

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

NATIMED 300/400/2 microgramos comprimidos

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 393 microgramos de yoduro potásico (equivalente a 300 microgramos de yodo), 400 microgramos de ácido fólico y 2 microgramos de cianocobalamina (vitamina B₁₂).

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido.

Los comprimidos son redondos de color amarillo.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención de trastornos por deficiencia de yodo, ácido fólico y vitamina B₁₂ en mujeres que estén planeando un embarazo, durante un mes antes de la concepción y, a criterio médico, durante el primer trimestre del embarazo, como profilaxis de deficiencias del desarrollo del sistema nervioso en el feto (defectos del tubo neural, trastornos neurológicos).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Se recomienda la administración de 1 comprimido diario preferentemente antes de una comida.

La duración de tratamiento recomendado es de un mes, antes de la concepción (o cuando se planea un embarazo) y, a criterio médico, durante el primer trimestre de la gestación.

Población pediátrica

Natimed no está indicado en niños/as menores de 14 años.

Forma de administración

Vía oral.

Ingerir el comprimido con cantidad suficiente de agua.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, al cobalto o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
Bocio inducido por yodo.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Puesto que algunas personas son muy sensibles al yodo, el yoduro potásico debe utilizarse con precaución al iniciar el tratamiento.

Se debe tener precaución, por el contenido de yoduro potásico en pacientes con: bronquitis aguda, hipertiroidismo manifiesto e hipertiroidismo latente si la dosis es más de 150 microgramos/día, enfermedad de Addison, deshidratación y enfermedad autoinmune del tiroides.

En algunos pacientes con urticaria crónica o lupus eritematoso sistémico, vasculitis hipocomplementémica se ha asociado con sensibilidad al yodo y se debe advertir que el yoduro potásico puede provocar efectos adversos importantes en los mismos.

Se ha producido un caso de exacerbación de la epilepsia con el tratamiento con ácido fólico; se requiere precaución en pacientes epilépticos.

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

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relacionadas con vitamina B₁₂:

- Antiulcerosos como por ej. omeprazol: 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: en tratamientos prolongados puede provocar un efecto depresor sobre la médula ósea, por lo que podría reducir la respuesta a los efectos hematológicos de la vitamina B₁₂.

Relacionadas con ácido fólico:

- Anticonvulsivantes como fenobarbital y fenitoína o barbitúricos: tratamientos prolongados pueden disminuir los niveles plasmáticos de ácido fólico. Por otra parte se ha registrado una inhibición del efecto anticonvulsivante. Posible reducción de la absorción de folato y aumento del metabolismo de fenobarbital, fenitoína o barbitúrico.
- Metotrexato: posible reducción de los niveles séricos de ácido fólico por reducción de su absorción.
- Alcohol: posible reducción de los niveles séricos de ácido fólico.
- Nitrofurantoina: posible reducción de los niveles séricos de ácido fólico por reducción de su absorción.
- Primidona: posible reducción de los niveles séricos de ácido fólico y reducción de la eficacia de la primidona por reducción de la absorción de folato y aumento del metabolismo de primidona.
- Pirimetamina: posible pérdida de eficacia de pirimetamina con la administración conjunta de ácido fólico, pudiendo aumentar el riesgo de supresión de médula ósea.
- Té verde y negro: probable reducción de los niveles plasmáticos de ácido fólico; se debe evitar el uso conjunto de ácido fólico con té verde o negro.

Relacionadas con yoduro potásico:

- Diuréticos ahorradores de potasio: su asociación produce una reducción de la excreción renal de potasio que puede dar lugar a una hiperpotasemia que puede producir arritmias cardíacas (o incluso reacciones más graves), siendo la existencia de una función renal reducida un factor de predisposición para este hecho.
- Sales de litio: el uso concomitante de sales de litio y yoduros puede producir efecto hipotiroideo, por lo que esta combinación debe evitarse. No obstante, si fuera necesario que se administraran conjuntamente el paciente debe ser monitorizado por signos de hipotiroidismo.
- Fármacos antitiroideos: la asociación con yoduro potásico puede producir un efecto hipotiroideo aditivo.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Este medicamento está indicado antes y durante el embarazo, pero la dosis recomendada no debe ser excedida (ver sección 4.9).

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 miligramo.

Lactancia

El yoduro potásico pasa a la leche materna pudiendo producir sarpullidos o supresión tiroidea en el lactante.

Natimed no tiene indicación para su uso durante la lactancia.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Natimed sobre la capacidad de conducir vehículos y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas de los principios activos de este medicamento son poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$) o de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles), por vía oral y en las dosis recomendadas (ver en sección 4.9 las reacciones en uso excesivo):

Trastornos del sistema inmunológico:

Poco frecuentes:

Reacciones de hipersensibilidad con manifestaciones en la piel o reacciones más graves con manifestaciones además en el sistema respiratorio, entre otros.

La reacción de hipersensibilidad a los yoduros pueden incluir edema (incluidos edema facial y de glotis) y síntomas similares a la enfermedad del suero (fiebre, artralgias, linfadenopatía, eosinofilia, etc.), urticaria, púrpura trombocitopénica trombótica, periarteritis fatal.

Frecuencia no conocida:

Reacción anafiláctica.

Trastornos endocrinos:

Poco frecuentes:

Bocio.

Disfunción tiroidea como hipertiroidismo e hipotiroidismo.

Trastornos cardíacos:

Poco frecuentes:

Latidos irregulares.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:

Poco frecuentes:

Prurito, rash, eritema, reagudización de acné.

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: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

Con dosis elevadas de **ácido fólico y vitamina B₁₂** por vía oral no se han registrado problemas distintos a las posibles reacciones adversas que pueden desarrollar.

Pacientes tratados con un exceso de ácido fólico (15 mg/día durante un mes) han presentado efectos adversos relacionados con el Sistema Nervioso Central, tales como alteraciones del patrón del sueño, dificultad para concentrarse, irritabilidad, hiperactividad, depresión mental, y confusión.

Raramente y en casos de administración de dosis muy elevadas de vitamina B₁₂, se ha descrito la aparición de diarrea leve y transitoria, trombosis vascular periférica, picor, exantema transitorio, urticaria, sensación de hinchazón generalizada, anafilaxia e incluso muerte. También puede aparecer

edema pulmonar e insuficiencia cardíaca congestiva relacionado con el incremento en el volumen sanguíneo inducido por la vitamina B₁₂.

Sí que podría esperarse algún efecto por la ingestión de grandes dosis de **yoduro potásico** (rango de miligramos) o durante largos periodos de tiempo, pudiendo producirse manifestaciones de yodismo como sabor metálico, quemazón en boca y garganta, erupciones en la piel, dermatitis, sensibilidad dolorosa en dientes y encías, aumento de salivación, coriza, estornudos e irritación ocular con hinchazón de los párpados. Puede producirse también dolor fuerte de cabeza, tos productiva, edema pulmonar e hinchazón, y sensibilización de las glándulas parótida y submaxilares. La faringe, laringe y amígdalas pueden inflamarse.

En zonas seborreicas pueden aparecer erupciones acneiformes moderadas; raramente, erupciones-graves (ioderma) y, a veces, fatales.

Si se ingieren dosis mucho mayores de las recomendadas la irritación gástrica es común y puede producirse diarrea, a veces sanguinolenta.

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

El uso de dosis excesivas o durante un tiempo prolongado de yoduros puede producir hiperplasia de la glándula tiroides, adenoma del tiroides, bocio e hipotiroidismo grave.

El exceso de yodo, a dosis de miligramo, es perjudicial para el feto; la administración de yoduro potásico, yoduro amónico o yoduro sódico durante el embarazo se ha asociado con bocio, hipotiroidismo, problemas respiratorios, agrandamiento del corazón, compresión de la tráquea.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vitaminas del complejo B, otras combinaciones, código ATC: A11EX.

La deficiencia de ácido fólico produce una síntesis defectuosa de ADN en cualquier célula que intenta la replicación cromosómica y la división. El mecanismo de acción se debe a su participación como tetrahidrofolato en la síntesis de ácidos nucleicos y división celular, como coenzima de síntesis de purinas y pirimidinas, lo cual le convierte en un factor crucial en la formación del sistema nervioso central que se desarrolla en humanos entre los días 15 y 28 después de la concepción. La conversión del 5-metiltetrahidrofolato a tetrahidrofolato solo puede verificarse en el organismo por donación del grupo metilo a la homocisteína, generando metionina por acción de la metionina sintasa. En esta vía participa como cofactor limitante la vitamina B₁₂, que actúa como cofactor de la enzima metionina sintasa, por lo que 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.

Por tanto, las deficiencias de folato pueden dar lugar a alteraciones como malformaciones congénitas, principalmente Defectos del Tubo Neural (DTN).

La dosis de 400 microgramos se aproxima a la recomendada por las instituciones como ingesta diaria para la prevención de DTN, no superando la dosis de 1 mg/día.

La ingesta diaria recomendada de vitamina B₁₂ es aproximadamente de 2 microgramos.

La ingesta diaria recomendada de yodo es de 150 microgramos para adultos a partir de 14 años (IOM de USA). El nivel máximo de consumo tolerable por día en la población general es de 1.000 microgramos diarios según el IOM de USA y 600 microgramos según la European Commission/ Scientific Committee on Food.

La OMS ha declarado que la carencia de yodo es la causa mundial más frecuente de retraso mental y parálisis cerebral, prevenible con una adecuada ingesta o suplementación de yodo.

Los principales efectos del yodo en el hombre han sido caracterizados en estudios experimentales, 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 (T_4) y triyodotironina (T_3), constituyendo un 65% y un 59% de sus pesos moleculares, respectivamente. Las hormonas tiroideas tienen una importante función en el metabolismo de la mayor parte de las células y en el inicio del crecimiento y desarrollo de la mayoría de los órganos, especialmente el del cerebro, que se produce durante la edad fetal y postnatal inicial.

El contenido en yodo de la glándula tiroidea está relacionado, generalmente, con la ingesta de yodo.

Por lo tanto, una deficiencia de yodo suficientemente grave puede afectar la síntesis de las hormonas tiroideas durante este periodo crítico y ocasionar hipotiroidismo y daño cerebral.

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

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El ácido fólico se absorbe rápidamente en la parte proximal del intestino delgado, sufriendo durante el transporte a través de la pared del intestino una reducción y metilación para formar el 5-metiltetrahidrofolato, forma en que se presenta en la circulación portal. La máxima concentración plasmática se alcanza a los 30-60 minutos. Existe una circulación enterohepática del folato, fundamental para mantener su homeostasis, de tal modo que el metiltetrahidrofolato del hígado es vertido a bilis mayoritariamente alcanzando de nuevo el intestino grueso donde será reabsorbido.

El ácido fólico se une extensamente a proteínas plasmáticas. Los folatos son eliminados por orina entre 4-5 microgramos diarios en forma de ácido fólico, 10-formil tetrahidrofolato y 5-metiltetrahidrofolato. El folato también alcanza la leche materna.

La vitamina B_{12} solo puede ser absorbida cuando se une al factor intrínseco (FI), una glucoproteína secretada por las células parietales del estómago. La cantidad de FI presente en el estómago es un factor limitante de la absorción de vitamina B_{12} , independientemente del alimento que proceda o de la cantidad ingerida. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 8-12 horas. La vitamina B_{12} sufre recirculación enterohepática severa.

La vitamina B_{12} se une extensamente a proteínas plasmáticas, siendo el hígado el principal órgano de almacenaje.

Su vida media es de aproximadamente 6 días. Parte de la dosis administrada se excreta por orina durante las 8 primeras horas, aunque la mayor parte se elimina vía biliar. Un 25% de la misma se elimina vía fecal. Además la vitamina B_{12} atraviesa la placenta y aparece en la leche materna.

El yodo se absorbe rápidamente, principalmente en el intestino delgado. Una vez absorbido es distribuido rápidamente a través del líquido extracelular. Atraviesa la barrera placentaria y es secretado en leche materna. La eliminación principal es urinaria y, en menor cuantía, fecal.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No existe evidencia de toxicidad aguda en humanos para ácido fólico o vitamina B_{12} cuando se administran por vía oral en cantidades muy superiores a los requisitos diarios. Solo 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 túmulos y bloqueo del flujo urinario.

Por otro lado, en los animales, los síntomas de toxicidad aguda al yodo incluyen diarrea, periodos alternantes de hiperactividad, debilidad, postración, convulsiones y muerte.

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

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 potásico. Tanto la deficiencia de yodo como un 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.

Los datos disponibles sobre genotoxicidad indican que el yodo estable no tiene capacidad mutagénica.

En relación con la toxicidad reproductiva y del desarrollo fetal, existen estudios experimentales que ponen de manifiesto la utilidad del yoduro potásico para proteger la glándula tiroides fetal y para inhibir la transferencia de yodo radiactivo a la leche materna. Los datos de efectos adversos sobre la reproducción y desarrollo fetal son muy escasos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E-421)
Celulosa microcristalina
Almidón glicolato sódico
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio
Maltodextrina.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

2 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase de 28 comprimidos acondicionados en blíster de PVC/Aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna 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

Laboratorios BIAL, S.A.
Parque Científico y Tecnológico de Bizkaia, Edificio 401
48170 Zamudio (Vizcaya)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

69.850

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

Fecha de la primera autorización: 09/06/2008

Fecha de la última renovación: 09/06/2013.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2018

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