

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Natrovit polvo para concentrado para solución para perfusión EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial con 750 mg de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene:

Retinol (vitamina A, correspondiente a 3500 UI), como Palmitato de Retinilo	1,050 mg
Colecalciferol (vitamina D ₃ , correspondiente a 220 IU)	5,500 µg
all-rac-alpha-Tocopherol (vitamina E)	10,20 mg
Ácido ascórbico (vitamina C)	125 mg
Tiamina (vitamina B ₁) como tetrahidrato de cocarboxilasa	3,51 mg
Riboflavina (vitamina B ₂) como riboflavina fosfato de sodio dihidrato	4,14 mg
Piridoxina (vitamina B ₆) como clorhidrato de piridoxina	4,53 mg
Cianocobalamina (vitamina B ₁₂)	6 microgramos
Ácido fólico	414 microgramos
Ácido pantoténico como Dexpanthenol	17,25 mg
Biotina (vitamina B ₇) como D-Biotin	69 microgramos
Nicotinamida (vitamina B ₃)	46 mg

valor del pH: 5,0-6,0

Osmolalidad casi 1000 mOsm/Kg (solución reconstituida)

Excipiente(s) con efecto conocido: Lecitina de soja.

Contenido de sodio: 25 mg (aproximadamente 1,09 mmol) / vial

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo concentrado, liofilizado, rojo anaranjado estéril.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Suministro de vitaminas correspondiente a las necesidades diarias de adultos y niños mayores de 11 años, en caso de que la nutrición por vía oral esté contraindicada o no sea posible y se precise la reposición de vitaminas como parte de la nutrición parenteral.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

Dosis diarias y únicas

De no prescribirse lo contrario, se aplican las siguientes recomendaciones posológicas:

Adultos y niños mayores de 11 años:

Un vial al día.

Población pediátrica

Natrovit no debe usarse en niños menores de 11 años.

Pacientes de edad avanzada:

Se debe considerar la reducción de la dosis y / o la prolongación de los intervalos de dosificación en pacientes de edad avanzada, debido a insuficiencia hepática, renal o cardíaca, comorbilidades o medicamentos concomitantes (ver secciones 4.4 y 4.5).

Pacientes con insuficiencia renal o hepática:

Los pacientes con insuficiencia renal o hepática pueden requerir un reemplazo de vitaminas personalizado (ver sección 4.4).

Forma de administración

Perfusión intravenosa.

Natrovit está destinado exclusivamente al uso como aditivo para las soluciones para perfusión.

Natrovit es una preparación estéril. Por tanto, se debe trabajar en condiciones asépticas durante todo el proceso de administración y reconstitución.

El contenido del vial monodosis de Natrovit se reconstituye añadiendo 5 ml de agua para inyectables estéril u otros líquidos de administración intravenosa (inyección de cloruro sódico al 0,9 % o de solución glucosada al 5 %). Se deben añadir 5 ml del diluyente con una jeringa estéril al vial y mezclar suavemente para disolver el polvo liofilizado.

A continuación, la disolución resultante se debe añadirse luego a una solución para infusión (por ejemplo, cloruro sódico al 0,9% o glucosa al 5%) y se debe administrar por perfusión lenta (como mínimo a lo largo de una a dos horas).

Natrovit puede añadirse a determinadas soluciones para perfusión para nutrición parenteral que contienen carbohidratos, lípidos, aminoácidos y electrolitos, con el fin de satisfacer las necesidades nutricionales y prevenir los síntomas carenciales y las complicaciones. Sin embargo, primero debe garantizarse la compatibilidad y estabilidad con la solución correspondiente.

La reconstitución y la adición a la solución para perfusión deben tener lugar inmediatamente antes de la administración.

Se debe tener en cuenta el consumo total de vitaminas de todas las fuentes, p. ej., a partir de productos alimenticios, otros preparados vitamínicos o medicamentos que contienen vitaminas como excipientes (ver sección 4.5).

A fin de mantener concentraciones adecuadas, se deben supervisar el estado clínico y los niveles de vitaminas del paciente.

Cabe recordar que algunas vitaminas, especialmente las vitaminas A, B₂ y B₆, son sensibles a la luz ultravioleta (luz solar directa o indirecta). Además, la concentración de vitaminas A, B₁, C y E puede

disminuir al aumentar la cantidad de oxígeno en la solución. Estos factores se deben tener presentes si no se alcanza una concentración adecuada de vitaminas.

Para consultar las instrucciones de reconstitución/dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3. Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los principios activos, especial sospecha de hipersensibilidad a la tiamina. Los pacientes que hayan presentado signos de intolerancia a la tiamina no deben recibir Natrovit. Hipersensibilidad a alguna otra vitamina o a derivados/proteínas de la soja contenidos en Natrovit (los fosfolípidos son un excipiente obtenido de los granos de soja), o las proteínas o productos de cacahuete, o cualquiera de los excipientes enumerados en la sección 6.1.

- Hipervitaminosis de alguna de las vitaminas contenidas en Natrovit.
- No use este medicamento en recién nacidos, bebés y niños menores de 11 años.

4.4. Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Reacciones de hipersensibilidad

- Se han descrito reacciones de hipersensibilidad sistémicas graves en relación con preparados multivitamínicos y vitaminas individuales (como las vitaminas B₁, B₂, B₁₂ y el ácido fólico). Se han notificado reacciones con desenlace mortal en asociación con preparados multivitamínicos y otros preparados parenterales de vitaminas (ver sección 4.8).
- Se han observado reacciones alérgicas cruzadas entre proteínas de soja y el cacahuete.
- En algunos casos, la manifestación de una reacción de hipersensibilidad durante la administración intravenosa de múltiples vitaminas podría estar relacionada con la velocidad de perfusión. Por lo tanto Natrovit se debe perfundir lentamente.
- Si se detectan signos o síntomas de una reacción de hipersensibilidad, se debe suspender la perfusión inmediatamente.

Toxicidad por vitaminas

- Para evitar la sobredosis y la toxicidad, se debe supervisar el estado clínico y la concentración de vitaminas en sangre del paciente, especialmente de las vitaminas A, D y E. Esta medida se aplica especialmente a los pacientes que estén obteniendo vitaminas adicionales de otras fuentes o que utilizan sustancias que aumentan el riesgo de toxicidad por vitaminas.
- La supervisión es particularmente importante en la reposición a largo plazo.

Hipervitaminosis, vitamina A

- Existe un mayor riesgo de hipervitaminosis y toxicidad por vitamina A (alteraciones cutáneas y óseas, diplopía, cirrosis...), por ejemplo, en los siguientes pacientes:
 - pacientes con desnutrición proteica
 - pacientes con insuficiencia renal (incluso sin reposición de vitamina A)
 - pacientes con insuficiencia hepática
 - pacientes de corta estatura (p. ej., niños)
 - pacientes que reciben tratamiento a largo plazo

- En pacientes con reducción en la capacidad de almacenamiento hepático de vitamina A, la hepatopatía aguda puede conducir a la manifestación de toxicidad por vitamina A.

Síndrome de realimentación en pacientes con nutrición parenteral

En los pacientes con desnutrición extrema, la introducción de nutrientes puede desencadenar un síndrome de realimentación. Este síndrome se caracteriza por una entrada del potasio, el fósforo y el magnesio al espacio intracelular, mientras que el paciente entra en anabolismo. Además, pueden producirse carencia de tiamina y retención de líquidos. Estas complicaciones se pueden prevenir mediante una supervisión estrecha y un incremento paulatino del consumo de nutrientes, evitando al mismo tiempo la sobrealimentación. En caso de una carencia alimenticia, puede estar indicado un tratamiento de reposición apropiado.

Precipitados en pacientes con nutrición parenteral

En los pacientes con nutrición parenteral, se han observado precipitados en la vasculatura pulmonar. En algunos de estos casos el desenlace fue mortal. La adición excesiva de calcio y fosfato aumenta el riesgo de formación de precipitados de fosfato de calcio. También se han observado precipitados con soluciones sin sales de fosfato. Asimismo, se han encontrado precipitados distales al filtro integrado y se han notificado presuntos casos de formación de precipitados en el torrente sanguíneo.

Se deben inspeccionar a intervalos regulares no solo la solución, sino también el set de perfusión y el catéter, para detectar la posible presencia de precipitados.

Si se producen signos de dificultad respiratoria, se debe suspender la perfusión y realizar un reconocimiento médico.

Precauciones

Efectos hepáticos

- Se recomienda hacer un seguimiento de las pruebas funcionales hepáticas durante el uso de Natrovit. Está indicada una supervisión especialmente estrecha en pacientes con ictericia hepática o signos indicativos de colestasis.

En algunos casos, se ha descrito un incremento de los valores de las pruebas funcionales hepáticas durante el uso de multivitamin, por ejemplo, un aumento aislado de la alanina aminotransferasa (ALT) en pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal (ver sección 4.8).

También se ha descrito un aumento de la concentración de ácidos biliares con multivitamin (totales e individuales, como el ácido glicocólico).

- Se sabe que en algunos casos pueden producirse trastornos hepatobiliares con la nutrición parenteral (incluso con reposición vitamínica adicional). Dichos trastornos son colestasis, esteatosis, fibrosis y cirrosis, posiblemente con la consecuente insuficiencia hepática, así como colecistitis y colelitiasis. Estas enfermedades probablemente tienen una causa multifactorial subyacente que puede variar de paciente a paciente. En caso de resultados analíticos manifiestos o de otros signos de enfermedad hepatobiliar, deben tomarse las medidas necesarias para que un hepatólogo haga un estudio diagnóstico en seguida, con el fin de identificar posibles factores causales o contribuyentes e iniciar la profilaxis y el tratamiento.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Es posible que los pacientes con insuficiencia hepática necesiten una reposición vitamínica individualizada. Debe prestarse especial atención a la prevención de la toxicidad por vitamina A, ya que la enfermedad hepática está asociada a una mayor sensibilidad a esta, especialmente en presencia de un consumo de alcohol excesivo y prolongado (ver las subsecciones «Hipervitaminosis, vitamina A» y «Efectos hepáticos»).

Debido al contenido de ácido glicocólico, se requiere una estrecha supervisión del funcionamiento hepático con la administración repetida o a largo plazo de Natrovit a los pacientes con ictericia hepática o signos bioquímicos significativos de colestasis.

Uso en pacientes con insuficiencia renal

Es posible que los pacientes con insuficiencia renal necesiten una reposición vitamínica individualizada, dependiendo del grado de disfunción renal y de las posibles enfermedades concomitantes. En pacientes con

insuficiencia renal grave, se debe prestar especial atención para garantizar una concentración suficiente de vitamina D y prevenir la toxicidad por vitamina A. Estos pacientes pueden sufrir toxicidad por vitamina A aunque reciban dosis bajas o incluso sin recibir tratamiento de reposición.

En pacientes en hemodiálisis a largo plazo que recibían una solución multivitamínica intravenosa tres veces por semana con 4 mg de piridoxina (vitamina B₆), se han descrito hipervitaminosis y efectos tóxicos de piridoxina (neuropatía periférica, movimientos involuntarios).

Supervisión general

En los pacientes que reciben vitaminas durante un período prolongado exclusivamente a través de soluciones parenterales multivitamínicas, es preciso llevar un control del estado clínico y de la concentración de vitaminas, a la vez que se verifica una reposición adecuada de lo siguiente:

- vitamina A en pacientes con escaras, heridas, quemaduras, síndrome del intestino corto o fibrosis quística
- vitamina B₁ en pacientes que reciben diálisis
- vitamina B₂ en pacientes con cáncer
- vitamina B₆ en pacientes con insuficiencia renal
- vitaminas necesarias a nivel individual, cuya necesidad puede aumentar debido a las interacciones farmacológicas (ver sección 4.5)

La carencia de una o más vitaminas se debe corregir mediante una reposición específica.

Si se utiliza Natrovit durante más de 3 semanas, se deben hacer hemogramas y análisis de las enzimas hepáticas.

Natrovit no contiene vitamina K. Si fuera necesaria, se debe administrar por separado.

Uso en pacientes con deficiencia de vitamina B₁₂

Si el paciente está en riesgo de padecer una deficiencia de vitamina B₁₂ y/o si están programadas varias semanas de reposición con Natrovit, se debe determinar la concentración de vitamina B₁₂ antes de comenzar la administración de Natrovit.

En presencia de anemia megaloblástica asociada a deficiencia de vitamina B₁₂, es posible que aumente el recuento de eritrocitos, el de reticulocitos y la concentración de hemoglobina en algunos casos, incluso tras pocos días de uso, debido a la cantidad de cianocobalamina (vitamina B₁₂) y ácido fólico suministrada a través de Natrovit. Estos podrían ocultar una carencia existente de vitamina B₁₂. La dosis de cianocobalamina contenida en Natrovit no es lo suficientemente alta como para tratar de forma eficaz la deficiencia de vitamina B₁₂.

En caso de deficiencia de vitamina B₁₂, la reposición de ácido fólico solamente (sin consumo concomitante de vitamina B₁₂) no es suficiente para impedir la aparición o progresión de los síntomas neurológicos asociados a dicha deficiencia. Se ha propuesto que el deterioro neurológico funcional podría incluso verse acelerado.

Al interpretar los resultados de la vitamina B₁₂, se debe recordar que los valores tras el consumo de vitamina B₁₂ pueden encontrarse dentro del intervalo de la normalidad y, aun así, existir una carencia tisular.

Interferencia con los análisis clínicos de laboratorio

En función de los reactivos utilizados, la presencia de ácido ascórbico en la sangre o la orina puede dar lugar a un falso valor de glucosa alta o baja en algunos sistemas para la determinación de la glucemia y la glucosuria (tiras reactivas, glucómetros, etc.). A fin de determinar la posible interferencia de las vitaminas, se debe consultar la información técnica de la prueba analítica correspondiente.

La biotina puede interferir con los análisis clínicos de laboratorio basados en una interacción entre la biotina y la estreptavidina, lo que puede dar lugar a unos resultados falsamente reducidos o falsamente elevados, en función del tipo de análisis. El riesgo de interferencia es más elevado en niños y en pacientes con insuficiencia renal y aumenta con dosis más elevadas. Al interpretar los resultados de los análisis de laboratorio, ha de tenerse en cuenta la posible interferencia de la biotina, en particular si se observa una incoherencia con la presentación clínica (p. ej., unos resultados de las pruebas tiroideas que recuerdan los de la enfermedad de Graves en pacientes asintomáticos tratados con biotina o unos falsos resultados negativos en la determinación de troponina en pacientes víctimas de un infarto de miocardio tratados con biotina). En aquellos casos en los que se sospeche esta interferencia, deben utilizarse pruebas alternativas,

si se dispone de las mismas, no susceptibles a la interferencia con la biotina. Se consultará al personal del laboratorio al solicitar pruebas analíticas a pacientes que reciban biotina.

Uso en pacientes de edad avanzada

En general, se debe evaluar la posibilidad de ajustar la pauta posológica a los pacientes de edad avanzada (reducción de la dosis y/o prolongación de los intervalos de administración), dado que la insuficiencia hepática, renal o cardíaca, así como las enfermedades y los medicamentos concomitantes, son más frecuentes en esta población.

Contenido de sodio

Este medicamento contiene 25 mg de sodio por vial equivalente a 1,25 % de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

No disolver directamente en concentrados de electrolitos y oligoelementos.

Utilizar solamente las soluciones transparentes en recipientes intactos.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

En el caso de interacciones entre vitaminas específicas contenidas en Natrovit y otras sustancias, deben tomarse las medidas apropiadas.

Posibles interacciones:

- Fármacos que pueden causar un pseudotumor cerebral (como algunas tetraciclinas): mayor riesgo de pseudotumor cerebral con la administración concomitante de vitamina A.
- Alcohol (consumo excesivo y prolongado): aumenta el riesgo de hepatotoxicidad por vitamina A.
- Anticonvulsivos (fenitoína, fosfenitoína, fenobarbital, primidona): es posible que la reposición de ácido fólico reduzca la concentración sérica de anticonvulsivos y aumente el riesgo de convulsiones.
- Antiagregantes plaquetarios (p. ej., ácido acetilsalicílico): la vitamina E podría potenciar la inhibición del funcionamiento plaquetario.
- Ácido acetilsalicílico (tratamiento en dosis altas): puede reducir la concentración de ácido fólico aumentando la excreción urinaria.
- Determinados anticonvulsivos (p. ej., fenitoína, carbamazepina, fenobarbital, valproato): podrían causar deficiencia de ácido fólico, piridoxina y vitamina D.
- Determinados preparados antirretrovirales: efavirenz y zidovudina, por ejemplo, se asocian a una disminución de la concentración de vitamina D. Los inhibidores de la proteasa se asocian a una menor formación del metabolito activo de la vitamina D.
- Cloranfenicol: podría inhibir la respuesta hematológica al tratamiento con vitamina B₁₂.
- Deferoxamina: mayor riesgo de insuficiencia cardíaca inducida por hierro, debido a un incremento de la movilización del hierro causado por la reposición suprafisiológica de vitamina C. En la ficha técnica de deferoxamina figuran las medidas preventivas específicas.
- Etionamida: podría causar deficiencia de piridoxina.
- Fluoropirimidinas (5-fluorouracilo, capecitabina, tegafur): mayor citotoxicidad con la administración concomitante de ácido fólico.
- Antagonistas del ácido fólico, p. ej., metotrexato, sulfasalacina, pirimetamina, triamtereno, trimetoprima y dosis altas de catequinas contenidas en el té: bloquean la conversión del ácido fólico en sus metabolitos activos y reducen la eficacia del tratamiento de reposición.
- Antimetabolitos del ácido fólico (metotrexato, raltitrexed): la reposición de ácido fólico puede atenuar los efectos de los antimetabolitos.
- Antagonistas de la piridoxina, como cicloserina, hidralacina, isoniacida, penicilamina, fenelcina: pueden causar deficiencia de piridoxina.
- Retinoides, como bexaroteno: aumentan el riesgo de toxicidad con la administración concomitante de vitamina A (ver sección 4.4: hipervitaminosis A).
- Teofilina: podría causar deficiencia de piridoxina.
- Solución oral de tipranavir: contiene 116 UI/ml de vitamina E y por tanto excede la dosis diaria recomendada.

- Antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina): mayor efecto anticoagulante debido a la vitamina E.
- Levodopa: la piridoxina acelera el metabolismo de la levodopa y reduce su efectividad. Este efecto se neutralizará mediante la combinación con inhibidores de la descarboxilasa (carbidopa y benseracida).

Principios activos que se unen a la α -1-glucoproteína ácida

En un estudio *in vitro* con suero humano, a una concentración de ácido glicocólico aproximadamente 4 veces superior a la concentración sérica de ácido glicocólico alcanzada tras una inyección en bolo de multivitamin en adultos, la fracción libre de principios activos seleccionados que se unen a la α -1-glucoproteína ácida aumentó entre un 50 % y un 80 %.

Se desconoce si este efecto es clínicamente relevante cuando la cantidad de ácido glicocólico contenida en una dosis estándar de Natrovit (como componente de las micelas mixtas) se administra como perfusión lenta durante un período prolongado.

Se debe supervisar estrechamente a los pacientes que reciban medicamentos que se unen a la α -1-glucoproteína ácida además de Natrovit, a fin de detectar los aumentos a consecuencia del uso concomitante de estos productos, como por ejemplo, propranolol, prazosina y otros.

Interacción en caso de reposición vitamínica adicional

Con algunos medicamentos, pueden producirse interacciones al administrar determinadas vitaminas en cantidades significativamente superiores a las dosis contenidas en Natrovit. Esta posibilidad se debe tener en cuenta cuando el aporte de vitaminas proceda de varias fuentes. Si procede, es necesario supervisar al paciente para detectar tales interacciones y tomar las medidas apropiadas.

Posibles interacciones:

- Amiodarona: la administración concomitante de vitamina B₆ puede aumentar la fotosensibilidad inducida por amiodarona
- Sustancias con actividad anticoagulante (p. ej., abciximab, clopidogrel, heparina, warfarina): mayor riesgo de hemorragias debido a la tendencia al sangrado asociada a las dosis altas de vitamina A
- Carbamazepina: las dosis altas de nicotinamida se asocian a la inhibición de su metabolismo
- Antineoplásicos que actúan produciendo especies reactivas de oxígeno: posible inhibición de la actividad antineoplásica debido a los efectos antioxidantes de las dosis altas de vitamina E
- Insulina, antidiabéticos: las dosis altas de nicotinamida se asocian a una reducción de la sensibilidad a la insulina
- Hierro: el tratamiento de reposición con dosis altas de vitamina E podría reducir la respuesta hematológica a la feroterapia en pacientes con anemia
- Anticonceptivos orales (productos hormonales combinados): las dosis altas de vitamina C se asocian a metrorragia intermenstrual e ineficacia del anticonceptivo
- Fenobarbital: las dosis altas de piridoxina se asocian a mayor metabolismo/menor concentración sérica y atenuación del efecto
- Fenitoína, fosfenitoína: las dosis altas de piridoxina se asocian a una disminución de la concentración sérica

Primidona: las dosis altas de nicotinamida se asocian a una reducción del metabolismo de fenobarbital y a una mayor concentración de primidona

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

En algunos casos, las mujeres embarazadas y en período de lactancia podrían tener mayores requerimientos vitamínicos.

Antes de utilizar Natrovit, los médicos deben sopesar detenidamente los posibles riesgos y beneficios para cada paciente.

Embarazo

Por el momento, no hay datos o estos son limitados relativos al uso de Natrovit en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales son insuficientes en términos de toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

Vitamina A: durante el embarazo, la dosis máxima diaria recomendada es de 2,4 mg de equivalentes de retinol o 8000 UI y la dosis única máxima es de 0,9 mg de equivalentes de retinol o 3000 UI. Si se toman dosis elevadas de vitamina A durante el embarazo, existe el riesgo de malformaciones congénitas.

Vitamina D: se debe prevenir la sobredosis de vitamina D durante el embarazo, ya que una hipercalcemia mantenida podría causar retraso físico y mental, estenosis aórtica supra valvular y retinopatía en el recién nacido.

Vitamina B₁₂: la cantidad diaria recomendada de vitamina B₁₂ durante el embarazo es de 4 µg. De acuerdo con la experiencia hasta la fecha, las dosis superiores no tienen efectos adversos fetales.

Ácido fólico: los estudios controlados en mujeres embarazadas con dosis diarias de hasta 5 mg de ácido fólico no han mostrado signos indicativos de daño embriofetal. El aporte suplementario de ácido fólico podría reducir el riesgo de anomalías congénitas del tubo neural. Dado que no está garantizada la seguridad de dosis mayores, las dosis que superen los 5 mg/día de ácido fólico están contraindicadas durante el embarazo y la lactancia.

Lactancia

Los ingredientes/metabolitos de Natrovit se excretan en la leche materna, pero a las dosis terapéuticas de Natrovit no se esperan efectos en los recién nacidos/niños en período de lactancia. Natrovit puede ser utilizado durante la lactancia.

La cantidad diaria recomendada de vitamina B₁₂ durante la lactancia es de 4 microgramos. De acuerdo con la experiencia hasta la fecha, las dosis superiores no tienen efectos adversos para el lactante. No hay riesgos conocidos del ácido fólico a dosis de hasta 5 mg/día. El ácido fólico no se debe utilizar durante la lactancia a dosis superiores a 5 mg/día.

Fertilidad

No datos suficientes sobre el uso de NATROVIT con respecto a la fertilidad en pacientes masculinos o femeninos. A las dosis terapéuticas, no se esperan efectos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No procede.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se han producido en asociación con el tratamiento con preparados multivitamínicos se presentan junto con sus frecuencias relativas. Esta tabla contiene reacciones adversas de ensayos clínicos e informes poscomercialización. Los preparados multivitamínicos se han investigado en 3 estudios clínicos en 267 pacientes adultos que necesitaban suplementos vitamínicos.

Se definen las frecuencias de la siguiente manera: 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 ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clasificación por órganos y sistemas	Término preferente del MedDRA	Frecuencia ^a
Trastornos del sistema inmunológico	Reacciones de hipersensibilidad sistémicas con manifestaciones como disnea, malestar torácico, opresión en la garganta, urticaria, exantema, eritema, malestar epigástrico, parada cardíaca con desenlace mortal Reacción anafiláctica	Frecuencia no conocida
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Aumento de la concentración de vitamina A ^{a,b} Aumento de la proteína de unión al retinol ^b	Frecuencia no conocida ^c Frecuencia no conocida ^c

Trastornos del sistema nervioso	Disgeusia (sabor metálico)	Frecuencia no conocida
Trastornos cardiacos	Taquicardia	Frecuencia no conocida
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Taquipnea	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Vómitos Náuseas Diarrea	Poco frecuentes Poco frecuentes Frecuencia no conocida
Trastornos hepatobiliares	Aumento de las transaminasas Aumento de la alanina-aminotransferasa (aislado) ^d Aumento de la glutamato-deshidrogenasa Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre Aumento de la concentración de ácidos biliares ^e Aumento de la γ -glutamyl-transferasa	Frecuencia no conocida ^c Frecuencia no conocida ^c Frecuencia no conocida ^c Frecuencia no conocida ^c Frecuencia no conocida ^c Frecuencia no conocida ^c Frecuencia no conocida ^c
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Prurito	Frecuencia no conocida
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Dolor en el lugar de la perfusión Fiebre Dolor generalizado Reacciones en el lugar de la perfusión (quemazón, exantema)	Frecuentes Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida Frecuencia no conocida

^a No se han descrito síntomas de hipervitaminosis por vitamina A.

^b El día 45 de la administración se describió un aumento de la concentración plasmática de vitamina A en 8 de los 20 pacientes que recibían preparados multivitamínicos como parte de la alimentación parenteral. Entre los días 45 y 90 de la administración, la mayor concentración de vitamina A se mantuvo estable (valor máximo notificado: 3,6 micromol/l el día 90; valor normal: 1 - 2,6 micromol/l). Asimismo, se ha descrito un aumento promedio de la concentración de proteína de unión al retinol (PUR). El valor máximo notificado de la PUR fue de 60 mg/l el día 90 (valores normales: 30 – 50 mg/l).

^c No se pudo determinar la frecuencia o el número total de pacientes en cada estudio individual fue demasiado escaso como para hacer una estimación sólida de la frecuencia.

^d En presencia de enfermedad inflamatoria intestinal se ha descrito un incremento aislado de la concentración de alanina-aminotransferasa. Se administró un preparado multivitamínico en inyección intravenosa sin nutrición parenteral.

^e Con el uso de preparados multivitamínicos se produjo un incremento de la concentración de ácidos biliares (totales e individuales), incluido el ácido glicocólico, al inicio de la administración parenteral.

La lecitina de soja puede causar muy raramente reacciones alérgicas.

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

No se esperan casos de sobredosis dentro del intervalo de dosis indicado.

La sobredosis aguda o crónica de vitaminas (especialmente vitaminas A, B₆, D y E) puede provocar una hipervitaminosis sintomática.

El riesgo de sobredosis es particularmente elevado si se suministran vitaminas a partir de varias fuentes y la reposición total de alguna vitamina no satisface las necesidades individuales del paciente o si el paciente es especialmente propenso a la hipervitaminosis (ver sección 4.4).

a) Síntomas de intoxicación

Síntomas de hipervitaminosis por vitamina A:

Aumento agudo de la presión del líquido cefalorraquídeo con cefalea, vómitos, mareos y pérdida del conocimiento. En los bebés, abombamiento de las fontanelas.

Síntomas de una sobredosis crónica:

Síntomas de presión intracraneal, descamación y sequedad de la piel, alopecia, osteodinia y artralgia y signos radiológicos de zonas de transformación.

Síntomas de la hipervitaminosis por vitamina D

El ergocalciferol (vitamina D₂) y el colecalciferol (vitamina D₃) aumentan la absorción de calcio y fosfato desde la luz intestinal y movilizan el calcio de los huesos, por lo que la vitamina D tiene un efecto más antirraquítico mientras que el producto de su reducción, el DHT (dihidrotaquisterol), es más eficaz en la movilización del calcio de los huesos. Todas estas sustancias tienen un índice terapéutico relativamente estrecho. El umbral tóxico en adultos es >0,5 mg/día para la vitamina D y >0,25 mg/día para el DHT. Sin embargo, las dosis únicas generalmente no tienen ningún efecto tóxico.

En caso de sobredosis, además del aumento del fósforo sérico y urinario, puede producirse síndrome hipercalcémico, que a su vez provoca depósitos de calcio en los tejidos y especialmente en los riñones (nefrolitiasis, nefrocalcinosis) y vasos sanguíneos (hipertensión). El cuadro clínico del síndrome de hipercalcemia no es característico: debilidad, fatiga, agotamiento, cefalea, náuseas, vómitos y diarrea, así como poliuria, polidipsia, nicturia y proteinuria en pacientes con una disminución de la capacidad de concentración renal. Especialmente en los casos en que predomina un psicósíndrome con confusión, es fácil pasar por alto los síntomas de intoxicación (p. ej., diabetes mellitus, neoplasia maligna, psicosis). Desde el punto de vista diagnóstico, se caracteriza por un aumento del calcio, el fósforo y el nitrógeno no proteico en plasma o suero, así como una posible osteoporosis y calcificaciones tisulares o renales, que son identificables mediante radiología.

N.B.: se requieren supervisión del calcio sérico repetida e histología ósea.

b) Tratamiento de la intoxicación

Interrupción inmediata de la administración del producto.

1. Sobredosis de vitamina A

Alivio de la presión y monitorización continua del funcionamiento cardíaco, hepático y renal, hemogramas y oftalmoscopia.

2. Hipercalcemia

En pacientes con un funcionamiento renal adecuado, las perfusiones de solución isotónica de NaCl (3 - 6 l en 24 horas) más furosemida, junto con la monitorización continua del calcio y el ECG, tienen un efecto hipocalcemiante muy fiable. Sin embargo, en casos de oligoanuria está indicada la hemodiálisis. Se pueden intentar la administración de glucocorticoides y calcitonina. Advertencia: a menudo se producen desenlaces mortales incluso tras la normalización de la calcemia.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: I.V. Solución de aditivos. Vitaminas, código ATC: B05XC

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Los principios activos aquí contenidos son sustancias fisiológicas y no tienen efectos farmacológicos a las dosis indicadas.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

A las concentraciones fisiológicas, no se esperan efectos tóxicos en seres humanos.

En un estudio de toxicidad con dosis múltiples en perros realizado a lo largo de 30 días, la dosis tolerada sin síntomas fue aproximadamente el triple de la dosis terapéutica. Tras una dosis aproximadamente 10 veces superior a la dosis terapéutica, aparecieron signos iniciales de toxicidad (mielolipomatosis, ligero aumento de la ALT) y tras una dosis 40 veces superior a la dosis terapéutica, aumentó la concentración de colesterol y fosfolípidos, y ligeramente la fosfatasa alcalina.

La tolerabilidad local tras la administración intravenosa en conejos puede considerarse buena. Sin embargo, tras las inyecciones intradérmica e intramuscular se observó daño tisular en los animales.

No hay estudios disponibles del potencial mutagénico y carcinogénico de Natrovit.

Toxicidad para la reproducción

No hay estudios disponibles de embriotoxicidad con Natrovit.

Sin embargo, se ha investigado el vehículo, denominado micelas mixtas (ácido glicocólico + lecitina). Los estudios de embriotoxicidad en ratas y conejos no mostraron signos de potencial teratogénico. En conejos, una dosis aproximadamente 10 veces superior a la dosis terapéutica dio lugar a abortos. El uso de una dosis aproximadamente de 10 a 20 veces la dosis terapéutica en el período peri- y posnatal en ratas incrementó la mortalidad de la descendencia.

En experimentos en animales, tanto la deficiencia como la sobredosis de vitamina A tuvieron un efecto teratogénico. En estudios de toxicidad para la reproducción en animales, se produjeron malformaciones (defectos óseos, microcefalia, malformaciones cardíacas) en casos de sobredosis de colecalciferol durante el embarazo en ratas, ratones y conejos. No hay estudios en animales para establecer la toxicidad para la reproducción del ácido fólico.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Glicina

Ácido glicocólico

Lecitina de soja (fosfatidilcolina)

Hidróxido de sodio (para ajustar el pH)

Ácido clorhídrico (para ajustar el pH)

6.2. Incompatibilidades

Compatibilidad con soluciones de infusión: hasta ahora no se conocen las incompatibilidades. La utilización de infusión mixta es decidida por el médico responsable. Los indicadores visibles de una incompatibilidad son, por ejemplo, la floculación, la nubosidad y la decoloración.

6.3. Periodo de validez

Sin abrir: 2 años.

Se ha demostrado la estabilidad en uso física y química de Natrovit polvo para concentrado para solución para perfusión EFG durante 24 horas tras la reconstitución con 5 ml de agua para inyectables, 5 ml cloruro de sodio 0,9% y 5 ml dextrosa 5 % y conservación en $25 \pm 2^{\circ}\text{C}$ y en condiciones de refrigeración. Desde el punto de vista microbiológico el medicamento debe utilizarse inmediatamente. De lo contrario, los tiempos y las condiciones de conservación previos al uso son responsabilidad del usuario y, por lo general, no deberían superar las 24 horas a una temperatura de entre 2°C y 8°C , salvo que la reconstitución/dilución etc. se haya llevado a cabo en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C .
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución del medicamento, ver sección 6.3.

Se debe desechar toda la solución no utilizada.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I (Ph. Eur.) de color marrón, con tapón de elastómero, que contiene polvo concentrado estéril de color naranjado-rojo.

Caja de 1, 10 o 20 viales de polvo liofilizado.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

No utilizar a menos que la solución sea transparente y el recipiente esté intacto.

Con una jeringa, inyectar 5 ml de agua para inyectables, solución glucosada al 5 % o solución de cloruro sódico al 0,9 % en el vial.

Mezclar suavemente para disolver el polvo.

La solución resultante es clara y de color naranja-rojo.

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

Noridem Enterprises Ltd.
Evagorou & Makariou
Mitsi Building 3, Office 115
1065 Nicosia, Chipre

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

82702

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

14/12/2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

13/12/2019