

**Nativit<sup>®</sup>**

EMS SIGMA PHARMA LTDA

Comprimidos revestidos

## IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

**Nativit®**

polivitamínico com minerais

### APRESENTAÇÕES

Comprimidos revestidos

polivitamínico com minerais (Ver concentração abaixo)

Embalagem contendo frasco com 20 e 30 comprimidos

### USO ORAL

### USO ADULTO

### COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido contém:

Concentração		IDR* Gestante	IDR* Lactante
acetato de retinol (vitamina A)	5.000 UI	187,50%	176,50%
acetato de racealfatocoferol (vitamina E)	30 UI	220,5%	220,5%
ácido ascórbico (vitamina C)	65 mg	118,18%	92,86%
nitrate de tiamina (vitamina B1)	1,5 mg	107,14%	100,00%
riboflavina (vitamina B2)	1,7 mg	121,43%	106,25%
cloridrato de piridoxina (vitamina B6)	2 mg	105,26%	100,00%
cianocobalamina (vitamina B12)	6 mcg	230,76%	214,28%
nicotinamida	20 mg	111,11%	117,64%
fitomenadiona (vitamina K)	65 mcg	118,18%	118,18%
colecalfiferol (vitamina D3)	400 UI	200%	200%
ácido fólico	0,4 mg	112,67%	135,59%
Biotina	15 mcg	50%	42,8%
pantotenato de cálcio (vitamina B5)	10 mg	153,33%	131,42%
selênio (como complexo aminoácido quelato)	20 mcg	66,67%	57,14%
manganês (como sulfato de manganês monoidratado)	1 mg	50%	38%
ferrocarbonila	40 mg	42,23%	76,01%
cromo (como cloreto de cromo hexaidratado)	0,13 mg	433,33%	288,88%
cobre (como sulfato de cobre anidro)	3 mg	300%	231%
zinco (como óxido de zinco)	15 mg	136,36%	157,89%
molibdênio (como molibdato de sódio di-hidratado)	25 mcg	50,00%	50,00%
iodo (iodeto de potássio)	0,15 mg	75%	75%

excipientes\*\*

q.s.p.....1 Comprimido

\* IDR = Ingestão Diária Recomendada

\*\*dibutilftalato, povidona, talco, croscarmelose sódica, óleo de rícino, polímero catiônico do ácido metacrílico, polímero aniônico do ácido metacrílico, estearato de magnésio, dióxido de titânio, corante alumínio laca vermelho eritrosina n° 3, macrogol 600, celulose microcristalina, dióxido de silício e fosfato de cálcio dibásico.

Outros componentes: óxido de magnésio.

## INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

### 1. INDICAÇÕES

**Nativit®** é um suplemento vitamínico mineral indicado para uso durante o período pré-gestacional, de gravidez e lactação.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A deficiência de micronutrientes no período perinatal pode contribuir para o aumento da incidência de diferentes transtornos maternos e fetais como, por exemplo, baixo peso ao nascer, o que tem levado nas últimas décadas à realização de vários estudos para avaliar o impacto da suplementação polivitamínica/polimineral durante a gravidez e lactação.(1)

Estudos têm demonstrado benefícios da suplementação de micronutrientes especialmente em países em desenvolvimento e em populações com específicas deficiências.(2,9)

Diversos estudos locais, artigos de revisão e *guidelines* de conduta têm se manifestado favoráveis à suplementação vitamínica especialmente de ácido fólico (vitamina B9), para a prevenção de defeitos do tubo neural no feto (3,6,7,8,9,10,11); de vitamina A em doses adequadas para a prevenção de variadas morbidades maternas(3); de vitamina B6 (piridoxina) envolvida na formação de mielina e de neurotransmissores do feto e na redução das náuseas do primeiro trimestre de gravidez, além de reduzir o risco de perda dentária durante a gestação(3); de vitamina E, para reduzir riscos de complicações gestacionais por estresse oxidativo como pré-eclâmpsia(3,4); de vitamina D, para

prevenção de fraturas neonatais e na infância, aumento da densidade óssea na infância, para redução do risco de síbilância na infância e de diabetes tipo I (3); e de vitamina K, envolvida na coagulação sanguínea(3).

Uma recente revisão sistemática de 20 ensaios clínicos randomizados constatou que a suplementação de zinco durante a gravidez foi associada com uma redução de 14 % nos partos prematuros; a menor incidência de partos prematuros foi observada principalmente em mulheres de baixa renda(12).

As necessidades de vitamina B3 (niacina), vitamina B5 (pantotenato de cálcio), cromo, e cobre são aumentadas durante o período gestacional (13).

Durante a gravidez ocorre uma maior exigência de vitamina B1-tiamina. A suplementação evita que a gestante desenvolva deficiência de tiamina sintomática e problemas, principalmente relacionados ao crescimento intrauterino fetal (14).

Um estudo realizado com mulheres grávidas constatou que gestantes com deficiência de riboflavina obtiveram 4,7 vezes mais chances de desenvolver pré-eclâmpsia do que aquelas que tinham níveis adequados de vitamina B2-riboflavina. Em outro estudo a suplementação com riboflavina manteve menor pressão arterial em relação a pacientes que utilizaram placebo (15,16).

Em meta-análise de 12 estudos caso-controle, incluindo 567 mães, a deficiência de vitamina B12 foi associada a maior risco de defeitos no tubo neural (17).

#### Referências bibliográficas:

1. Sunawang et al. Preventing low birthweight through maternal multiple micronutrient supplementation: a cluster-randomized, controlled trial in Indramayu, West Java. *Food Nutr Bull.* 2009 Dec;30(4):S488-95.
2. Adherence and costs of micronutrient supplementation in pregnancy in a double-blind, randomized, controlled trial in rural western China. Zeng L, Yan H, Cheng Y, Dang S, Dibley MJ. *Food Nutr Bull.* 2009 Dec;30(4):S480-7.
3. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists - Scientific Advisory Committee. Opinion Paper 16: Vitamin Supplementation in Pregnancy. August 2009. Disponível em: <http://www.rcog.org.uk/files/rcogcorp/SACPaper16VitaminSupplementation.pdf> . Acessado em: 05/fev/2010.
4. Rumbold A, Crowther CA. Vitamin E supplementation in pregnancy. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD004069. Review.
5. Kawai K et al. A randomized trial to determine the optimal dosage of multivitamin supplements to reduce adverse pregnancy outcomes among HIV-infected women in Tanzania. *Am J Clin Nutr.* 2010 Feb;91(2):391-7.
6. Chen G et al. Prevention of NTDs with periconceptional multivitamin supplementation containing folic acid in China. *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol.* 2008 Aug;82(8):592-6.
7. Ronfani L et al. Periconceptional supplementation with folic acid for the primary prevention of congenital malformations. *Pediatr Med Chir.* 2004 Mar-Apr;26(2):105-11.
8. Czeizel AE. Primary prevention of neural-tube defects and some other major congenital abnormalities: recommendations for the appropriate use of folic acid during pregnancy. *Paediatr Drugs.* 2000 Nov-Dec;2(6):437-49.
9. Czeizel AE. Primary prevention of birth defects by periconceptional care, including multivitamin supplementation. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol.* 1995 Sep;9(3):417-30.
10. Czeizel E, Dudás I. Prevention of the first occurrence of anencephaly and spina bifida with periconceptional multivitamin supplementation (conclusion). *Orv Hetil.* 1994 Oct 16;135(42):2313-7.
11. Czeizel AE, Dudás I. Prevention of the first occurrence of neural-tube defects by periconceptional vitamin supplementation. *N Engl J Med.* 1992 Dec 24;327(26):1832-5.
12. Mori R, Ota E, Middleton P, et al. (2012) Zinc supplementation for improving pregnancy and infant outcome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;7:CD000230.
13. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Iodine. Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium, and zinc. Washington, D.C.: National Academy Press; 2001:258-289.
14. Butterworth RF. Maternal thiamine deficiency: still a problem in some world communities. *Am J Clin Nutr.* 2001 Dec;74(6):712-3.
15. Elsen C, Rivas-Echeverría C, Sahland K, Prague, Czech Republic: WSEAS Press; 2011. Prevention of Preeclampsia by High Dose Riboflavin Supplementation: a randomized controlled Trial. Proceedings of the World Medical Conference. Proceedings of the 2nd International Conference on Obstetrics and Gynaecology (Obstetrics and Gynaecology '11) pp. 188–191.

16. Wacker J, Fruhauf J, Schulz M, Chiwora FM, Volz J, Becker K. Riboflavin deficiency and preeclampsia. *Obstet Gynecol.* 2000;96(1):38-44.

17. Wang ZP, Shang XX, Zhao ZT. Low maternal vitamin B(12) is a risk factor for neural tube defects: a meta-analysis. *J Matern Fetal Neonatal Med.* 2012;25(4):389-394.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

**Nativit<sup>®</sup>** é um suplemento vitamínico mineral formulado com quantidades adequadas de importantes vitaminas e minerais.

As vitaminas e os minerais são micronutrientes essenciais para atender às necessidades nutricionais para o crescimento e o desenvolvimento normais e manutenção da saúde. Agem como co-fatores em reações bioquímicas, participando de diversas funções metabólicas.

Cada comprimido de **Nativit<sup>®</sup>** fornece vitaminas e minerais essenciais, incluindo ferro, bem como, pequenas quantidades de outros elementos como iodo, zinco, cobre e manganês.

**Vitamina A:** Antes da absorção, a Vitamina A deve ser convertida em retinol. Mais de 90% do retinol da dieta é encontrada na forma de ésteres, geralmente o palmitato de retinila. A absorção de retinol ocorre no intestino delgado. A maior parte do retinol é reesterificada, principalmente em palmitato, no interior das células absorptivas do intestino delgado e, em seguida, é incorporada no quilomícrons. O retinol também pode ser absorvido diretamente na circulação e transportado pela proteína ligadora de retinol (RBP) no plasma. O processo, desde a ingestão até a secreção, demora cerca de 5 horas.

Aproximadamente 90% da vitamina A armazenada no organismo encontra-se no fígado. O metabolismo da vitamina A não parece ser consideravelmente afetado durante a gravidez. A vitamina A é transferida da mãe para o embrião através da placenta. No sangue fetal, as concentrações de vitamina A são aproximadamente metade das encontradas na mãe. A vitamina A é excretada com o leite materno, urina e fezes. Sob condições normais, não é possível recuperar na urina humana nenhuma quantidade de retinol inalterado.

Doses menores que 10.000 UI de vitamina A, administradas durante a organogênese, não são teratogênicas e apresentam efeitos protetores gerais para anormalidades congênitas. Dessa forma, a suplementação no período pré-gestacional, com preparações vitamínicas contendo doses inferiores a 10.000 UI de vitamina A, é segura e importante na prevenção primária de importantes anormalidades congênitas.

**Vitamina E:** É necessário que a bile seja absorvida na porção proximal do trato intestinal. A absorção é aumentada pela gordura. Durante a lipólise do quilomícrons, pouca vitamina E é distribuída para os tecidos. As frações combinadas de HDL e LDL contêm cerca de 90% de toda a vitamina E sérica. Além do fígado, a  $\alpha$ -TTP é expressa em parte do cérebro, na retina e, em pequena quantidade, nos linfócitos e fibroblastos. No útero, sua expressão é importante para fornecer vitamina E para a região trofoblástica da placenta. O local de armazenamento principal é o tecido adiposo. A vitamina E é pouco distribuída através da placenta. Cerca de 70% do metabolismo da vitamina E é realizado pelo fígado. Entre seus metabólitos estão os glicuronídeos do ácido tocoferônico. Setenta a 80% da excreção da vitamina E é feita pela bile no período de uma semana. A excreção renal é muito lenta.

**Vitamina C:** Os níveis terapêuticos séricos são 0,4 a 1,5 mg/dl. Ocorre concentração máxima em 2 a 3 horas após a ingestão. Em pacientes com função renal normal não são atingidos níveis tóxicos, uma vez que o excesso de vitamina é excretado na urina. A ingestão diária de 5 a 10 mg de ácido ascórbico proporciona uma reserva corporal total de 600 a 1000 mg de ascorbato. O consumo de 60 mg de ácido ascórbico por dia mantém concentrações plasmáticas de cerca de 0,8 mg/dl e a reserva corporal total se mantém em torno de 1500 mg. O ácido ascórbico é absorvido rapidamente pelo intestino através de um processo que depende de energia. Quando a vitamina C é administrada em dose oral única, a absorção se reduz para 75% com 1 grama e para 20% com 5 gramas.

O ácido ascórbico é encontrado no plasma e se distribui difusamente nas células do organismo. As concentrações de vitamina nos leucócitos são consideradas representativas das concentrações teciduais. O ácido ascórbico é excretado com o leite materno.

**Vitamina B1:** a absorção da tiamina ocorre no trato gastrointestinal através do transporte ativo dependente do sódio. A difusão passiva também ocorre, em concentrações mais altas. A biodisponibilidade oral da tiamina é de 5,3%. A absorção máxima diária é de 8 a 15 mg. A tiamina é distribuída ao cérebro, líquido espinhal, coração, fígado, rins e músculos. O metabólito ativo é o pirofosfato de tiamina. Em níveis dietéticos, a tiamina é distribuída completamente nos tecidos, com pequena excreção na urina. Em doses farmacológicas, o excesso de tiamina é excretado na urina como tiamina a ou pirimidina. A tiamina é excretada com o leite materno.

**Vitamina B2:** a riboflavina é rapidamente absorvida a partir do intestino delgado proximal através do mecanismo de transporte de saturação, que envolve a conversão enzimática da riboflavina em flavina mononucleotídeo. Os sais biliares melhoram a absorção em indivíduos normais. A meia-vida média inicial é de cerca de 1,4 hora e a meia-vida terminal é de 14 horas. A riboflavina distribui-se amplamente em todos os tecidos, porém, as concentrações são baixas e as quantidades armazenadas são pequenas. O metabolismo da riboflavina ocorre na parede intestinal e seus metabólitos ativos são a flavina mononucleotídeo e a flavina adenina dinucleotídeo. Em virtude da síntese da riboflavina pelas bactérias intestinais, sua excreção nas fezes excede as quantidades ingeridas após administração diária. A excreção renal ocorre em 12% dos adultos. Também é excretada com o leite materno, em quantidades proporcionais à ingestão diária, em mulheres com estado nutricional deficiente.

**Vitamina B6:** o tempo para atingir a concentração de pico após dose oral é de 1,25 hora. É boa a absorção através da via oral. A piridoxina, o piridoxal e a piridoxamina são absorvidos rapidamente no jejuno. Esses compostos são capturados pelo fígado através da circulação entero-hepática. O fosfato de piridoxal é a forma principal de vitamina B6 (pelo menos 60%) em circulação e está ligado à albumina. Os locais de distribuição da vitamina são o fígado e os músculos. Os músculos constituem o sítio de armazenamento principal. Os locais de metabolismo são os eritrócitos e o fígado. A taxa de excreção renal da piridoxina é de 35 a 63% e a biliar é de 2%. Ocorre excreção com o leite materno. A meia-vida de eliminação é de 15 a 20 dias.

**Vitamina B12:** após injeção intramuscular ou subcutânea de cianocobalamida, são atingidos níveis máximos em 0,5 a 2 horas. A concentração terapêutica do fármaco em adultos saudáveis é de 200 a 900 pg/ml. A vitamina B12 deve ser hidrolisada para se tornar ativa. Essa hidrólise ocorre no estômago pelos ácidos gástricos ou no intestino pela digestão da tripsina após o consumo de alimentos de origem animal. A absorção oral da vitamina B12 é pequena, tornando necessária a presença de um fator gástrico intrínseco para a sua absorção. O complexo fator intrínseco-vitamina B12 é absorvido no íleo na presença de cálcio. Para o transporte ileal da vitamina B12, são necessários o fator intrínseco, a bile e o bicarbonato de sódio. A vitamina B12 liga-se à transcobalamina II no plasma, uma beta-globulina, e esse complexo é transportado aos tecidos, como o fígado, medula óssea, glândulas endócrinas e rins. Observa-se armazenamento de até 90% no fígado (1 a 10 mg), onde a vitamina é armazenada na forma de coenzima ativa com um índice de renovação de 0,5 a 8 µg/dia. Estima-se que a necessidade diária de vitamina B12 seja de 1 µg. Cerca de 50 a 98% da dose de vitamina B12 intramuscular ou subcutânea é excretada inalterada na urina.

**Nicotinamida:** a nicotinamida tem papel importante para uma ampla variedade de proteínas que catalisam reações de oxirredução, essenciais para a respiração tissular. É rapidamente absorvida pelo trato gastrointestinal, após administração oral e amplamente distribuída nos tecidos orgânicos. A principal via de metabolismo é sua conversão a N-metilnicotinamida e aos derivados 2-piridona e 4-piridona. Pequenas quantidades da nicotinamida são excretadas, inalteradas na urina após doses terapêuticas; contudo, a quantidade excretada inalterada é aumentada com doses maiores.

**Vitamina K:** A vitamina K1 ou fitomenadiona é uma forma lipossolúvel sintética da vitamina K. Como a vitamina K natural, a fitomenadiona atua na produção intra-hepática dos fatores de coagulação protrombina ativa (fator II), proconvertina (fator VII), tromboplastina plasmática ou fator Christmas (fator IX) e o fator Stuart (fator X), além de duas outras proteínas anticoagulantes naturais (proteínas C e S). O teste de Tempo de Protrombina é sensível para três destas seis proteínas vitamina K-dependentes – II, VII e X. A vitamina K é um cofator essencial para a enzima microsomal que cataliza a carboxilação pós-translacional dos resíduos de ácido glutâmico ligados a múltiplos peptídeos específicos, tornando estes os precursores hepáticos inativos dos fatores II, VII, IX e X. Os resíduos do ácido gama-carboxiglutâmico resultantes convertem os precursores em fatores de coagulação ativos que são subsequente secretados pelas células hepáticas para o sangue.

A fitomenadiona é prontamente absorvida após a administração intramuscular. Após a absorção, a fitomenadiona inicialmente concentra-se no fígado, porém a concentração declina rapidamente. A vitamina K1 acumula-se muito pouco nos tecidos. Apresenta metabolização hepática e é eliminada por via renal e biliar. A meia-vida da vitamina K1 no plasma é de aproximadamente 72 horas em recém-nascidos e de cerca de 1,5 – 3 horas em adultos.

**Vitamina D:** a vitamina D da dieta e a sintetizada pela pele necessitam da ativação de seu metabólito principal, o calcitriol, para se tornarem biologicamente ativas. A pele tem a excelente capacidade de produzir vitamina D e proporciona ao organismo 80 a 100% de suas necessidades de vitamina D.

A primeira etapa da ativação da vitamina D ocorre no fígado, onde o colecalciferol é hidroxilado, formando o 25-hidroxicolecalciferol. Esse composto entra na circulação, onde é transportado pela globulina que se liga à vitamina D. A ativação final em calcitriol ocorre principalmente nos rins, assim como na placenta, decídua e macrófago. O calcitriol proporciona a formação da proteína de ligação com o cálcio no citoplasma das células epiteliais do intestino. As vitaminas D<sub>2</sub> e D<sub>3</sub> são absorvidas pelo intestino delgado. A vitamina D circula no sangue ligada à alfa-globulina específica. Apresenta meia-vida de 19 a 25 horas. O calcitriol tem meia-vida de 3 a 5 dias, sendo que 40% da dose administrada é excretada durante os 10 dias seguintes. A via de excreção principal é a bile. Uma pequena porcentagem da dose é encontrada na urina.

**Ácido fólico:** após administração oral ou intravenosa, são observadas concentrações de 15 a 400 ng/ml de ácido fólico. O tempo para alcançar concentração máxima após administração oral é de 60 a 90 minutos. O ácido fólico é absorvido através de um processo mediado por transportador, principalmente na porção proximal do intestino delgado. É pequena a absorção no jejuno distal e, no íleo distal é praticamente ausente. A biodisponibilidade oral é de 76 a 93%. Parece que a gravidez reduz a absorção do ácido fólico. Após absorção, o folato e seus derivados são rapidamente distribuídos para todos os tecidos do organismo. Os derivados do folato ligam-se à proteínas plasmáticas. Cerca de 50% são distribuídos para o fígado. Cerca de 30% são excretados pelos rins. A excreção pode ocorrer através da bile e com o leite materno. Durante a gravidez, cerca de 0,05 mg/dia de ácido fólico é excretado com o leite materno, o que infere na necessidade de uma ingestão maior de ácido fólico do que o recomendado, durante esse período. A administração de ácido fólico no período pré-gestacional (pelo menos um mês e durante os 3 primeiros meses de gravidez) reduz a incidência de defeitos do tubo neural, como espinha bífida, anencefalia e onfalocelo.

**Pantotenato de cálcio:** O pantotenato de cálcio participa de reações enzimáticas importantes no metabolismo oxidativo dos carboidratos, gliconeogênese, síntese e degradação de ácidos graxos e síntese de esteróides como hormônios esteróides e porfirinas. É absorvido rapidamente pelo trato gastrointestinal, exceto em síndromes de má-absorção. O pantotenato de cálcio distribui-se nos tecidos orgânicos, principalmente na forma de coenzima A, concentrando-se mais no fígado, glândulas adrenais, coração e rins. Não sofre biotransformação e é excretado principalmente (70%) pela urina, na forma íntegra; 30% são eliminados pelas fezes.

**Cromo:** O cromo é pouco absorvido por via oral: os sais inorgânicos têm absorção oral entre 0,5 e 1%, mas formas farmacêuticas contendo o cromo na forma quelada possuem maior absorção. A taxa de ligação protéica é de 10 a 17%. A excreção é primariamente renal com pequenas quantidades excretadas na bile.

**Cobre:** O cobre é um elemento químico que participa da composição de várias enzimas. Exerce papel importante na oxidação do ferro e aumenta a resistência do colágeno. Através do envolvimento de enzimas contendo cobre, também tem papel na produção de energia mitocondrial, proteção contra antioxidantes e síntese da melanina e das catecolaminas.

De 25 a 60% do cobre da dieta são absorvidos. Sua absorção ocorre no estômago, porém é máxima no intestino delgado através de transporte ativo e difusão passiva e é regulada pela deficiência ou não do mesmo. De 90 a 95% do cobre ligam-se à ceruloplasmina, 1 a 2% ligam-se a aminoácidos e o restante à albumina. Sofre biotransformação hepática e sua excreção é principalmente biliar, com pequenas quantidades excretadas na urina e no suor.

**Zinco:** O zinco é componente de vários sistemas enzimáticos e hormonais, com atividade no metabolismo dos ácidos nucléicos e proteínas, sendo fundamental nos tecidos com alta taxa de reprodução celular como a pele, ossos, gônadas e medula óssea. As principais funções do zinco são o metabolismo dos carboidratos, estimular a síntese e o metabolismo protéico, melhorar a resistência ao esforço e aumentar a força muscular. O zinco é absorvido incompletamente pelo trato gastrointestinal, e a absorção é reduzida na presença de alguns constituintes dietéticos, tais como: os fitatos. A regulação da sua absorção ocorre no fígado, onde se liga à metalotionina, que é uma proteína fixadora de metais.

A carência ou não do zinco influencia a regulação de sua absorção. Cerca de 60% do zinco são transportados no plasma, ligados à albumina e o restante liga-se à alfa-2-macroglobulina e à transferrina. O zinco é distribuído por todo o organismo com as concentrações mais elevadas encontradas no músculo, osso, pele e fluidos prostáticos. É primariamente excretado nas fezes e a regulação das perdas fecais é importante na homeostase do zinco. Pequenas quantidades são eliminadas na urina e na perspiração. O zinco é excretado no leite materno.

#### 4. CONTRAINDICAÇÕES

**Nativit<sup>®</sup>** está contraindicado para pacientes que apresentem alergia a qualquer componente da formulação.

Também está contraindicado para pacientes em estados de hipervitaminose (excesso de vitamina no organismo levando à toxicidade), doença do fígado, estados de má absorção, hiperoxalúria, hipercalcemia (aumento da concentração de cálcio no sangue) associada ou não à sarcoidose (doença inflamatória de causa desconhecida), Doença de Wilson (doença genética caracterizada pelo acúmulo de cobre no organismo) e doença renal.

#### 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

**Nativit<sup>®</sup>** não deve ser utilizado em pacientes com altos níveis de vitaminas A e/ou D, insuficiência renal, hemossiderose, hipercalcemia e hipercalcúria.

**Nativit<sup>®</sup>** não deve ser utilizado em pacientes com anemia perniciosa.

Gravidez e lactação: **Nativit<sup>®</sup>** não deve ser utilizado por períodos prolongados após a gravidez e/ou lactação. **Nativit<sup>®</sup>** deve ser utilizado após o primeiro trimestre de gravidez.

Paciente com histórico de abuso de álcool, problemas de fígado, estômago / problemas intestinais (por exemplo, úlcera, colite) devem informar ao seu médico antes de tomar **Nativit<sup>®</sup>**.

Categoria de Risco D: O fármaco demonstrou evidências positivas de risco fetal humano, no entanto os benefícios potenciais para a mulher podem eventualmente justificar o risco, como por exemplo, em casos de doenças graves ou que ameacem a vida, e para as quais não existam outras drogas mais seguras.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.**

#### 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações Medicamento – Medicamento

Orlistat – se usado com **Nativit<sup>®</sup>**, pode reduzir a absorção das vitaminas lipossolúveis (solúveis em gordura) presentes no medicamento.

Retinóides – deve-se evitar o uso com **Nativit<sup>®</sup>**, pois pode causar hipervitaminose A (toxicidade devido ao excesso de vitamina A no organismo).

Altretamina, cisplatina, levodopa, tetraciclina, cloroquina, quinolonas, hidantoínas, fenitoína, pirimetamina, erlotinibe e desatinibe, bifosfonatos orais, medicamentos para tireóide, cefalosporinas, atazanavir, gabapentina – esses medicamentos têm seus efeitos reduzidos quando associados a **Nativit<sup>®</sup>**.

Digitálicos – têm os seus efeitos aumentados quando associados ao **Nativit<sup>®</sup>**.

Drospirenona – quando utilizada com **Nativit**<sup>®</sup>, aumenta a chance de efeitos adversos da drospirenona e do potássio presente em **Nativit**<sup>®</sup>.

Lítio, inibidores da ECA (captopril, enalapril, etc) – aumenta os efeitos adversos destes medicamentos e de **Nativit**<sup>®</sup>. **Nativit**<sup>®</sup> contém ferro e não deve ser utilizado com tetraciclina, pois um componente pode impedir a absorção do outro. Se for realmente necessário o uso concomitante, deve-se respeitar um intervalo mínimo de 2 horas entre a administração dos medicamentos.

Interações Medicamento – Exames Laboratoriais

O ácido fólico (presente em **Nativit**<sup>®</sup>) pode afetar determinados testes laboratoriais. Avise seu médico antes de realizar um exame.

## 7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Manter a temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e manter em lugar seco.

O prazo de validade do produto é de 24 meses a partir da data de fabricação.

**Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.**

**Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.**

### Características físicas e organolépticas:

Comprimido revestido na cor rosa, oblongo e monossectado.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.**

**Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.**

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Deve ser administrado 1 comprimido revestido de **Nativit**<sup>®</sup> ao dia. Pode ser ingerido com água, leite ou suco de frutas.

**Nativit**<sup>®</sup> é bem tolerado e pode ser administrado a qualquer hora, com ou sem alimentos, sem prejuízo da absorção de qualquer um de seus componentes.

**Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.**

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reações incomuns (> 1/1.000 e <1/100): descoloração da urina, diarreia, prurido da pele, transtorno de condução do coração, tontura, olhos secos, pele seca, exacerbação de úlcera péptica, desmaios, hiperglicemia, hiperuricemia, mialgia, náuseas, vômitos, reações alérgicas, angioedema, artralgia, eosinofilia, linfadenopatia e urticária.

Reações raras (> 1/10.000 e < 1.000): dor abdominal com cólicas, diarreia, eritema, rubor, dor de cabeça, aumento da frequência urinária, cálculos renais, sonolência, parestesia, reações alérgicas, doença pulmonar broncoespástica, eritema e erupção cutânea.

**Em casos de eventos adversos, notifique ao Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária-NOTIVISA, disponível em <http://www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm>, ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.**

## 10. SUPERDOSE

Em casos de ingestão excessiva, deve-se procurar imediatamente orientação médica para instituir monitoramento e terapêutica adequados.

**Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.**

## DIZERES LEGAIS

Registro MS nº. 1.3569.0645.

Farm. Resp.: Adriano Pinheiro Coelho

CRF-SP 22.883

### Registrado por:

**EMS SIGMA PHARMA LTDA**

Rodovia Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay

CEP 13.186-901 - Hortolândia / SP

CNPJ nº 00.923.140/0001-31

Indústria Brasileira

### Fabricado por:

**EMS S/A**

Hortolândia – SP

**VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.**



**SAC 0800-191222**  
**www.ems.com.br**



### Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
19/06/2014	NA	(10461) – ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/6/2014	0485940145	10461 - ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	19/06/2014	Submissão eletrônica apenas para disponibilização do texto de bula no bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimidos revestidos Embalagem contendo frasco com 20 e 30 comprimidos
14/04/2014	NA – Objeto de pleito de notificação eletrônica	(10450) – SIMILAR – Notificação de Alteração de Texto de bula – RDC 60/12	N/A	N/A	N/A	N/A	“Tabela de Composição” do medicamento (bula para o profissional da saúde e para o paciente); “Características Farmacológicas” (bula para o profissional da saúde). Adequações aprovadas em atendimento as OS 01/2014 e 03/2014.	VP/VPS	Comprimidos revestidos Embalagem contendo frasco com 20 e 30 comprimidos