementación de ácido fólico.
- **Antiácidos que contienen aluminio o magnesio:** El uso prolongado de antiácidos que contienen aluminio o magnesio alteran el pH del intestino delgado, lo que puede disminuir la absorción del ácido fólico. Se recomienda administrar el antiácido al menos dos horas después de tomar el ácido fólico.
- **Colestiramina:** El uso simultáneo puede disminuir la absorción del ácido fólico. En pacientes con terapia prolongada de colestiramina se recomienda administrar el ácido fólico a lo menos 1 hora antes o 4 – 6 horas después de la ingesta de colestiramina.
- **Anticonceptivos orales, estrógenos, fenobarbital, primidona, carbamazepina o analgésicos de uso prolongado:** En terapias prolongadas de estos medicamentos es posible un aumento de los requerimientos de ácido fólico.
- **Metotrexato o triamtereno o trimetoprima:** Terapias prolongadas o altas dosis de estos medicamentos pueden provocar un antagonismo del ácido fólico a través de una inhibición de la dihidrofolato reductasa.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
GYNOFER FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

- **Sulfonamidas (incluida la sulfasalazina):** El uso simultáneo puede disminuir la absorción del ácido fólico, lo que aumenta sus requerimientos.
- **Antibióticos (cloranfenicol, nitrofurantoína):** El antibiótico puede interferir con el método de ensayo microbiológico para determinar las concentraciones del ácido fólico a nivel plasmático y en los eritrocitos, causando resultados falsamente bajos.
- **Suplementos de Zinc:** No se recomienda el uso simultáneo, ya que algunos estudios han demostrado que el folato puede disminuir la absorción del zinc en presencia de dosis no excesivas de zinc.

Se ha descrito que con el hierro pueden ocurrir interacciones con los siguientes medicamentos:

- **Antiácidos que contienen calcio o magnesio:** La administración simultánea de ciertos antiácidos (por ejemplo aquellos a base de carbonato de calcio o de silicato de magnesio) reduce la absorción del hierro a nivel intestinal debido a la formación de complejos difícilmente solubles. Por este motivo, las preparaciones que contienen hierro para vía oral, no deben administrarse dentro de las dos horas anteriores o posteriores a la administración de un antiácido.
- **Tetraciclinas:** Las tetraciclinas forman compuestos con hierro de difícil solubilidad, con lo cual puede observarse una disminución en la absorción de hierro así como de las tetraciclinas. Si es necesario administrar ambos medicamentos, las tetraciclinas deberían administrarse tres horas después o dos horas antes de la administración del medicamento que contiene hierro.
- **Penicilamina:** Luego de un tratamiento antibiótico, la absorción de la penicilamina, sus compuestos y/o sus fosfatos administrados luego de las comidas está reducida. Si un paciente debe ingerir estas preparaciones de penicilamina durante un tratamiento antibiótico, debe respetarse un intervalo de al menos dos horas entre la ingesta de ambos productos.
- **Quinolonas:** La ingestión concomitante de preparaciones orales de hierro y quinolonas por vía oral (por ejemplo ciprofloxacina, norfloxacina, ofloxacina) puede provocar una disminución de la absorción oral y de las concentraciones séricas y urinarias de las quinolonas. En el caso de que se deban utilizar ambas medicaciones, éstas deben administrarse en el mismo momento o dentro de las dos horas siguientes a la ingesta de las quinolonas.
- **Cloranfenicol:** Luego de la administración simultánea de cloranfenicol y Hierro, la respuesta a un tratamiento antibiótico puede verse retardada.

REACCIONES ADVERSAS:

Los medicamentos pueden producir algunos efectos no deseados además de los que se pretende obtener.

**FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
GYNOFER FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

La frecuencia de las reacciones adversas se define como: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($< 1/100$, $\geq 1/10$), poco frecuente ($< 1/1.000$, $\geq 1/100$) y rara ($< 1/10000$, $\geq 1/1000$).

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones alérgicas como broncoespasmos (respiración entrecortada; agitación; sensación de estrechez en el pecho y asma).

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuentes: Heces de coloración oscura.

Frecuentes: Diarrea, náuseas, dispepsia.

Poco frecuentes: Dolor abdominal, vómitos, estreñimiento, manchas en los dientes.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: eritema (enrojecimiento de la piel); rash cutáneo.

Trastornos del sistema nervioso

Raras: Dolor de cabeza.

SOBREDOSIS:

El hierro contenido en el complejo polimaltosa, no se halla como hierro libre en el tracto gastrointestinal y por lo tanto no puede ser absorbido por difusión.

Los síntomas conocidos de sobredosis de otras preparaciones de hierro (sales de hierro II) son: dolor abdominal, vómitos, diarrea, convulsiones, estados de shock, caída de la tensión arterial, acidosis metabólicas, calambres o coma.

El tratamiento es necesario si hay más de 30 mg de hierro elemental por kilogramo de peso corporal ha sido ingerido. El lavado gástrico se puede llevar a cabo en las primeras etapas, o si esto no es posible, se debe inducir el vómito. Dar desferrioxamina oral (2 g para un niño y 5 g para un adulto) y emolientes. Si los niveles de hierro plasmático a las 4 horas o más después de la ingestión son más de 5 mg/L en un niño, u 8 mg/L en un adulto, o si el paciente se encuentra en estado de shock o coma, intramuscular o deferoxamina intravenosa debe ser utilizado.

El ácido fólico tiene un bajo perfil agudo y crónico de la toxicidad y no se ha divulgado ningún informe de sobredosificación en la literatura científica.

Los pacientes adultos que recibieron una dosis diaria de 400 mg de ácido fólico por 5 meses y luego siguieron con una dosis diaria de 10 mg durante 5 años, no presentaron ningún efecto secundario adverso.

Ref.: RF845184/17 Reg. I.S.P. N° F-24497/18
FOLLETO DE INFORMACION AL PROFESIONAL
GYNOFER FOL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

PRESENTACION:

Envases con xxx comprimidos recubiertos.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar a no más de 30°C. Mantener fuera del alcance de los niños.

BIBLIOGRAFIA

“USP DI, Drug Information for the Health Care professional”, 27th, Edition, Vol. I, Eds. Micromedex, Inc., Taunton, Massachusetts, U.S.A., 2007, p. 1457 – 1459.

Agencia Española de medicamentos y productos Sanitarios; Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS; Ficha Técnica: BIALFER 90 mg + 1 mg comprimidos recubiertos con película. Revisado: Noviembre 2008
http://www.aemps.gob.es/cima/dohtml/ft/68945/FichaTecnica_68945.html

“Review The Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Iron Preparations”; Peter Geisser and Susanna Burckhardt. Pharmaceutics 2011, 3, 12-33.