

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

YODOCEFOL 200/400/2 microgramos comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene: Ácido fólico 400 microgramos; Vitamina B₁₂ 2 microgramos; Yoduro de potasio 262 microgramos (que equivalen a 200 microgramos de yodo).

Excipientes:

Cada comprimido contiene 40,2 mg de lactosa monohidrato 110 mesh y 1 mg de almidón glicolato sódico de patata.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido circular, biconvexo, de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Prevención de los trastornos por deficiencia de yodo (TDY), ácido fólico y vitamina B₁₂, en mujeres embarazadas durante el primer trimestre y durante un mes antes de la concepción como profilaxis de defectos del tubo neural y prevención de trastornos neurológicos en el feto.

4.2. Posología y forma de administración

Se recomienda la siguiente pauta de administración: 1 comprimido diario, administrado antes de las comidas.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad al yoduro de potasio, ácido fólico, vitamina B₁₂ o a cualquiera de los componentes de la especialidad.

El yoduro de potasio está contraindicado en pacientes con bronquitis aguda, hipertiroidismo manifiesto o hipertiroidismo latente si la dosis es mayor de 150 microgramos al día.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debido a que este medicamento contiene yoduro potásico y que algunas personas son especialmente sensibles al yodo, el tratamiento debe iniciarse con precaución.

Los pacientes con vasculitis hipocomplementémica, bocio o tiroides autoinmune presentan riesgo de padecer efectos secundarios sistémicos como consecuencia de la administración de yodo.

Se debe tener especial precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con enfermedad renal, hiperpotasemia, bocio o tuberculosis activa.

Los yoduros pueden afectar a la glándula tiroidea, por lo que la administración de estos preparados puede interferir con los análisis de la función tiroidea.

No deben utilizarse desinfectantes yodados para la desinfección del neonato ni de la madre gestante.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relacionadas con **vitamina B₁₂**:

- Antiulcerosos (cimetidina, omeprazol y ranitidina): estos fármacos pueden producir una disminución de la absorción oral de vitamina B₁₂, con posible inhibición de su efecto por posible influencia del cambio del pH gástrico.
- Cloranfenicol: el cloranfenicol en tratamientos prolongados puede provocar un efecto depresor sobre la médula ósea, por lo que podría antagonizar los efectos estimulantes de la vitamina B₁₂ sobre la eritropoyesis.

Relacionadas con **ácido fólico**:

- Anticonvulsivantes (fenitoína): tratamientos prolongados con fenitoína pueden disminuir los niveles plasmáticos de ácido fólico. Por otra parte se ha registrado una inhibición del efecto anticonvulsivante. Posible inducción mutua de sus metabolismos.
- Antagonistas del ácido fólico: este medicamento no debe administrarse con metotrexato ya que éste actúa como antagonista del ácido fólico por inhibición de la enzima dihidrofolato reductasa.
- Fluorouracilo: Aunque aún no se ha establecido el mecanismo, se ha registrado una potenciación de la toxicidad de fluorouracilo.
- Sulfasalazina: se ha registrado una disminución de la absorción de ácido fólico al administrarlo concomitantemente con la sulfasalazina.
- Se han registrado también interacciones con otros antiepilépticos, estrógenos, con la combinación de trimetoprim/sulfametoxazol, con el uso prolongado de corticoesteroides y alcohol.

Relacionadas con **yoduro de potasio**:

- Diuréticos ahorradores de potasio: su asociación produce una reducción de la excreción renal de potasio que puede dar lugar a una hiperpotasemia grave (arritmias cardíacas) o incluso fatal (paro cardíaco), siendo la existencia de una función renal reducida un factor de predisposición para este hecho.

Si es estrictamente necesaria la administración conjunta de estos fármacos se deben monitorizar los niveles de potasio y ajustar la dosis de forma adecuada. En cualquier caso debe evitarse este tipo de combinación.

- Sales de litio: el uso concomitante de sales de litio y sales de potasio puede producir hipotiroidismo, por lo que esta combinación debe evitarse. No obstante, si fuera necesario que se administraran conjuntamente puede utilizarse la hormona tiroidea para tratar los síntomas.
- Fármacos antitiroideos: la asociación puede producir un efecto hipotiroideo adicional.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Este medicamento está indicado para el embarazo.

En el embarazo existe una necesidad aumentada de yodo, ácido fólico y vitamina B₁₂. La administración de yodo y preparados que lo contengan a dosis superiores a las recomendadas debe realizarse por indicación expresa del médico basada en la evaluación beneficio-riesgo.

Dado que el yodo atraviesa la barrera placentaria y que el feto es sensible a dosis de yodo farmacológicamente activas, no deben administrarse dosis de yodo a nivel de miligramos

.

Lactancia

Los componentes de YODOCEFOL pasan a la leche materna. No se dispone de suficiente evidencia clínica para su utilización durante la lactancia; por tanto, este medicamento no está indicado en la lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No posee.

4.8. Reacciones adversas

Se han observado los siguientes efectos adversos, que se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencias. Las frecuencias se definen como poco frecuentes ($\geq 1/1.000$, $<1/100$) o frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

.

Las reacciones adversas de la vitamina B₁₂ son poco frecuentes:

Trastornos gastrointestinales:

Diarrea transitoria.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Urticaria y erupciones exantemáticas.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Reacciones de hipersensibilidad.

Las reacciones adversas del ácido fólico son poco frecuentes o de frecuencia no conocida:

Trastornos gastrointestinales:

Nauseas, vómitos, distensión abdominal y flatulencia.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Prurito, rash y eritema.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Reacciones de hipersensibilidad y malestar general.

Trastornos del sistema inmunológico:

Frecuencia no conocida: reacción anafiláctica.

Las reacciones adversas del yoduro de potasio son poco frecuentes:

Trastornos endocrinos:

Bocio.

Hipertiroidismo e Hipotiroidismo.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:

Púrpura trombocitopénica trombótica.

Trastornos gastrointestinales:

Nauseas y dolor abdominal.

Sabor metálico y aumento de salivación.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Urticaria, erupciones exantemáticas y angioedema.

Trastornos vasculares:

Vasculitis.

Periarteritis fatal.

Trastornos del sistema inmunológico:

Edema (incluidos edema facial y de glotis). Frecuencia no conocida: reacción alérgica severa (reacción anafiláctica)

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:

Reacciones de hipersensibilidad.

Signos y síntomas semejantes a la enfermedad del suero: fiebre, artralgias, crecimiento de los ganglios linfáticos y eosinofilia.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar las 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. www.notificaRAM.es

4.9. Sobredosis

Para el **ácido fólico y la vitamina B₁₂** no se han registrado problemas especiales con dosis elevadas distintos a las posibles reacciones adversas que pueden desarrollar. Pueden catalogarse como principios activos muy seguros con amplio margen terapéutico.

En relación al **yoduro de potasio**, si se administran grandes dosis o durante largos periodos de tiempo pueden producirse manifestaciones de *yodismo* como sabor metálico, quemazón en boca y garganta, sensibilidad dolorosa en dientes y encías, aumento de la salivación, coriza, estornudos e irritación ocular con hinchazón de los párpados.

También puede producirse fuerte dolor de cabeza, tos productiva, edema pulmonar e hinchazón y sensibilización de las glándulas parótidas y submaxilares. La faringe, laringe y amígdalas pueden también inflamarse.

En zonas seboreicas pueden aparecer erupciones acneiformes moderadas, raramente erupciones graves.

La irritación gástrica es común siempre que se ingieren dosis muy altas y puede producirse diarrea, a veces sanguinolenta.

Los signos y síntomas del yodismo suelen desaparecer espontáneamente después de unos días de haber suspendido el tratamiento.

El uso de grandes dosis de yoduro de potasio o durante largos periodos de tiempo puede producir hiperplasia de la glándula tiroides, adenoma de tiroides, bocio e hipotiroidismo grave.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: YODOTERAPIA, Código ATC: H03CA

El **ácido fólico** es una vitamina del grupo B (vitamina B₉). En el organismo se reduce a ácido tetrahidrofólico (THF), coenzima fundamental en la biosíntesis de aminoácidos y ácidos nucleicos, cuya función principal en la célula reside en su capacidad para donar y captar unidades monocarbonadas, que se unen en su posición 5 ó 10 del anillo de pteridina. Interviene a nivel de todos los tejidos y especialmente en los de multiplicación rápida.

La deficiencia de ácido fólico produce una síntesis defectuosa de ADN en cualquier célula que intenta la replicación cromosómica y la división. En la médula ósea, tejido de mayor índice de crecimiento y división celular, la carencia de ácido fólico produce anemia macrocítica y megaloblástica.

Su participación en la biosíntesis de aminoácidos y ácidos nucleicos lo convierten en un factor crucial en la formación de sistema nervioso central, que se desarrolla en humanos entre los días 15 y 28 después de la concepción.

Las necesidades de ácido fólico y vitamina B₁₂ aumentan en el embarazo debido fundamentalmente al crecimiento de los tejidos fetales y maternos.

El ácido fólico administrado como suplemento se absorbe mejor que los folatos de la dieta por lo que actualmente está plenamente aceptado que la suplementación periconcepcional con ácido fólico previene la aparición de Defectos del Tubo Neural (DTN), sin embargo, los mecanismos biológicos de este efecto protector no están claramente establecidos. Parece estar involucrada, directa o indirectamente su participación en la vía metabólica de la enzima metionina sintasa. Esta es una de las reacciones principales del ciclo de la metilación, en la cual se sintetiza metionina a partir de homocisteína, en una reacción catalizada por la metionina sintasa, enzima que además requiere la presencia de la **vitamina B₁₂** como cofactor. La conversión del *5-metil tetrahidrofolato (5-metil THF)* a *tetrahidrofolato (THF)* solo puede verificarse en el organismo por donación del grupo metilo a la homocisteína. Mediante dicho metabolismo homocisteína/metionina, la suplementación con ácido fólico puede reducir los niveles de hiperhomocisteinemia.

Al intervenir la vitamina B₁₂ como cofactor limitante, su carencia desemboca de igual manera en una falta de activación del ácido fólico; además la vitamina B₁₂ también participa en la captación de ácido fólico por parte de la célula, por lo que se considera que cuando una célula es primeramente deficiente en vitamina B₁₂ lo será secundariamente en folato.

La vitamina B₁₂ es necesaria para la síntesis de DNA y en el proceso de división celular. También está implicada en el metabolismo de lípidos, proteínas y carbohidratos. Se cree que estas funciones ocurren a través del mantenimiento de las formas reducidas de los grupos sulfhidrilos.

Es necesaria para la síntesis de mielina y en la hematopoyesis. Las células de rápida división (células epiteliales, mieloides, médula ósea) necesitan grandes requerimientos de vitamina B₁₂.

Así pues, un efecto farmacológico de YODOCEFOL se debe a que su administración es capaz de superar el bloqueo metabólico que aparece en madres con niños con defectos en el tubo neural.

La dosis de 400 microgramos de ácido fólico es la recomendada por los principales Centros de Prevención de Enfermedades (Estados Unidos, Reino Unido y Australia) como ingesta diaria extra para la prevención de DTN, no superando la dosis de 1 miligramo al día, con el fin de no enmascarar el diagnóstico de una deficiencia de vitamina B₁₂. La dosis recomendada de vitamina B₁₂ para el embarazo es de 2,2 microgramos al día.

En relación al **yodo**, los efectos de éste en el hombre han sido caracterizados en estudios clínicos y epidemiológicos realizados en humanos. Por el contrario, existen pocos modelos animales útiles para demostrar estos mecanismos de acción.

El yodo es un elemento esencial para la síntesis de las hormonas tiroideas, tiroxina (T₄) y triyodotironina (T₃), constituyendo un 65 % y un 59% de sus pesos moleculares respectivamente. Las hormonas tiroideas son necesarias durante todas las fases de la vida para una función normal del Sistema Nervioso Central (SNC), pero especialmente durante su etapa de desarrollo ya que la insuficiencia de estas hormonas se acompaña de alteraciones anatómicas y funcionales del cerebro permanentes e irreversibles.

El yodo no sólo es el principal sustrato de la glándula tiroides para sintetizar las hormonas tiroideas, sino que también influye de manera directa sobre las funciones tiroideas específicas, así como en la proliferación celular. La ingesta diaria de yodo en áreas sin deficiencia oscila entre los 50 mcg y los 1000 mcg diarios y la función tiroidea permanece normal, sin cambios en la hormona estimulante del tiroides (TSH).

Las concentraciones altas de yoduro parecen influir sobre casi todos los aspectos importantes del metabolismo del yodo por el tiroides. El yoduro posee la capacidad para limitar su propio transporte. Asimismo, se conoce bien la inhibición aguda de la síntesis de yodotirosinas y yodotironinas por el yoduro. Este bloqueo transitorio, durante dos días, únicamente se observa por encima de concentraciones intracelulares, más que extracelulares, críticas de yoduro. Con el tiempo hay “escape” de este bloqueo que se relaciona con una reducción adaptativa del transporte de yoduro y concentración intracelular disminuida de este último.

El contenido de yodo de la glándula tiroides está relacionado generalmente con la ingesta de yodo. En aquellas situaciones en las cuales los suplementos de yodo han sido abundantes, el tiroides puede contener

10-20 mg, pero en situaciones de deficiencia crónica de yodo, el tiroides puede contener únicamente cantidades de 200 microgramos.

Por lo tanto, una deficiencia de yodo suficientemente grave puede afectar a la síntesis de las hormonas tiroideas durante este periodo crítico y ocasionar hipotiroidismo y daño cerebral. La consecuencia clínica será un retraso mental. La carencia de yodo es la principal causa previsible en el mundo de lesión cerebral del feto y el lactante y del retraso del desarrollo psicomotor en los niños pequeños.

El efecto antibociógeno del yoduro de potasio es consecuencia de la inhibición de la biosíntesis de las proteínas tiroideas. La acción es específica para la glándula tiroides.

El yodo se comporta como un modificador endocrino cuyos principales efectos directos, en caso de ingesta excesiva de yodo, tienen lugar en la glándula tiroides y sobre la regulación de la producción y secreción de las hormonas tiroideas.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Acido fólico

El ácido pteroilglutámico, forma farmacéutica común del ácido fólico se absorbe directa y rápidamente en el yeyuno, mientras que los poliglutamatos, formas presentes en los alimentos deben ser hidrolizados a monoglutamatos por las folato conjugasas de la mucosa intestinal antes de ser absorbidos.

El ácido pteroilglutámico absorbido durante el transporte a través de la pared del intestino es reducido a THF que actúa como aceptor de diversas unidades con un solo átomo de carbono, convirtiéndose en formas activas.

El THF formado es el sustrato preferente en las reacciones de poliglutamilación que se producen, para retener a los folatos en el interior de la célula.

El ácido pteroilglutámico es metabolizado principalmente a nivel del hígado donde sufre una reducción y metilación para formar el *5-metiltetrahydrofolato*, el cual es cedido de nuevo a la circulación portal.

El *5-metil* THF se une extensamente a proteínas plasmáticas y difunde a todos los tejidos almacenándose principalmente en el hígado y líquido cefalorraquídeo en forma de derivados poliglutamados.

La concentración plasmática máxima se obtiene a los 30-60 minutos después de la administración oral.

Existe una circulación enterohepática de los folatos, fundamental para mantener su homeostasis, de tal forma que el *metiltetrahydrofolato* del hígado es vertido a bilis mayoritariamente alcanzando de nuevo el intestino grueso donde será reabsorbido.

Después de entrar en las células, el *5-metil THF* actúa como dador de metilo al cederlo a la homocisteína en la síntesis de metionina.

El ácido fólico se excreta principalmente por vial fecal y urinaria.

A través de la orina se eliminan entre 4 y 5 microgramos diarios en forma de ácido fólico, 10-formiltetrahidrofolato y 5-metiltetrahidrofolato. Un incremento en la ingesta de folatos conlleva un incremento proporcional de la excreción urinaria.

En la heces aparecen folatos de la dieta no absorbidos, de la secreción biliar y de la síntesis por las bacterias intestinales. Parte de los folatos excretados por la bilis son de nuevo reabsorbidos estableciéndose un ciclo enterohepático.

El folato también se almacena en la leche materna.

Vitamina B₁₂

La absorción de vitamina B₁₂ dietética es comparable a la absorción de vitamina B₁₂ en forma cristalina.

La vitamina B₁₂ solo puede ser absorbida cuando se une al factor intrínseco (FI), una mucoproteína secretada por las células parietales de estómago. La cantidad de FI presente en el estómago es un factor limitante de la absorción de vitamina B₁₂, independientemente de la procedencia de la vitamina o de la cantidad ingerida.

Este complejo es absorbido por un receptor específico en el íleon; la unión a este receptor facilita al complejo entrar en las células entéricas, dentro de la célula el factor intrínseco se degrada y la cobalamina es liberada, uniéndose a la transcobalamina II la cual la transporta a la circulación portal. La transcobalamina I parece actuar como almacén de la vitamina con una larga vida media de 7 a 10 d y no parece estar envuelta en la captación tisular o transporte intertisular de vitamina. La transcobalamina III es rápidamente aclarada por el hígado con una vida media de 5 min, y parece proveer un mecanismo para devolver vitamina B₁₂ y sus metabolitos de los tejidos periféricos al hígado, que es el órgano fundamental de almacenamiento.

La concentración plasmática máxima se alcanza a las 8-12 horas.

Al igual que el ácido fólico, la vitamina B₁₂ sufre recirculación enterohepática intensa.

La vida media de esta vitamina es aproximadamente de 6 días.

Parte de la dosis administrada es excretada por la orina durante las 8 primeras horas, aunque la mayor parte se elimina vía biliar.

Un 25% de la misma se elimina vía fecal.

La vitamina B₁₂ atraviesa la placenta y aparece en la leche materna.

Yoduro de potasio

El yodo se absorbe rápidamente. Se considera que la absorción gastrointestinal del yodo es de aproximadamente el 100% después de la ingesta de sales de yodo solubles en agua como el yoduro de potasio. El mecanismo por el cual el yodo se absorbe a través del tracto gastrointestinal aún no se conoce. Una vez absorbido es distribuido rápidamente a través del líquido extracelular. Atraviesa la barrera placentaria y es secretado en leche materna.

El yodo también se distribuye a otros tejidos humanos distintos al tiroides, los cuales acumulan yodo, como son la glándula mamaria, las glándulas salivares y la mucosa gástrica.

Se elimina principalmente por la orina y en pequeñas cantidades por la saliva, leche, sudor, bilis y heces.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

No existe evidencia de **toxicidad aguda** en humanos para el ácido fólico o la vitamina B₁₂ cuando se administran por vial oral en cantidades muy superiores a los requerimientos diarios.

Sólo se ha descrito la aparición de toxicidad renal en ratas tratadas con dosis masivas, debido a la precipitación de cristales de ácido fólico en los túbulos y bloqueo del flujo urinario.

De los datos de toxicidad se observa que tanto el ácido fólico como la vitamina B₁₂ no muestran efectos tóxicos, más bien pueden considerarse como una sustancia esencial para que no se desarrollen diversas patologías, principalmente en el feto y neonato.

Para el yoduro de potasio los síntomas de toxicidad aguda en animales incluyen diarrea, periodos alternantes de hiperactividad, debilidad, postración, convulsiones y muerte.

En estudios de **toxicidad subcrónica** para el yodo se han producido casos de ganancia de peso y hemólisis. Asimismo, se postula que el exceso de yodo en la dieta puede promover una tiroiditis autoinmune.

En relación a la **toxicidad crónica**, hasta la fecha no se tienen datos referentes a estos compuestos. Debido a su carácter hidrosoluble es muy difícil que se almacenen en el organismo y ocasionen efectos indeseables.

Los datos disponibles sobre **genotoxicidad** indican que ninguno de los compuestos tiene capacidad mutagénica.

No se conocen datos que atribuyan **propiedades carcinogénicas** al ácido fólico o a la vitamina B₁₂. Hay pocos datos de experimentación animal que identifiquen la potencial carcinogenicidad del yodo, administrado como yoduro de potasio. Tanto la deficiencia de yodo como el exceso del mismo pueden

promover la formación de tumores en animales pretratados con conocidos carcinógenos. En un estudio de toxicidad crónica se identificó un cuadro de metaplasia.

Referente a la **toxicidad reproductiva y del desarrollo**, no se tiene constancia de una posible afectación de la función reproductora por parte del ácido fólico y la vitamina B₁₂.

Existen estudios experimentales que ponen de manifiesto la utilidad del yoduro de potasio para proteger la glándula tiroidea fetal y para inhibir la transferencia de yodo radiactivo a la leche materna. Los datos son muy escasos sobre efectos adversos de la reproducción y el desarrollo fetal

1

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Lactosa monohidrato 110 mesh

Celulosa microcristalina

Almidón glicolato sódico de patata

Estearato de calcio

Citrato trisódico

Ácido cítrico

Maltodextrinas

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

3 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC-PVDC blanco/lámina de aluminio con 28 comprimidos.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna instrucción especial

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

ITALFARMACO S.A.

C/ San Rafael, 3- 28108 Alcobendas (Madrid)

Tel.: 916572323

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de registro: 68.895

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

Junio 2007

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Abril 2018

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/>.