



# Natele<sup>®</sup>

Bayer S.A.  
cápsula gelatinosa mole  
polivitamínico e poliminerais



### **APRESENTAÇÕES**

Natele® é apresentado na forma farmacêutica de cápsula gelatinosa mole em cartucho contendo blíster com 14 ou 28 cápsulas gelatinosas.

### **USO ORAL**

### **USO ADULTO**

### **COMPOSIÇÃO**

<b>Componentes</b>	<b>Quantidade por cápsula</b>
retinol (como palmitato) (vit. A)	2664 UI
colecalfiferol (vit. D)	400 UI
acetato de tocoferol (vit. E)	10 UI
ácido ascórbico (vit. C)	70,00 mg
tiamina (como mononitrato) (vit. B1)	3,00 mg
riboflavina (vit. B2)	3,40 mg
nicotinamida	17,00 mg
cloridrato de piridoxina (vit. B6)	4,00 mg
ácido fólico	0,60 mg
cianocobalamina (vit. B12)	2,20 mcg



ferro (como fumarato ferroso)	30,00 mg
zinco (como óxido de zinco)	15,00 mg

Excipientes: óleo de soja, glicerídeos de ácidos graxos saturados, lecitina de soja, gelatina, mistura de sorbitol/glicerina, água destilada, metilparabeno, propilparabeno, dióxido de titânio, óxido de ferro preto em suspensão, óxido de ferro vermelho em suspensão.

Outros componentes: este medicamento contém cálcio (como carbonato de cálcio).

## **INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:**

### **1. INDICAÇÕES**

Natele® é um medicamento à base de vitaminas e minerais indicado nos seguintes casos:

- para o uso durante o período pré-gestacional, gravidez e amamentação, para reduzir o risco dos defeitos do tubo neural e outras alterações do desenvolvimento do embrião e feto, tais como defeito do trato urinário, doenças cardiovasculares e estenose pilórica congênita;
- para o uso durante o período pré-gestacional, gravidez e amamentação, indicado para prevenção de anemia carencial por deficiência de ferro e ácido fólico.

### **2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**

As vitaminas, ferro e sais minerais presentes na formulação deste produto fornecem os micronutrientes que são necessários durante o período pré-gestacional, de gestação e lactação. Este produto é bem tolerado e pode ser administrado a qualquer hora, com ou sem alimentos, sem prejuízo da absorção de qualquer um dos seus componentes.

### **3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**

#### **➤ Vitamina A**

Antes da absorção, a vitamina A deve ser convertida em retinol. Mais de 90% do retinol da dieta é encontrado 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 nos quilomícrons. O retinol também pode ser absorvido diretamente na circulação e é 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. A vitamina A possui potencial teratogênico, entretanto doses menores que 10.000 UI de vitamina A



administradas durante a organogênese, não são teratogênicas e apresentam efeitos protetores gerais para anormalidades congênitas.

➤ **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.

➤ **Vitamina E**

É necessário que a bile seja absorvida na porção proximal do trato intestinal. A absorção é aumentada pela gordura. Durante a lipólise dos 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 oitenta por cento da excreção da vitamina E é feita pela bile no período de uma semana. A excreção renal é muito lenta.

➤ **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, rins, fígado 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 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.

#### ➤ **Niacina**

A concentração de pico após administração oral ocorre em 1 a 4 horas. A niacina e a nicotinamida são absorvidas rapidamente em todas as porções do trato intestinal. A meia-vida de eliminação é de 10 horas. A niacinamida, metabólito da niacina, é distribuída rapidamente a todos os tecidos. As concentrações no feto são mais altas do que as concentrações na mãe.

A niacinamida é formada *in vivo* através do metabolismo da niacina e, posteriormente, é metabolizada no fígado. Os metabólitos ativos são a nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD) e o fosfato de nicotinamida adenina dinucleotídeo (NADP).

A síntese da niacina a partir do triptofano requer as vitaminas B1, B2 e B6, que podem se autolimitar na dieta.

A niacinamida e seus metabólitos são excretados na urina. Em doses fisiológicas, quantidades pequenas de niacinamida são recuperadas; porém, o componente urinário principal, após altas doses, é a niacinamida inalterada. Provavelmente, a niacinamida é excretada com o leite materno, como ocorre com a niacina.

#### ➤ **Vitamina B6**

O tempo para atingir 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 êntero-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 cianocobalamina, são atingidos níveis máximos em 0,5 a 2 horas. A concentração terapêutica do fármaco em adultos sadios 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 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 ideal 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 mínima 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.

#### ➤ **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 às 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. Até 0,1 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 antes e durante os 3 primeiros meses de gravidez) reduz a incidência de defeitos do tubo neural, como espinha bífida, anencefalia e onfalocele.

#### ➤ **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.



#### ➤ **Ferro**

O tempo para atingir concentração máxima após administração oral de sulfato ferroso é de 2 horas. A taxa de incorporação de ferro à hemoglobina é similar na administração oral e parenteral de ferro. O alimento diminui a absorção de ferro em 40 a 50%, sendo que os produtos lácteos e os antiácidos têm efeito mais importante. A vitamina C em doses de até um grama pode aumentar a absorção do ferro em 10%. A absorção depende do tipo de sal, da quantidade administrada, do esquema posológico e da quantidade de ferro armazenado. Indivíduos com armazenamento normal de ferro absorvem 10 a 35% da dose oral, enquanto aqueles com deficiência de ferro absorvem níveis de 80 a 95%. Na administração intramuscular, a absorção é maior que 60%. Na gravidez, o índice de absorção é de 20 a 30% e pode atingir 40% no final da gestação. O ferro é absorvido na porção superior do intestino delgado, principalmente no duodeno, através de um processo ativo. Somente traços de ferro não metabolizado são excretados nos rins e fezes. Cerca de 0,6 mg de ferro é excretado diariamente pelo ser humano. Com a suplementação, o ferro excretado com o leite materno atinge cerca de 0,25 mg/dia durante lactação normal. A meia-vida de eliminação é 6 horas.

#### ➤ **Zinco**

A biodisponibilidade oral do sulfato de zinco é de 20 a 30%. O acetato de zinco é melhor absorvido do que o óxido de zinco, em uma variação ampla de pH, sendo preferido para a reposição em pacientes com hipocloridria ou acloridria. Os principais locais de armazenamento do zinco são os músculos esqueléticos, a pele, o cabelo, as unhas, os espermatozoides, a coróide do olho e o pâncreas. A via principal de excreção do zinco é o duodeno e o íleo, com uma taxa de 67%. A excreção é influenciada pelos níveis de nitrogênio e fósforo na dieta. A taxa de excreção renal é de 2%. O zinco é excretado com o leite materno.

### **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Natele<sup>®</sup> está contraindicado nos casos de hipersensibilidade comprovada a qualquer um dos componentes de sua formulação.

### **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Pode ocorrer sensibilização alérgica após administração por via oral ou parenteral de qualquer um dos componentes do produto.

Este produto não é indicado para o tratamento de anemia perniciosa e não deve ser utilizado em pacientes portadores de hipervitaminose A e/ou D, insuficiência renal, hemossiderose, hipercalcemia e hipercalcúria.

Este produto não deve ser utilizado por períodos prolongados após a gravidez e/ou lactação.

#### ➤ **Gravidez:**

**Categoria D –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**

As formulações contendo ferro não devem ser utilizadas 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. Este produto não deve ser administrado em pacientes com doença de Parkinson que estão utilizando levodopa.

## **7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO**

O medicamento deve ser mantido em temperatura ambiente (temperatura entre 15°C e 30°C). Proteger da luz e da umidade.

O prazo de validade do medicamento é de 18 meses a partir da data de sua fabricação.

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

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

### ➤ **Características organolépticas**

Natele<sup>®</sup> é uma cápsula gelatinosa mole oblonga marrom.

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

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

## **8. POSOLOGIA E MODO DE USAR**

Ingerir uma cápsula de Natele<sup>®</sup> ao dia, com ou sem alimentos, ou a critério médico.

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

## **9. REAÇÕES ADVERSAS**

Este produto é bem tolerado. Em casos pouco frequentes pode ocorrer obstipação intestinal.

Podem ocorrer sintomas gastrintestinais (por exemplo, desconforto abdominal, constipação, flatulência, vômito, diarreia e náusea) durante o uso de polivitamínicos e poliminerais na gestação.

Foram relatadas reações adversas entre mulheres grávidas que iniciaram suplementação com polivitamínicos contendo ferro (35 e 60 mg), tais como: constipação (21 a 23%), náuseas e/ou vômito (19 a 21%), dor abdominal/ cólicas (9 a 11%), queimação/ refluxo ácido (2 a 7%), diarreia (2 a 6%).

Em casos isolados, polivitamínicos e poliminerais durante a gestação, podem causar reações alérgicas. Os sintomas podem incluir urticária, inchaço facial, respiração difícil/ruidosa, avermelhamento na pele, exantema, bolhas e choque. Se a reação alérgica ocorrer, o tratamento deve ser interrompido e um médico deve ser consultado.

Possíveis interferências em exames laboratoriais:



➤ **Vitamina C**

Dosagem para acetaminofeno: tem sido descrita a interferência do ácido ascórbico no teste de screening para pesquisa de acetaminofeno na urina.

Dosagem de carbamazepina: doses de ácido ascórbico maiores que 500 mg/dia e fluoreto (em doses não determinadas) podem interferir com os níveis de carbamazepina medidos pelo método de Ames.

Testes químicos de sangue oculto nas fezes: em diversos relatos de casos, o uso de ácido ascórbico (acima de 1 g/dia) foi relacionado com resultados falso-negativos no teste de sangue oculto nas fezes.

Dosagem de glicose no sangue e na urina: o ácido ascórbico pode produzir teste de glicose no sangue falso-positivo quando medido por métodos de redução do cobre e falso-negativo quando utilizados métodos de oxidase.

➤ **Fumarato ferroso**

Dosagem de bilirrubina: foi relatada na literatura que a terapia com ferro dextran pode resultar em falsas elevações dos níveis de bilirrubina sérica.

➤ **Nicotinamida (niacina)**

Dosagem de catecolaminas: o uso de niacina pode resultar em falsas elevações dos níveis de catecolaminas no plasma e na urina, pela interferência nos testes de fluorescência.

Dosagem de glicose na urina: a niacina pode induzir a reações falso-positivas para a glicose urinária quando testada usando a solução de teste de sulfato de cobre (reagente de Benedicts).

Não são conhecidos dados sobre interferências dos demais componentes deste produto em exames laboratoriais.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.**

**10. SUPERDOSE**

Em caso de ingestão inadvertida ou acidental de uma quantidade de cápsulas acima do indicado, deve-se procurar imediatamente orientação médica.

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

Fabricado por:

**Catalent Brasil Ltda.** – Sorocaba - SP

MS-1.7056.0036

Farm. Resp.: Dra. Dirce Eiko Mimura



CRF-SP nº 16532

Registrado por:

**Bayer S.A.**

Rua Domingos Jorge, 1100 - Socorro

04779-900 - São Paulo - SP

C.N.P.J. nº 18.459.628/0001-15

**Indústria Brasileira**

**[www.bayer.com.br](http://www.bayer.com.br)**

**Venda sob prescrição médica**

**SAC 0800 7021241**

**[sac@bayer.com](mailto:sac@bayer.com)**

**VE0121**





Anexo B

Histórico de Alteração da bula do Paciente e Profissional da Saúde

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera a 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
A ser incluído após notificação	A ser incluído após notificação	MEDICAMENTO ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/01/2020	0066003/20-5	Comprovação de Segurança e Eficácia - RDC 242/2018	18/02/2021	-Composição 1. Para que este medicamento é indicado? 2. Como este medicamento funciona? 1.Indicações 2.Resultados de eficácia 9.Reações Adversas	VP/VPS	CAP GEL MOLE X14 CAP GEL MOLE X28
01/11/2018	1050953/18-4	MEDICAMENTO ESPECÍFICO- Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	O que devo saber antes de usar este medicamento - ajuste de wording (VP);  Novo layout estabelecido pela Bayer para a marca (VP/VPS);  Inclusão de coluna com IDR para lactantes conforme indicação já presente (VP/VPS)	VP/VPS	CAP GEL MOLE X14 CAP GEL MOLE X28
30/01/2015	0085909/15-5	MEDICAMENTO ESPECÍFICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Orientação do Guia de Submissão Eletrônica de Texto de Bula de janeiro/2014	VP/VPS	CAP GEL MOLE X14 CAP GEL MOLE X28



28/11/2014	1082772/14-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula - Adequação dos medicamentos com princípios ativos (vitaminas, minerais e/ou aminoácidos) abaixo de 25% da IDR.	28/11/2014	1082772/14-2	Notificação de Alteração de Texto de Bula - Adequação dos medicamentos com princípios ativos (vitaminas, minerais e/ou aminoácidos) abaixo de 25% da IDR.	02/01/2015	Composição	VP	
							-Composição -Características Farmacológicas	VPS	CAP GEL MOLE X14 CAP GEL MOLE X28
27/06/2014	0509280/14-9	MEDICAMENTO ESPECÍFICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - RDC 60/12	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	Não aplicável	VP/VPS	CAP GEL MOLE X14 CAP GEL MOLE X28