

# ACIFOL FE

Ácido Fólico 0,5 mg

Hierro Elemental 100 mg (como Hierro Polimaltosato 370,37 mg)

Cianocobalamina 0,2 mg

Comprimidos recubiertos  
Vía de administración oral

## Industria Argentina - Venta bajo receta

### FÓRMULA

Cada comprimido recubierto contiene:

**Principios activos:** Ácido fólico 0,5 mg;

Hierro elemental 100 mg (como Hierro Polimaltosato 370,37 mg);

Cianocobalamina 0,2 mg.

**Excipientes:** Croscarmelosa sódica 38,00 mg; Dióxido de silicio coloidal 4,43 mg; Celulosa microcristalina 54,22 mg; Almidón glicolato de sodio 28,00 mg; Esterato de magnesio 2,14 mg; Manitol 60,43 mg; Povidona 26,00 mg; Copovidona 15,62 mg; Alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado 6,00 mg; Dióxido de titanio 0,91 mg; Polietilenílico 3350 3,03 mg; Talco 2,22 mg; Índigo Carmín FD&C NRO2 (Laca Alumínica) 0,07 mg; Colorante Rojo Allura FD&C NRO4 laca aluminica (CI16035:1) 2,54 mg; Colorante Amarillo Ocaso, Laca de Aluminio (CI 15985:1) 0,23 mg; Alcohol polivinílico 1,41 mg; Talco 0,81 mg; Polietilenílico 0,41 mg; Pigmento perlado con base de mica (CI 77019/CI 77891) 0,3 mg; Polisorbato 80 0,07 mg; Sacarina sódica 0,05 mg.

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Suplemento de hierro, ácido fólico y vitamina B12. Antianémico. Código ATC: B03A E01.

### INDICACIONES

Tratamiento y prevención de anemia por déficit de hierro, ácido fólico y vitamina B12.

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

- Hierro: El hierro es un elemento esencial para la síntesis de hemoglobina. Se requieren cantidades adecuadas del mismo para una eritropoyesis efectiva y la consecuente capacidad de transporte de oxígeno por la sangre. El aporte adecuado de hierro produce una buena respuesta hematopoyética que se demuestra por el aumento de la hemoglobina y el hematocrito. También actúa como cofactor de varias enzimas, incluyendo el sistema citocromo encargado del metabolismo de múltiples sustancias endógenas y exógenas. También interviene en el metabolismo de las catecolaminas y en la actividad de los neutrófilos.

El complejo de hierro (III) polimaltosado es uno de los pocos disponibles por vía oral (III) y pertenece a la clase de los llamados preparados de hierro de liberación lenta. La polimaltosa actúa como una envoltura alrededor del hierro trivalente, asegurando una liberación más lenta del complejo de hierro. Las ventajas de esta preparación de hierro son, en primer lugar, su perfil favorable de efectos secundarios en comparación con sales de hierro (II), como consecuencia de la liberación lenta; y, en segundo lugar, que pueden ser tomados con las comidas.

ACIFOL FE es efectivo en el mantenimiento de la eritropoyesis en pacientes, con enfermedad renal crónica terminal.

- Ácido fólico: es una vitamina esencial (el ser humano es incapaz de sintetizarla) del grupo B que participa en la síntesis de nucleoproteínas (purina y piridina) y por lo tanto en la síntesis de ADN. También participa en el metabolismo de algunos aminoácidos

(como glicina y metionina), el metabolismo de histidina y en el mantenimiento de la eritropoyesis normal. Interviene en la maduración de los glóbulos rojos.

- Vitamina B12: Participa en la síntesis del ADN y en la mielinización del sistema nervioso. Es necesaria para la hematopoyesis. Actúa como coenzima en varias funciones metabólicas que incluyen el metabolismo de grasas y de carbohidratos y la síntesis proteica.

El hombre necesita su aporte alimentario ya que es incapaz de sintetizarla. El déficit de esta vitamina se acompaña de anemia megaloblastica, lesiones intestinales y desmineralización progresiva. Este déficit puede ser secundario a trastornos de la absorción (ausencia de factor intrínseco, síndrome de malabsorción, enfermedades intestinales, gastrectomía, etc.) o a aporte insuficiente en la dieta como en el caso y regímenes vegetarianos estrictos. La vitamina B12 está presente en las proteínas animales tales como la carne, productos lácteos, huevos y pescado.

### FARMACOCINETICA

#### Absorción y Distribución:

Hierro: El porcentaje de absorción de hierro depende de los depósitos de hierro y de la producción de glóbulos rojos. En los individuos con deficiencia de hierro se absorbe entre 10 y 30% de lo ingerido, siendo la cantidad aproximadamente proporcional al grado de deficiencia. Si no hay deficiencia, la absorción es de aproximadamente 5% de lo ingerido.

Después de la absorción, la mayor parte del hierro se une a la transferrina y es transportado hasta la médula ósea donde se incorpora a la hemoglobina; el resto se encuentra distribuido en forma de ferritina, hemosiderina o mioglobina o unido a transferrina plasmática.

El polimaltosado férreo es una sal de hierro estable en presencia de jugo gástrico. La absorción del hierro contenido en el complejo polimaltosado férreo ocurre en el intestino, por un sistema de transporte activo, autolimitado y saturable. El hierro polimaltosado es liberado en el duodeno por acción de la amilasa pancreática sobre el complejo polimaltosado. En contraste el hierro de los compuestos ferrosos es absorbido por difusión pasiva y puede acceder a la circulación en cantidades nocivas una vez traspasada la barrera intestinal. La absorción del hierro polimaltosado no se ve afectada al administrarlo después de consumir alimentos o leche; tampoco se conoce hasta ahora ninguna interacción con los alimentos o medicamentos.

El hierro polimaltosado puede administrarse conjuntamente con los alimentos, eliminando el riesgo de daño a la mucosa gástrica sin disminución de su absorción intestinal.

- Vitamina B12: Administrada por vía oral, la cianocobalamina es débilmente absorbida. Requiere una unión previa con el factor intrínseco (glicoproteína secretada por las células parietales de la mucosa gástrica) para su absorción activa a nivel del ileon terminal, mediante difusión activa.

Una muy pequeña cantidad es absorbida independientemente del factor intrínseco, por difusión pasiva. Esta proporción no sobrepasa el 1 al 1,5% de una dosis oral elevada (mayor a 1 mg) de vitamina B12. Cuando se administra en altas dosis puede absorberse en forma pasiva.

- Ácido fólico: Se absorbe principalmente en la porción proximal del intestino delgado y es distribuido por todos los tejidos. Se deposita principalmente en el hígado y en el cerebro. La concentración de folatos en líquido cefalorraquídeo es 3-4 mayor que la plasmática.

La absorción de los folatos de los alimentos no se ve alterada en los síndromes de malabsorción. Se metaboliza en el hígado en presencia de ácido ascórbico. En el plasma, por acción de la dehidrofolato reductasa se convierte en su forma metabólicamente activa, el ácido tetrahidrofólico.

**Unión a proteínas plasmáticas:**

- Hierro: A diferencia de las sales ferrosas, el complejo férreo no se une a la albúmina ni a otras proteínas plasmáticas
- Vitamina B12: se une en más del 90% a las proteínas plasmáticas específicas (transcobalamina) especialmente a la transcobalamina II.
- Ácido fólico: El folato, metabolito del ácido fólico, se encuentra ampliamente ligado a las proteínas del plasma.

#### Metabolismo:

- Hierro: Sólo se excretan cantidades pequeñas de hierro, pues se reutiliza la mayor parte del liberado después de la destrucción de la molécula de hemoglobina. Esta conservación de hierro corporal, y la ausencia de mecanismos excretores del exceso de hierro, es la razón de una sobrecarga de hierro cuando se administra un tratamiento excesivo con hierro o transfusiones repetidas.

- Vitamina B12: Una vez en la sangre, la cianocobalamina se une a una proteína para ser transportada a todos los tejidos, especialmente al hígado donde se deposita. Es reutilizada mediante el circuito enterohepático. Se encuentra en el organismo especialmente en la forma de metilcobalamina y adenosilcobalamina. Se distribuye en el hígado, médula ósea y en otros tejidos. Atraviesa la barrera placentaria y es secretada en la leche materna. Las reservas de vitamina B12 en un individuo sano son mayores de 2 mg y en un 50 a 90% se almacenan en el hígado. Los signos clínicos de carencia de vitamina B12 se manifiestan a los 2 a 5 años de carencia total de aporte.

- Ácido fólico: en el organismo es reducido a tetrahidrofólico, el cual se comporta como una coenzima en variados procesos metabólicos que incluyen la síntesis de los nucleótidos purina y pirimidina y por lo tanto, en la síntesis de ADN.

El ácido fólico y la vitamina B12 son requeridos para la replicación de ADN y la deficiencia de uno o ambos produce trastornos de la maduración nuclear eritrocitaria y alteraciones del proceso de división celular.

El hierro almacenado en el folato en forma reducida y conjugada o lo convierte en metil-tetrahidrofólico que es secretado en la bilis y reabsorbido en la mucosa intestinal, estando disponible para los tejidos extrahepáticos. Los tejidos extrahepáticos acumulan folato a concentraciones por encima del plasma por desmetilación y formación de poliglutamatos. La circulación enterohepática del folato es equivalente a aproximadamente un tercio de la ingestión dietética; sin embargo, hay poca pérdida fecal de folato, 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.

El ácido fólico pasa a la leche materna.

**Eliminación:**

- Vitamina B12: Se excreta en bajas dosis por vía biliar y en altas dosis por vía urinaria.

- Ácido fólico: su eliminación es renal (casi completamente en forma de metabolitos).

- Hierro polimaltosato: se excreta por el intestino y minimamente por vía urinaria.

### POSOLOGÍA - MODO DE ADMINISTRACION

Se administra por vía oral.

Como orientación para el tratamiento de adultos, se sugiere administrar 1 a 2 comprimidos por día durante aproximadamente 4 a 6 semanas, aunque el tiempo de tratamiento puede ser variable, dependiendo de la severidad de la enfermedad como así también de la respuesta del paciente al tratamiento.

Para la prevención de la anemia se sugiere administrar 1 comprimido por día.

Para niños mayores de 12 años, la dosis será indicada por el médico.

### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad conocida a los principios activos (ácido fólico, hierro y cianocobalamina) o a cualquier otro componente de la formulación. Situaciones en las que existe acumulación de hierro (hemocromatosis, hemosiderosis, hemodiálisis crónica, transfusiones sanguíneas frecuentes, etc.). Anemia hemolítica crónica, con existencia o potencial afectación de los depósitos de hierro.

Enfermedades hepáticas o renales severas. Anomalías en la utilización de hierro (anemia sideroblastica, anemia sideroarrestica, anemia por intoxicación saturnina, talasemia, anemia hemolítica). Anemia perniciosa sin tratamiento parenteral correspondiente u otras anemias megaloblasticas. Intolerancia comprobada como por ejemplo en pacientes que padecen patologías gastrointestinales inflamatorias severas. Administración simultánea de preparaciones orales y parenterales que contienen hierro.

### ADVERTENCIAS

Las sobredosis accidentales con productos que contienen hierro pueden conducir a una intoxicación fatal. Mantener este producto fuera del alcance de los niños. En caso de una sobredosis accidental, contactar inmediatamente al médico o a un Centro de Toxicología (Ver Sobredosificación).

Aunque el hierro polimaltosato es mucho más seguro que otras sales de hierro, la toxicidad por hierro es peligrosa y potencialmente letal por lo que no debe excederse la dosis recomendada.

Previo al tratamiento debe realizarse el diagnóstico mediante los correspondientes estudios de laboratorio. Debe determinarse el tipo de anemia y las causas o causas subyacentes que la producen antes de iniciar el tratamiento con ACIFOL FE. Como la anemia puede ser el resultado de un trastorno sistémico, como una pérdida recurrente de sangre, si es posible, deben corregirse la causa o causas subyacentes.

Debe tenerse precaución en pacientes que reciben transfusiones repetidas, ya que puede producirse una sobrecarga de hierro.

Se deben efectuar controles hematológicos periódicos para evaluar la respuesta al tratamiento.

No es recomendable el uso de este medicamento en caso de anemia hemolítica o talasemia a menos que estén acompañadas de deficiencia de hierro o en caso de enfermedad de Leber. La anemia por deficiencia de hierro puede ser debida a pérdidas de sangre oculta en la materia fecal, por lo que se recomienda un estudio cuidadoso del paciente. Debe emplearse con precaución y no debe emplearse en combinación con tratamientos de hierro parenteral en casos de úlcera duodenal, carcinoma de estómago o colitis ulcerosa. El uso terapéutico prolongado con sales de hierro puede provocar un aumento patológico de los depósitos de hierro en el cuerpo.

El ácido fólico solo no es adecuado para el tratamiento de la anemia perniciosa u otras anemias megaloblasticas donde la vitamina B12 es deficiente. Debe considerarse la relación riesgo/beneficio en caso de anemia perniciosa, alcoholismo activo o en remisión (el alcohol puede aumentar la absorción de hierro, su depósito hepático o su toxicidad), hepatitis o disfunción hepática, enfermedades renales e infecciones agudas debido a que pueden causar acumulación de hierro.

El ácido fólico en dosis diarias mayores a 0,1 mg puede enmascarar la anemia perniciosa con remisión de los parámetros hematológicos, mientras las manifestaciones neurológicas progresan. Deben observarse precauciones en pacientes que puedan tener tumores folato dependientes.

El tratamiento con vitamina B12 puede enmascarar los síntomas de la policitemia vera. En los pacientes con psoriasis la vitamina B12 puede ocasionar empeoramiento de los síntomas. Existe riesgo de complicaciones tromboembólicas debido a la producción excesiva de trombocitos.

La resistencia al tratamiento puede deberse a una depresión de la medula ósea, hematopoyesis disminuida al alcoholismo, a la administración de antimetabolitos o a una deficiencia de vitaminas. Debe administrarse con precaución en presencia de afecciones del tracto digestivo como úlcera gástrica, enfermedades gástricas crónicas y colitis ulcerosa.

Efectuar controles hematológicos periódicos para evaluar la respuesta al tratamiento.

Debe advertirse a los pacientes que es normal la producción de heces oscuras durante el tratamiento con esta medicación.

Administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de úlcera péptica o de enfermedades inflamatorias intestinales.

El diagnóstico de la carencia de hierro así como su intensidad, debe ser confirmada por exámenes de laboratorio apropiados.

**Advertencia para el paciente:** Si se olvidó de tomar una dosis, debe tomarla tan pronto como lo recuerde. Si está cerca de tomar la próxima dosis, omita la dosis olvidada y continúe con el esquema de dosis habitual. No duplicar la dosis.

### PRECAUCIONES

**Carcinogénesis - Toxicidad- Genotoxicidad- Reproducción:** Existe algún estudio de un efecto promotor de tumores en un modelo de ratas con cianocobalamina pero el mismo no es considerado relevante para la evaluación de la seguridad en humanos. Los estudios epidemiológicos disponibles no demuestran riesgo carcinogénico en humanos luego de la administración de cianocobalamina. El hierro férreo ligado al oligosacárido polimaltosado es prácticamente atóxico. Ninguna acción teratogénica ha sido descrita hasta el momento con el uso de sales ferrosas ni al complejo polimaltosado férreo. El complejo polimaltosado férreo usualmente está indicado desde el primer trimestre del embarazo, cuando la placenta es permeable a la terapéutica del hierro.

Ninguna de las sustancias constituyentes de ACIFOL FE ha demostrado experimentalmente efectos mutagénicos.

**Embarazo y reproducción:** No se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas. El ácido fólico y la vitamina B12 atraviesan la barrera placentaria. Hasta el momento no se han informado efectos adversos en el feto.

Los estudios de reproducción en animales no han mostrado riesgo alguno para el feto. Los estudios controlados en embarazadas tras el primer trimestre de gestación no han mostrado reacciones adversas para las madres o los neonatos. No existen indicaciones de riesgo durante el primer trimestre y es poco probable que haya efectos negativos para el feto. Es improbable que la administración de ACIFOL FE provoque reacciones adversas en el bebé lactante.

Solo debe ser utilizado en mujeres embarazadas si los beneficios potenciales para la madre justifican los riesgos potenciales para el feto.

**Lactancia:** Hasta el momento no se conocen efectos adversos en el lactante cuya madre recibe ácido fólico en las dosis terapéuticas recomendadas. El ácido fólico se excreta en la leche materna, así como también la vitamina B12.

Se deja a criterio médico el uso de este medicamento durante la lactancia.

**Pediatria:** Por las características de su forma farmacéutica, este medicamento no es adecuado para su uso en pacientes pediátricos menores de 12 años.

**Geriatría:** No existen contraindicaciones para el uso de este medicamento en pacientes geriátricos.

**Interacciones medicamentosas:** Anticonvulsivantes: El ácido fólico aumenta el metabolismo de la fenitoína, de manera que ACIFOL FE disminuye el nivel sanguíneo de la misma y su acción antiepileptica.

Ante la administración simultánea de anticonvulsivantes (por ejemplo, difenilhidantoina, primidona, fenobarbital) la frecuencia y gravedad de las crisis, particularmente en los niños) pueden verse aumentadas con la administración de altas dosis de ácido fólico o por una administración prolongada del mismo. Disminuyen la concentración sérica de anticonvulsivantes como así también la de folatos. La absorción de la vitamina B12 puede verse disminuida por los anticonvulsivantes. El clearance de primidona y carbamazepina puede verse afectado con el uso concomitante de nicotinamida.

**Sulfas:** Las sulfonamidas inhiben la absorción folato y la concentración sérica de los folatos. Por lo tanto, deberán ser administradas 1 hora después o 4 a 6 horas antes que ACIFOL FE.

La trimetoprina en altas dosis o tratamientos prolongados, actúan como antagonistas de los folatos.

**Antimaláricos:** La administración simultánea de ácido fólico y antagonistas de folatos como los antimaláricos (proguanil, cicloguanil, primetamina), conducen a una inhibición recíproca de los efectos de los medicamentos. Para el tratamiento de la carencia de ácido fólico ocasionada por los antagonistas de folatos, debe utilizarse el ácido tetrahidrofólico (folinato de calcio).

La primetamina y la mayor parte de los anticonvulsivos pueden invalidar los estudios de diagnóstico microbíologico sanguíneo de la vitamina B12.

**Diuréticos:** El triamtereno a altas dosis o tratamientos prolongados, actúan como antagonistas de los folatos.

**Antineoplásicos:** La administración simultánea de ácido fólico y antagonistas de folatos como citostáticos (metotrexate, aminopterina) conducen a una inhibición recíproca de los efectos de los medicamentos. Para el tratamiento de la carencia de ácido fólico ocasionada por los antagonistas de folatos, debe utilizarse el ácido tetrahidrofólico (folinato de calcio).

El metotrexate puede invalidar los estudios de diagnóstico microbíologico sanguíneo de la vitamina B12.

**Resinas de intercambio:** La colestiramina, puede disminuir la concentración sérica de folatos. Por lo tanto, deberán ser administradas 1 hora después o 4 a 6 horas antes que ACIFOL FE.

**Antiinflamatorios:** El ácido acetilsalicílico y el ácido p-aminosalicílico pueden disminuir la concentración sérica de folatos. Por lo tanto, deberán ser administradas 1 hora después o 4 a 6 horas antes que ACIFOL FE.

La absorción de la vitamina B12 puede verse disminuida por el ácido aminosalicílico.

**Anticonceptivos orales:** Los anticonceptivos orales pueden disminuir la absorción de folatos.

**AntíH2 e Inhibidores de la bomba de protones:** Los antihistamínicos H2 y omeprazol, pueden disminuir la absorción de cianocobalamina.

**Alimentos y antídicos:** Debido a que el hierro está fijado al complejo férreo polimaltosato, es poco probable que ocurran interacciones con los componentes de los alimentos (fitina, oxalatos, tanino, etc) o con otros medicamentos administrados al mismo tiempo como antídicos (sales de calcio, magnesio, aluminio). Se ha descrito que la cimetidina, los antídicos, los suplementos de calcio (carbonato o fosfato), oxalatos, café, leche, té, pan con granos enteros, legumbres, cereales y fibras dietéticas pueden disminuir la absorción de hierro por lo que se recomienda administrarlo 2 horas antes que los productos mencionados.

El uso excesivo crónico de alcohol puede conducir a una sobredosis de hierro por aumento de la reabsorción y, por otro lado, el consumo excesivo de alcohol disminuye la absorción de vitamina B12.

La vitamina C puede inactivar a la cianocobalamina.

La administración prolongada de ácido fólico en dosis altas puede disminuir la concentración sérica de cianocobalamina.

**Quelantes:** El dimercaprol forma un complejo tóxico con hierro; por lo tanto no se deben administrar compuestos con hierro hasta 24 hs después de la finalización del tratamiento. El ácido acetohidroxílico puede quearse con el hierro y disminuir la absorción de ambos. Si es necesario administrar hierro durante el tratamiento con esta droga, se recomienda la vía parenteral.

La ingestión excesiva de hierro o ácido fólico pueden interferir la absorción intestinal de zinc.

La administración oral de hierro no es compatible con la de los agentes quelantes. En general, las sales de hierro disminuyen la absorción y por lo tanto la biodisponibilidad y los efectos clínicos de las fluorquinolonas como por ejemplo, ciprofloxacina y ofloxacina y de tetracíclinas.

**Hipoglicemiantes:** La absorción de la vitamina B12 puede verse disminuida por los hipoglicemiantes.

**Corticoides:** La absorción de vitamina B12 está aumentada cuando se combina con los corticoides.

**Antibióticos:** En general, las sales de hierro disminuyen la absorción, y por lo tanto la biodisponibilidad y los efectos clínicos de las fluorquinolonas como por ejemplo, ciprofloxacina y ofloxacina y de tetracíclinas.

**Elclaranefenol:** antagoniza la respuesta hematopoyética de la vitamina B12. Es capaz de interferir con la maduración eritrocítica y puede antagonizar la respuesta del ácido fólico y/o de la cianocobalamina.

**Bifosfonatos:** Las sales de hierro pueden afectar la absorción de bifosfonatos como el etidronato.

**Antigotos:** La colchicina puede disminuir la absorción de la cianocobalamina.

**Antiparkinsonianos:** Las sales de hierro disminuyen la absorción de levodopa, carbipoda, metilpoda, y por lo tanto su biodisponibilidad y sus efectos clínicos.

**Preparaciones a base de potasio:** especialmente las de liberación prolongada, pueden disminuir la absorción de cianocobalamina.

**Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio:** El polimaltosato férreo no afecta la prueba de sangre oculta (selección de hemoglobina) por lo que no es necesario interrumpir el tratamiento con este medicamento.

### EFEKTOS ADVERSOS

La administración de las dosis recomendadas es bien tolerada.

Generalmente el tratamiento con hierro produce molestias gastrointestinales. En pacientes sensibles pueden presentarse epigastralgia, dolor abdominal, flatulencia, náuseas y/o vómitos, constipación y diarrea que pueden evitarse ajustando la dosis. Es habitual la presentación de heces oscuras.

En casos raros puede producirse irritación por contacto en áreas ulceradas a causa de hierro, rash cutáneo, eritema y fiebre.