

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Atovit comprimidos recubiertos con película.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene 400 microgramos de ácido fólico, 2 microgramos de cianocobalamina (Vitamina B₁₂), 300 microgramos de yoduro potásico (equivalente a 229,35 microgramos de yodo) y 30 mg de hierro (equivalente a 91,3 mg de fumarato ferroso).

Composición cualitativa y cuantitativa

Excipiente(s) con efecto conocido

Cada comprimido recubierto contiene Rojo cochinilla A (E-124).
Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.
Los comprimidos son circulares y biconvexos.

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 como profilaxis de defectos del tubo neural y prevención de trastornos neurológicos en el feto, en mujeres diagnosticadas con anemia ferropénica y/o estados carenciales de hierro.

4.2. Posología y forma de administración

Posología

1 comprimido diario, administrado antes de las comidas.
La duración del tratamiento se establecerá según criterio médico.

Forma de administración

Vía oral.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al ácido fólico, vitamina B₁₂, yoduro potásico, hierro o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Úlcera péptica activa.
- Enfermedad Inflamatoria Intestinal, incluyendo enteritis regional y colitis ulcerosa, estenosis intestinal y divertículos.
- El hierro no debe administrarse en pacientes con pancreatitis crónica y cirrosis hepática.
- El hierro está contraindicado en:
 - En pacientes con hemosiderosis, hemocromatosis y hemoglobinopatías.

- Anemias no relacionadas con déficit de hierro, tales como anemia aplásica, hemolítica y sideroblástica.
- Terapia parenteral concomitante con hierro.
- Pacientes sometidos a transfusiones sanguíneas repetidas.

Uso concomitante con metildopa y clorafenicol (sección 4.5).

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, hipertiroidismo manifiesto latente, bronquitis crónica, urticaria crónica, lupus eritematoso sistémico, enfermedad de Addison y deshidratación, presentan riesgo de padecer efectos secundarios sistémicos como consecuencia de la administración de yodo. Precaución cuando este medicamento se administre a pacientes con estas patologías.
- 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.
- Se debe tener especial precaución al iniciar el tratamiento en pacientes con enfermedad renal, hiperpotasemia, bocio o tuberculosis activa.
- En caso de deficiencia de hierro ó anemia, debe establecerse la causa antes de iniciar el tratamiento, que deberá supervisarse por un médico.
- Se administrará con precaución a pacientes con úlcera gastro-duodenal, inflamaciones intestinales o insuficiencia hepática.
- En pacientes en situación de post-gastrectomía se produce una mala absorción de hierro.
- Se aconseja precaución cuando se prescriban preparaciones de hierro a personas con antecedentes de úlcera péptica.
- Las preparaciones de hierro se deben utilizar con precaución en pacientes con porfiria eritropoyética.
- Las preparaciones de hierro colorean las heces de negro, lo que puede interferir con las pruebas utilizadas para la detección de sangre oculta en heces.
- El ácido fólico no se debe utilizar en los tumores dependientes de folato
- Se recomienda seguir instrucciones relativas al horario de administración si tratamiento concomitante con ácido ascórbico, tetraciclinas, quinolonas, dolutegravir, tiroxina, penicilamina, ácido acetohidroxámico, medicamentos que contengan aluminio, magnesio o calcio, colestiramina, bifosfonatos, micofenolato y eltrombopag (sección 4.5).
- Monitorizar estrechamente a los pacientes que reciben anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital y primidona), diuréticos ahorradores de potasio y sales de litio (sección 4.5).
- Se recomienda precaución en pacientes en tratamiento con antiparkinsonianos (levodopa, carbidopa y entacapona) (sección 4.5).
- Evitar consumo de té verde y negro (sección 4.5).
- Los suplementos de hierro pueden dar valores falsos en algunas pruebas de laboratorio como valores falsamente elevados de concentración sérica de bilirrubina y falsamente reducidos de la concentración sérica de calcio.

Advertencias sobre excipientes:

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene Rojo cochinilla A. Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

4.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Relacionadas con la 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.

- Colchicina: produciendo una disminución de la absorción de vitamina B₁₂.
- Ácido ascórbico: produciendo una disminución de la absorción de vitamina B₁₂. Se recomienda retrasar la administración de ácido ascórbico dos o más horas, en relación a la vitamina B₁₂ (sección 4.4).
- Ácido aminosalicílico: el tratamiento concomitante puede producir una reducción en la absorción de cianocobalamina.

Relacionadas con el ácido fólico:

- Antagonistas del ácido fólico (metotrexato): reducción en los niveles plasmáticos de ácido fólico posibles. Metotrexato 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.
- Primetamina: la asociación reduce la eficacia de pirimetamina posiblemente por un mecanismo de antagonismo farmacodinámico. Se recomienda para la prevención de la toxicidad medular por pirimetamina la utilización de ácido fólico.
- Nitrofurantoína: su uso combinado puede resultar en una disminución de los niveles plasmáticos de ácido fólico, posiblemente por reducción en la absorción de ácido fólico.
- Se han registrado también interacciones con otros antiepilépticos, estrógenos, con la combinación de trimetoprim/sulfametoxazol, con el uso prolongado de corticoesteroides y alcohol, pudiendo producir deficiencia de folato.
- Té verde y negro: en pacientes que reciben tratamiento con ácido fólico, éste puede ver disminuida su absorción. Evitar el consumo de té durante el tratamiento con ácido fólico (sección 4.4).
- Anticonvulsivantes (fenitoína, barbitúricos, primidona): tratamientos prolongados con fenitoína pueden disminuir los niveles plasmáticos de ácido fólico. Por otra parte se ha registrado una inhibición del efecto anticonvulsivante, posiblemente por aumento del metabolismo de dichos fármacos. En pacientes epilépticos tratados con fenobarbital, fenitoína y primidona, el tratamiento con ácido fólico puede aumentar el metabolismo de estos anticonvulsivantes, disminuyendo sus concentraciones séricas y aumentando la frecuencia de las convulsiones. Se recomienda la monitorización estrecha de pacientes en tratamiento concomitante con ácido fólico y antiepilépticos (sección 4.4).

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 grave (arritmias cardíacas), incluso con desenlace fatal (paro cardíaco). La existencia de una función renal reducida supone 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 (sección 4.4).
- 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 necesaria la administración conjunta se recomienda la monitorización del paciente para la detección de signos de hipotiroidismo (sección 4.4)
- Fármacos antitiroideos: la asociación puede producir un efecto hipotiroideo adicional.

Relacionadas con el hierro:

- Cloranfenicol: En los pacientes que toman cloranfenicol, la respuesta a la terapia con hierro puede ser retardada. Se recomienda el uso de un antimicrobiano alternativo (sección 4.3)
- Metildopa: El sulfato de hierro disminuye la absorción, altera el metabolismo de la metildopa y puede reducir su efecto hipotensivo. No se recomienda la administración conjunta de ambos fármacos (sección 4.3).
- Tetraciclinas (doxiciclina, tetraciclina, oxitetraciclina, minociclina): El hierro puede interferir con la absorción digestiva de las tetraciclinas y viceversa. Se recomienda la administración del hierro en un intervalo no inferior a tres horas antes o dos después de la administración de la tetraciclina (sección 4.4)

-Quinolonas: El hierro también interfiere con la absorción de las quinolonas (ciprofloxacino, norfloxacino, ofloxacino, moxifloxacino, levofloxacino) llevando a una disminución de las concentraciones séricas y urinarias de estos antibióticos. Se recomienda administrar estos fármacos con un intervalo de dos horas en relación al hierro (sección 4.4).

- Tiroxina: En los pacientes con tratamiento de tiroxina pueden surgir síntomas de hipotiroidismo ya que el hierro y la tiroxina forman un complejo insoluble que lleva a la disminución de la absorción de tiroxina. Se recomienda la administración de la tiroxina al menos 4 horas separada de la administración de los preparados de hierro además monitorizar la función tiroidea durante el tratamiento concomitante de ambos fármacos (sección 4.4).

-Penicilamina: El hierro también disminuye el efecto cuprurético de la penicilamina, probablemente por una disminución de su absorción. Por esa razón debe guardarse un espacio de 2 horas entre la administración de penicilamina y de hierro (sección 4.4).

- Medicamentos que contiene aluminio, magnesio o calcio: la administración conjunta puede producir reducción en la absorción de hierro. Se recomienda tomar el hierro al menos una hora antes o dos horas después de la administración de medicamentos que contengan aluminio, calcio o magnesio (sección 4.4).

- Fenitoína: En los pacientes epilépticos, tratados con fenitoína, la terapia con medicamentos conteniendo ácido fólico puede aumentar el metabolismo de la fenitoína, disminuyendo sus concentraciones séricas y aumentando la frecuencia de las crisis convulsivas.

- Ácido acetohidroxámico: la administración conjunta puede resultar en la disminución de efectividad de ambos fármacos. Se recomienda administrar ambos fármacos con al menos un intervalo de dos horas (sección 4.4)

- Colestiramina: reduce la absorción de hierro. Se recomienda la administración separada de ambos con al menos cuatro horas (sección 4.4).

- Antiulcerosos (omeprazol, pantoprazol, esomeprazol, rabeprazol, lansoprazol): el uso concomitante con antiácidos reduce la absorción del hierro, ya que la absorción de éste se ve favorecida por la presencia de ácido gástrico.

- Ácido ascórbico: El ácido ascórbico aumenta la absorción del hierro.

- Varios alimentos y suplementos vitamínicos pueden disminuir la absorción de hierro: te, café, leche, cereales, suplementos de calcio, soja y medicamentos que contengan bicarbonato, carbonatos, oxalatos o fosfatos.

- El uso concomitante de hierro y dimercaprol se debe evitar ya que se pueden formar complejos tóxicos.

- Bifosfonatos (etidronato, ibandronato): la administración de ambos puede reducir la absorción del bifosfonato. Se recomienda la administración con al menos un intervalo de dos horas (sección 4.4).

- El hierro reduce la absorción de levodopa, carbidopa y entacapona. Se recomienda precaución cuando estos fármacos se administran conjuntamente con suplementos de hierro (sección 4.4).

- El hierro reduce la absorción de micofenolato. El mecanismo probable es la formación de quelatos entre ambos. Se recomienda la administración de ambos fármacos con al menos un intervalo de dos horas (sección 4.4).

- El hierro reduce la absorción de cefdinir.

- El hierro posiblemente reduce la absorción de eltrombopag por un mecanismo de formación de quelatos. Se recomienda administrar por lo menos con 4 horas de diferencia (sección 4.4).

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Este medicamento está indicado para el embarazo.

En el embarazo existe una necesidad aumentada de yodo. 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 se deben superar las dosis de yodo prescritas o recomendadas.

Lactancia

Este medicamento no está indicado en el periodo de lactancia.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de este medicamento sobre la capacidad de conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

4.8. Reacciones adversas

Las reacciones adversas se agrupan en base a la Clasificación de Órganos del Sistema. Dentro de la clasificación las frecuencias se definen como: 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).

Las reacciones adversas de este medicamento son **poco frecuentes**, por vía oral y en las dosis recomendadas. (Ver sección 4.9 Sobredosis):

- **Trastornos de la sangre y del sistema linfático:**

Púrpura trombocitopénica trombótica (debido al yoduro potásico).

Raramente se ha comunicado hemocromatosis secundaria debido a la ingestión continuada de hierro. Hemosiderosis puede ocurrir como resultado de terapia excesiva o equivocada. La sobrecarga de hierro ha sido informada en pacientes predispuestos genéticamente o con trastornos subyacentes que aumentan la absorción de hierro. También se ha producido después de la administración de terapia parenteral excesiva de hierro, combinación de hierro por vía oral y parenteral, o en pacientes con hemoglobinopatías que fueron diagnosticadas erróneamente como la anemia por deficiencia de hierro.

- **Trastornos del sistema inmunológico** (debido al yoduro potásico):

Edema (incluidos edema facial y de glotis).

- **Trastornos endocrinos:**

Hiper e hipotiroidismo. Bocio (debidos al yoduro potásico).

- **Trastornos vasculares** (debido al yoduro potásico):

Vasculitis.

- Periarteritis fatal.

- **Trastornos gastrointestinales:**

Diarrea transitoria, náuseas, vómitos, acidez gástrica, distensión abdominal y flatulencia.

Aumento de la salivación y sabor metálico (debido al yoduro potásico).

Heces de color oscuro (hierro).

- **Trastornos de la piel y tejido subcutáneo:**

Urticaria, prurito, rash, eritema, reacciones exantemáticas.

- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración:**

Reacciones de hipersensibilidad y malestar general.

Signos y síntomas semejantes a la enfermedad del suero: fiebre, artralgias, crecimiento de los ganglios linfáticos y eosinofilia (debido al yoduro potásico).

Reacciones adversas **raras**:

- **Trastornos del sistema inmunológico:**

Reacciones alérgicas, específicamente broncospasmo, eritema, rash cutáneo y prurito (debidas al hierro).

Reacciones adversas **muy raras**:

- **Trastornos hepato biliares:**

Se ha descrito un único caso de elevación de enzimas hepáticos (debidas al hierro).

Reacciones adversas de frecuencia **no conocida**:

- **Trastornos del sistema inmunológico:**

Reacción anafiláctica.

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

Dosis muy superiores de ácido fólico (hasta 15 mg/día) y vitamina B₁₂ (hasta 1 mg/día) a las contenidas en Atovit comprimidos recubiertos con película no se han asociado a la aparición de efectos adversos.

Pacientes tratados con ácido fólico en dosis de 15 mg/día durante 1 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 relacionados con el incremento en el volumen sanguíneo inducido por la vitamina B₁₂.

En relación al yoduro potásico, 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 seborreicas 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 potásico o durante largos periodos de tiempo puede producir hiperplasia de la glándula tiroides, adenoma de tiroides, bocio e hipotiroidismo grave.

En relación al hierro, los síntomas iniciales están relacionados con el contacto irritativo del hierro con la mucosa intestinal: náuseas, vómitos, diarrea, dolor epigástrico, hematemesis y rectorragias. Esta situación puede evolucionar y las complicaciones posteriores son hipotensión, coma, necrosis hepatocelular e insuficiencia renal.

La deferoxamina (mesilato) es un quelante de hierro que une los iones férricos a los grupos 3-hidroxiácidos de la molécula siendo eficaz cuando se administra inmediatamente en el tratamiento de intoxicación aguda. En los casos más graves puede ser necesaria terapia de soporte ventilatorio y hemodinámico.

La sobredosis de hierro es una emergencia grave que requiere atención médica urgente. Una ingesta aguda de 75 mg/kg de hierro elemental se considera extremadamente peligroso en niños pequeños. Los síntomas iniciales, además de los descritos con anterioridad pueden ir acompañados de hiperglucemia y acidosis metabólica. Si se sospecha de sobredosis, el tratamiento debe realizarse de inmediato. En los casos graves, después de una fase latente, la recaída puede ocurrir después de 24-48 horas y se manifiesta con hipotensión, coma, hipotermia, necrosis hepatocelular, insuficiencia renal, edema pulmonar, congestión vascular difusa, coagulopatía y / o convulsiones. En muchos casos, la recuperación total puede ser complicada por los efectos a largo plazo, tales como necrosis hepática, encefalitis tóxica, daño en el SNC y estenosis pilórica.

En el tratamiento de la intoxicación por hierro se recomiendan las siguientes medidas para minimizar o evitar una mayor absorción de la medicación.

Niños:

1. Los niños con ingestiones accidentales de hierro pueden ser observados cuidadosamente en casa con un seguimiento adecuado, pero si presentan vómitos o diarrea persistentes deberán ser llevados al hospital para la evaluación y tratamiento de la deshidratación.

2. Intoxicación grave :

En presencia de shock y / o coma con niveles de hierro sérico elevado (hierro sérico > 90 micromol/l), indicativo de intoxicación grave, se deben administrar medidas de apoyo inmediatas, como la irrigación intestinal total (IIT), que es un método eficaz de descontaminación gastrointestinal (GI) para la sobredosis grave de hierro, además de infusión IV de deferoxamina . Deferoxamina a dosis de 1-5 mg/kg/h por infusión IV, pudiendo ser reducida después de 4-6 horas de modo que la dosis total no exceda de 80 mg/kg en 24 horas. Si la velocidad de infusión es demasiado rápida pueden aparecer episodios de hipotensión.

3. Los niveles séricos de hierro deben ser monitorizados en todo momento.

Adultos:

La irrigación intestinal total (IIT) es un método eficaz de descontaminación gastrointestinal (GI) para la sobredosis grave de hierro. La IIT debe ser iniciada en todos los pacientes con un número significativo de comprimidos en el tracto gastrointestinal visualizadas por radiografía abdominal.

Otros métodos de descontaminación GI, tales como el lavado gástrico con soluciones de bicarbonato o fosfato, carbón activo, catarsis con preparaciones que contienen magnesio, jarabe de ipecacuana, **no** están indicados para la sobredosis.

La deferoxamina intravenosa está recomendada cuando ante la presencia de síntomas graves como alteraciones mentales, inestabilidad hemodinámica, vómitos o diarrea persistentes, acidosis metabólica, concentraciones séricas de hierro mayores de 500 microgramos/dl (90 micromol/L) o un número significativo de comprimidos observados en la radiografía abdominal.

El tratamiento de la sobredosis de hierro en el embarazo debe ser el mismo que para la paciente no embarazada, y si está clínicamente indicado, se debe administrar el tratamiento con deferoxamina.

La dosis recomendada de deferoxamina es 15 mg/kg/h para una infusión lenta IV hasta un máximo de 35 mg/kg/h. Si la velocidad de infusión es demasiado rápida pueden aparecer episodios de hipotensión.

Niveles de hierro sérico deben ser monitorizados en todo momento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1. Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: A11JB – Vitaminas con Minerales.

El ácido fólico y más específicamente su forma activa, el ácido 5-metiltetrahidrofólico, participa en las reacciones celulares de transferencia de grupos metilo, como las implicadas en diferentes fases del metabolismo de aminoácidos, síntesis de purinas y pirimidinas o en la formación del agente metilador S-adenosilmetionina. Por tanto, las deficiencias de folato dan lugar a alteraciones en la división celular, causando, entre otros, anemia macrocítica y megaloblástica y acumulación de metabolitos tóxicos como la homocisteína, cuya elevación se asocia a enfermedad coronaria, accidente cerebrovascular, complicaciones del embarazo como aborto espontáneo, desprendimiento de placenta y a malformaciones congénitas, principalmente Defectos del Tubo Neural.

Metabólicamente existe una estrecha relación entre la vitamina B₁₂ y el ácido fólico. La vitamina B₁₂ actúa como cofactor de la enzima metionina sintetasa en la reacción de metilación de la homocisteína para dar metionina. El 5-metiltetrahidrofolato dona el grupo metilo a la cobalamina para formar metilcobalamina y ésta lo transfiere a la homocisteína para dar metionina. Por tanto, de forma similar a lo que ocurre con el ácido fólico, la vitamina B₁₂ juega un papel fundamental en las reacciones celulares de transferencia de grupos metilo, implicadas entre otras en la síntesis de los precursores de DNA y RNA. Así, las deficiencias de ácido fólico y vitamina B₁₂ producen patologías similares, como anemia macrocítica y megaloblástica, alteraciones neurológicas debidas a desmetilación de la médula espinal y el cerebro, del nervio óptico y los nervios periféricos, manifestaciones neuropsiquiátricas que pueden ser vistas en ausencia de anemia, especialmente en ancianos, e hiperhomocisteinemia la cual está implicada en enfermedades vasculares cerebrales y cardíacas y en la aparición de los Defectos del Tubo Neural.

La suplementación durante el embarazo con Atovit comprimidos recubiertos con película garantiza a las madres el aporte de ácido fólico (400 microgramos/día) y vitamina B₁₂ (2 microgramos/día) recomendado por las autoridades sanitarias para prevenir el bloqueo metabólico que se produce en los estados deficitarios, evitando así la acumulación del metabolito tóxico homocisteína demostradamente implicado en la patogenia de los Defectos del Tubo Neural.

En cuanto al yodo, éste 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. Estas hormonas juegan un papel fundamental en un amplio número de rutas metabólicas en casi todos los tejidos y son de especial importancia para el desarrollo del sistema nervioso central en el feto y en el recién nacido.

La ingesta diaria de yodo en áreas sin deficiencia oscila entre los 100 y los 1.000 microgramos diarios, en esta situación la función tiroidea permanece normal y no se producen cambios en los niveles de la hormona estimulante del tiroides (TSH). Sin embargo, alrededor de 1.600.000 personas viven en situación de deficiencia de yodo, de diferentes grados, lo que ha conducido en las poblaciones con deficiencia severa, a una elevada incidencia de bocio endémico y cretinismo. 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.

La deficiencia de yodo durante el embarazo puede dar lugar a concentraciones circulantes de T₄ materna insuficientes para asegurar un desarrollo armónico del cerebro del feto y del neonato. Las consecuencias para la madre y el feto son: mayor número de abortos y nacidos muertos, mayor mortalidad perinatal e infantil, anomalías congénitas, cretinismo neurológico caracterizado por deficiencia mental, sordomudez, tetraplejia espástica, estrabismo, y cretinismo mixedematoso caracterizado por enanismo y deficiencia mental. Las consecuencias para el recién nacido son: bocio e hipotiroidismo neonatal y defectos psicomotores. Para conseguir concentraciones óptimas de T₄ circulantes y prevenir el desarrollo de estas patologías, las mujeres embarazadas requieren un suplemento de entre 200 y 300 microgramos/día de yodo, como el contenido en Atovit comprimidos recubiertos con película.

El ión hierro es indispensable en la síntesis de la hemoglobina y mioglobina, compuestos necesarios para el transporte y utilización del oxígeno. El hierro entra también en la composición de un gran número de enzimas implicadas en la transferencia de energía, teniendo como ejemplo la citocromooxidasa, la xantinaoxidasa y la succinato deshidrogenasa.

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Ácido fólico

El ácido fólico se absorbe rápidamente en el yeyuno y se distribuye ampliamente a todos los tejidos; 50% a hígado. Cuando se administra por vía oral, en forma de comprimidos, su biodisponibilidad es del 76 al 93% y alcanza las concentraciones plasmáticas máximas entre 60 y 90 minutos.

Vitamina B₁₂

La vitamina B₁₂ mayoritariamente es absorbida cuando se une al factor intrínseco (FI), una mucoproteína secretada por las células parietales del estómago. Solo pequeñas cantidades pueden ser absorbidas por difusión simple. La concentración plasmática máxima se alcanza a las 8-12 horas.

Yodo

El yodo, por su parte, se absorbe rápida y completamente, principalmente en el intestino delgado, alcanzándose la concentración máxima a las 2 horas. La presencia de alimentos en el estómago puede retrasar la absorción 10 a 15 minutos.

Hierro

La absorción de hierro ocurre a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, predominantemente en el duodeno y yeyuno proximal, disminuyendo progresivamente en sentido distal. Está influenciada por diversos factores: la dosis ingerida, las reservas de hierro, el ritmo de la eritropoyesis, la cantidad de hierro presente en la dieta y la forma de administración (el sulfato de hierro es la sal que presenta mejor biodisponibilidad).

Distribución

Vitamina B12

La vitamina B₁₂ se une en plasma a transcobalamina II y este complejo es transportado a los tejidos, principalmente al hígado donde se almacena el 90% de vitamina B₁₂. Al igual que el ácido fólico, la vitamina B₁₂ sufre recirculación enterohepática extensa. Cuando se administra por vía intravenosa su vida media es de aproximadamente 6 días.

Yodo

Una vez absorbido es distribuido rápidamente a través del líquido extracelular y se concentra en tiroides, donde la entrada esta mediada por el simporte sodio-yodo, en glándulas salivares, mucosa gástrica y líquido cefalorraquídeo. Atraviesa la barrera placentaria y es secretado en leche materna.

Hierro

Cuando el hierro es administrado por vía oral, pasa a través de las células de la mucosa gastrointestinal a la sangre, siendo inmediatamente ligado a la transferrina. La transferrina, una globulina-β1 glicoproteína, transporta el hierro hacia la médula ósea donde se incorpora a la hemoglobina, durante la hematopoyesis.

Biotransformación

Ácido fólico

Sufre circulación enterohepática y extensa metabolización dando lugar al 5-metiltetrahidrofolato, que es la forma activa del ácido fólico.

Eliminación

Ácido fólico

El 30 % aproximadamente de ácido fólico ingerido se elimina por orina sin modificar y también se produce excreción biliar. El ácido fólico se excreta en leche materna.

Vitamina B12

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 B12 atraviesa la placenta y se excreta en la leche materna.

Yodo

La principal vía de eliminación del yoduro de potasio es la urinaria (90% de la dosis administrada). La excreción renal es rápida en las primeras horas, alcanzándose la meseta a las 24-48 horas. El 10% restante se elimina por sudor, heces y leche materna. La excreción urinaria aumenta en mujeres embarazadas, lo que podría resultar en una deficiencia relativa de yodo. La reducción en la cantidad de yodo disponible empeora durante la segunda mitad del embarazo, porque una fracción del yodo ingerido es captada por el feto y la placenta.

Hierro

La semivida del fumarato ferroso es de aproximadamente 6 horas. El metabolismo del hierro ocurre aparentemente en un sistema cerrado. Apenas una pequeñísima parte del hierro es excretada, siendo la mayoría del hierro liberado por destrucción de la hemoglobina reutilizada por el organismo. En los individuos sanos, la excreción diaria de hierro es aproximadamente de 0,5 a 2 mg.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

Los estudios toxicológicos llevados a cabo con ácido fólico en animales de experimentación son limitados. Los datos disponibles sugieren que el ácido fólico no es genotóxico. La suplementación oral con ácido fólico no ha mostrado toxicidad en la reproducción ni efectos embriotóxicos en modelos animales. El ácido fólico no ha demostrado producir genotoxicidad ni carcinogenicidad en humanos.

Como en el caso del ácido fólico, los estudios de toxicidad de la vitamina B₁₂ llevados a cabo en animales son limitados. Sin embargo, su potencial para producir toxicidad aguda y crónica es muy bajo. Además, no existen evidencias de que produzca efectos teratogénicos, carcinogénicos, genotóxicos o que afecten al desarrollo postnatal.

En el caso del yodo, los síntomas de toxicidad aguda en animales incluyen diarrea, periodos alternantes de hiperactividad, debilidad, postración, convulsiones y muerte. En estudios de toxicidad subcrónica se han producido casos de reducida ganancia de peso y hemólisis. Asimismo, se postula que el exceso de yodo en la dieta pueda promover tiroiditis autoinmune.

No hay datos sobre un efecto directo carcinogénico del yodo. 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 ha detectado metaplasia tiroidea en ratas. El tipo de tumor tiroideo parece diferir dependiendo de si la suplementación con yodo es excesiva o deficitaria. En humanos, se ha observado un cambio en el patrón de tumores tiroideos, hacia formas tumorales más diferenciadas, tras las campañas poblacionales de suplementación.

Los datos disponibles sobre genotoxicidad indican que el yodo estable no tiene capacidad mutagénica. En relación con la toxicidad reproductiva y del desarrollo, 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 sobre efectos adversos en la reproducción y desarrollo fetal son muy escasos.

Los datos de los estudios no clínicos con respecto al hierro no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad de dosis repetidas, genotoxicidad, potencial carcinogénico, toxicidad para la reproducción.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

- Celulosa microcristalina
- Sílice coloidal anhidra
- Croscarmelosa de sodio
- Hidroxipropilcelulosa de baja sustitución
- Estearato de magnesio
- Agua purificada
- Opadry ® II (alcohol polivinílico parcialmente hidrolizado, macrogol 3350, dióxido de titanio (E-171), talco, óxido de hierro rojo (E-172), óxido de hierro amarillo (E-172) y Rojo cochinilla A (E-124))

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

Atovit comprimidos recubiertos con película se presenta en envases con 28 comprimidos acondicionado en blísteres de PVC opaco/ Aluminio.

6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Farmalider S.A.
C/ La Granja, 1

28108 Alcobendas - Madrid
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

81982

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

Abril 2017

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2021

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