

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Isovorin 5 mg comprimidos
Isovorin 7,5 mg comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Isovorin 5 mg comprimidos: cada comprimido contiene 5 mg de ácido levofolínico en forma de levofolinato cálcico.

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 211,3 mg de lactosa anhidra

Isovorin 7,5 mg comprimidos: cada comprimido contiene 7,5 mg de ácido levofolínico en forma de levofolinato cálcico

Excipiente con efecto conocido:

Cada comprimido contiene 316 mg de lactosa anhidra

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Isovorin 5 mg comprimidos:

comprimidos ovales, biconvexos, de color blanquecino, marcados con “LL” en la cara inferior y “I7” en la cara superior.

Isovorin 7,5 mg comprimidos:

comprimidos ovales, biconvexos, de color blanquecino, marcados con “LL” en la cara inferior y “7.5” en la cara superior.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

- Tratamiento de anemia megaloblástica por déficit de folatos.
- Disminuir la toxicidad y contrarrestar la acción de los antagonistas del ácido fólico como el metotrexato en terapia citotóxica, y sobredosis. En terapia citotóxica, este proceso es conocido comúnmente como "Rescate con Folinato Cálcico".

4.2. Posología y forma de administración

Posología

La dosis máxima (una toma, en administración oral) es de 22,5 mg debido a la absorción intestinal saturable (ver sección 5.2)

Tratamiento de la deficiencia de folatos (anemia megaloblástica).

La dosis recomendada de levofolínico es de 2,5 - 5 mg cada 24 horas (en general un comprimido al día) normalmente durante 10-15 días.

Rescate de levofolinato cálcico en la terapia con metotrexato

Como el régimen de dosificación para el rescate con levofolinato cálcico depende ampliamente de la posología y método de administración de dosis intermedias o altas de metotrexato, el protocolo con metotrexato determinará el régimen de dosis de rescate con levofolinato cálcico. Por tanto, es mejor referirse al protocolo aplicado de metotrexato de dosis intermedias o altas, en lo que respecta a la posología y método de administración del levofolinato cálcico.

Las siguientes pautas pueden servir para ilustrar los regímenes utilizados en adultos, ancianos y niños:

El rescate con levofolinato cálcico tiene que realizarse mediante administración parenteral en pacientes con síndromes de malabsorción u otros trastornos gastrointestinales cuando la absorción enteral no esté asegurada. Deben administrarse dosis por encima de 12.5 a 25 mg por vía parenteral debido a la absorción enteral saturable del levofolinato cálcico.

El rescate con levofolinato cálcico es necesario cuando el metotrexato se administra a dosis que exceden los 500 mg/m² de superficie corporal y tiene que considerarse la posibilidad con dosis de 100 mg - 500 mg/m² de superficie corporal.

La dosis y duración del rescate con levofolinato cálcico depende del tipo y la dosis de la terapia con metotrexato, la aparición de síntomas de toxicidad y la capacidad de excreción individual para el metotrexato. Como norma, la primera dosis de levofolinato cálcico es de 7.5 mg (3 a 6 mg/m²) para administrarse entre 12-24 horas (24 horas como máximo) después del inicio de la perfusión de metotrexato. La misma dosis se administra cada 6 horas a lo largo de un periodo de 72 horas. Después de varias dosis por vía parenteral, puede cambiarse el tratamiento a la administración de la forma oral.

Además de la administración de levofolinato cálcico, las medidas para asegurar una pronta excreción del metotrexato (mantenimiento de un elevado rendimiento urinario y alcalinización de la orina) son parte integral del tratamiento de rescate con levofolinato cálcico. La función renal debe ser monitorizada mediante medidas diarias de la creatinina sérica.

48 horas después del inicio de la perfusión del metotrexato, debe medirse el nivel residual del mismo. Si el nivel residual de metotrexato es mayor de 0,5 µmol/l, se deberán adaptar las dosis de levofolinato cálcico de acuerdo a la siguiente tabla:

Nivel sanguíneo residual de metotrexato 48 horas después del inicio de la administración de metotrexato:	Levofolinato cálcico adicional a administrarse cada 6 horas durante 48 horas o hasta que los niveles de metotrexato estén por debajo de 0,05
--	--

	$\mu\text{mol/l}$:
$\geq 0,5 \text{ mol/l}$	7.5 mg/ m^2
$\geq 1,0 \text{ mol/l}$	50 mg/ m^2
$\geq 2,0 \text{ mol/l}$	100 mg/ m^2

Antídoto para los antagonistas de ácido fólico, trimetrexato, trimetoprima y pirimetamina:

- ... Toxicidad de trimetoprima:
 - Después de interrumpir la trimetoprima, debe administrarse una dosis de 1.5 a 5 mg diarios de levofolinato cálcico hasta recuperar un recuento sanguíneo normal.

- ... Toxicidad de pirimetamina:
 - En caso de administración de altas dosis o de tratamiento prolongado con dosis bajas de pirimetamina, deben administrarse simultáneamente de 2.5 a 25 mg de levofolinato cálcico, basándose en los resultados de los recuentos sanguíneos periféricos.

- ... Toxicidad de trimetrexato:
 - Prevención: debe administrarse levofolinato cálcico cada día durante el tratamiento con trimetrexato y durante 72 horas después de la última dosis de trimetrexato.

El levofolinato cálcico puede administrarse por vía oral con cuatro dosis de 20 mg/m^2 administradas a intervalos de tiempo iguales. Las dosis diarias de levofolinato cálcico deben ajustarse dependiendo de la toxicidad hematológica del trimetrexato.

- Sobredosis (posiblemente con dosis de trimetrexato superiores a 90 mg/m^2 sin administración concomitante de folinato cálcico): después de interrumpir el trimetrexato, 20 mg/m^2 levofolinato cálcico debe administrarse cada 6 horas durante 3 días.

Forma de administración

Administración oral

El comprimido puede tomarse en ayunas o después de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

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

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

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El levofolinato cálcico puede enmascarar la anemia perniciosa y otras anemias megaloblásticas secundarias a la falta de vitamina B₁₂.

Muchos agentes citotóxicos - inhibidores directos o indirectos de la síntesis de ADN - conducen a una macrocitosis (hidroxicarbamida, citarabina, mercaptopurina, tioguanina). Dicha macrocitosis no debe tratarse con ácido fólico.

Levofolinato cálcico/metotrexato

La sobredosis accidental con antagonistas de folatos, como el metotrexato, debe ser tratada rápidamente como una emergencia médica. A medida que aumenta el intervalo de tiempo entre la administración de metotrexato y el rescate con levofolinato cálcico, desciende la efectividad del levofolinato cálcico en contrarrestar la toxicidad.

Levofolinato cálcico no tiene efecto en la toxicidad no hematológica del metotrexato como la nefrotoxicidad resultante de la precipitación de metotrexato y/o su metabolito en el riñón. Los pacientes que experimenten eliminación retardada de metotrexato son propensos a desarrollar fallo renal reversible y todas las toxicidades asociadas a metotrexato. La presencia de insuficiencia renal pre-existente o inducida por metotrexato está potencialmente asociada con la excreción retardada de metotrexato y puede incrementar la necesidad de dosis mayores o un uso más prolongado de levofolinato cálcico.

La posibilidad de que el paciente que esté tomando otros medicamentos que interaccionen con metotrexato (por ejemplo medicamentos que interfieran en la eliminación de metotrexato o se unan a la albúmina sérica) debe ser siempre considerada cuando sean observadas anormalidades de laboratorio o toxicidad clínica.

Dosis excesivas de levofolinato cálcico deben ser evitadas ya que puede afectar a la actividad antitumoral de metotrexato, especialmente en tumores del SNC donde el levofolinato cálcico se acumula después de repetidos tratamientos.

La resistencia a metotrexato como resultado de un transporte de membrana disminuido implica también la resistencia al rescate con ácido fólico ya que ambos medicamentos comparten el mismo sistema de transporte.

Pruebas de laboratorio

Metotrexato/levofolinato cálcico

- Niveles séricos de creatinina y niveles séricos de metotrexato, al menos una vez al día.
- pH en orina: en casos de sobredosis de metotrexato o excreción retardada, monitorización apropiada para asegurar el mantenimiento de $\text{pH} \geq 7,0$.

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

Las 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 2 a 5 mg al día de ácido levofolínico 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 familiares de mujeres que hayan tenido un hijo (o feto) con defectos en el tubo neural.

Este medicamento contiene lactosa y sodio.

Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En la administración de levofolinato cálcico junto con antagonistas del ácido fólico (por ejemplo, cotrimoxazol, pirimetamina) la eficacia del antagonista del ácido fólico puede verse reducida o neutralizada por completo.

Los folatos en dosis altas pueden antagonizar parcialmente el efecto antiepiléptico de fenobarbital, fenitoína, succinimidas y primidona, incrementando la frecuencia de ataques (puede observarse una disminución de los niveles plasmáticos de los medicamentos anticonvulsivantes inductores enzimáticos debido a un aumento del metabolismo hepático, por ser los folatos uno de los cofactores).

De acuerdo con datos preliminares de estudios en animales y humanos, cuando se administran concomitantemente metotrexato, por vía intratecal, y d,l-folínico, las concentraciones de metotrexato que se alcanzan en el fluido cerebroespinal son entre 1 y 3 veces menores de las habituales, debido a que se produce la penetración de pequeñas cantidades de 5-metiltetrahidrofolato (metabolito del d,l-folínico) en dicho fluido. Por tanto, dosis altas de levofolínico pueden reducir la eficacia de metotrexato administrado por vía intratecal.

4.6 Embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Sin embargo, no existen indicios de que el ácido fólico tenga efectos nocivos si se administra durante el embarazo.

Durante el embarazo, metotrexato solo debe administrarse bajo condiciones estrictas en las que se deben valorar los beneficios del medicamento para la madre frente a los posibles peligros para el feto.

El uso de 5-fluoruracilo y metotrexato está generalmente contraindicado durante el embarazo y la lactancia; también el uso combinado de ácido L-folínico (como levofolinato cálcico) con 5-fluoruracilo o metotrexato.

Lactancia

Se desconoce si el folinato cálcico se excreta en la leche materna. Puede utilizarse el levofolinato cálcico durante la lactancia si se considera necesario de acuerdo con las indicaciones terapéuticas.

Fertilidad

El ácido folínico es un producto intermedio en el metabolismo del ácido fólico y se produce naturalmente en el organismo. No se han realizado estudios de fertilidad con folinato cálcico en animales.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No se han realizado estudios clínicos adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas o en periodo de lactancia.

Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Sin embargo, no existen indicios de que el ácido fólico tenga efectos nocivos si se administra durante el embarazo.

Durante el embarazo, metotrexato solo debe administrarse bajo condiciones estrictas en las que se deben valorar los beneficios del medicamento para la madre frente a los posibles peligros para el feto.

El uso de 5-fluoruracilo y metotrexato está generalmente contraindicado durante el embarazo y la lactancia; también el uso combinado de ácido L-folínico (como levofolinato cálcico) con 5-fluoruracilo o metotrexato.

Lactancia

Se desconoce si el folinato cálcico se excreta en la leche materna. Puede utilizarse el levofolinato cálcico durante la lactancia si se considera necesario de acuerdo con las indicaciones terapéuticas.

Fertilidad

El ácido folínico es un producto intermedio en el metabolismo del ácido fólico y se produce naturalmente en el organismo. No se han realizado estudios de fertilidad con folinato cálcico en animales.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

4.8. Reacciones adversas

Tabla de reacciones adversas

En la siguiente tabla se presenta la clasificación de órganos del sistema MedDRA. Se han evaluado las frecuencias según la siguiente clasificación: 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).

Sistema de clasificación de órganos	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)
Trastornos del sistema inmunológico			Hipersensibilidad, Reacción /anafiláctica Shock anafiláctico	
Trastornos de la piel y del tejido			Urticaria	

Sistema de clasificación de órganos	Poco frecuentes ≥ 1/1.000 a < 1/100	Raras ≥ 1/10.000 a < 1/1.000	Muy raras < 1/10.000	Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
subcutáneo				
Trastornos psiquiátricos		Insomnio, agitación y depresión*		
Trastornos del sistema nervioso		Convulsiones y/o síncope		
Trastornos gastrointestinales		Trastornos gastrointestinales*		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				Pirexia

* Después de la administración de dosis elevadas

Se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), algunos de ellos mortales, en pacientes tratados con levofolinato cálcico en combinación con otros fármacos cuya asociación con estos trastornos es conocida. No puede excluirse alguna contribución del levofolinato cálcico en estos casos de SSJ/NET.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. Sobredosis

No se han notificado secuelas en pacientes que han recibido levofolinato cálcico en cantidad significativamente mayor que la dosis recomendada. Sin embargo, unas cantidades excesivas de levofolinato cálcico pueden anular el efecto quimioterápico de los antagonistas del ácido fólico.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes detoxificantes en el tratamiento antineoplásico, levofolinato cálcico.
Código ATC: V03AF

El 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.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Biodisponibilidad y absorción

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.

Tras administrar las dosis de 2,5; 7,5 y 12,5 mg en comprimidos de levofolínato calcico, los valores del ratio del AUC del 5-metil-THF fueron 1; 2,8 y 5 respectivamente, lo que indica que las áreas 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

Después de la administración oral en hombres voluntarios sanos de una dosis de 15 mg, la C_{max} THF fue de 383 ng/ml y la T_{max} fue de 2,7 horas. La C_{max} de l-5-metil-THF alcanzó los 267 ng/ml y el tiempo medio para alcanzar dicha concentración (T_{max}) 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.

Después de la administración intravenosa rápida de una dosis de 15 mg, en hombres voluntarios sanos, la C_{max} 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 la T_{max} 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.

Biotransformación

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.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No se han realizado estudios de genotoxicidad, potencial carcinogénico, fertilidad y toxicidad para el desarrollo pre/postnatal con folinato cálcico.

Se han realizado estudios de toxicidad para la reproducción embrionaria y fetal en ratas y conejos. Las ratas recibieron dosis de hasta 1800 mg/m², que es 9 veces la dosis máxima recomendada en humanos, y los conejos recibieron dosis de hasta 3600 mg/m², que es 18 veces la dosis humana máxima recomendada. No se observó toxicidad embriofetal en ratas. A la dosis máxima en conejos, hubo un ligero aumento de las reabsorciones embrionarias y ningún otro efecto adverso sobre el desarrollo embriofetal. No se observaron reabsorciones en grupos de dosis de 6 veces la dosis máxima humana recomendada.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa
Celulosa microcristalina
Almidón glicolato sódico de patata
Dióxido de silicio
Estearato magnésico

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3 Período de validez

2 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C y protegido de la luz.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de Aluminio/PVC-PVDC.
Envases de 30 comprimidos.

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 la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer, S.L.
Avenida de Europa, 20 B
Parque Empresarial La Moraleja (Alcobendas (Madrid))
28108 - España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Isovorin 5 mg comprimidos: 61.291
Isovorin 7,5 mg comprimidos: 61.292

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

Octubre de 1996

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2023

La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página Web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) <http://www.aemps.gob.es/>