

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NATABEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS****1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

NATABEC COMPRIMIDO RECUBIERTOS

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto contiene:

Cada comprimido recubierto contiene:

Retinol acetato (Vitamina A)	4000 U.I.
Colecalciferol (Vitamina D)	400 U.I.
Tiamina mononitrato (Vitamina B1)	3,00 mg
Riboflavina (Vitamina B2)	3,00 mg 2 mg
Piridoxina clorhidrato (Vitamina B6)	3,00 mg
Ácido ascórbico (Vitamina C)	50,00 mg
Nicotinamida (Vitamina B3)	10,00 mg
Hierro Carbonilo	39,07 mg
Cianocobalamina (Vitamina B12)	5 mcg
Ácido fólico	1,00 mg

Excipientes: **Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario.**

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubiertos.

4. DATOS CLÍNICOS**4.1 Indicaciones terapéuticas**

Suplemento de vitaminas y minerales en estados carenciales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NATABEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis habitual es de 1 comprimido recubierto diaria por vía oral. Administrar con abundante agua.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a cualquier componente de la fórmula.
- No debe ser utilizado en casos de hipervitaminosis A o hipervitaminosis D, insuficiencia renal, hemocromatosis, otros desórdenes de almacenamiento de hierro.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

El Ácido Fólico puede enmascarar la presencia de una anemia perniciosa, con producción de un síndrome neurológico.

Tomando Natabec comprimidos recubiertos se requiere de proteína y energía para proporcionar una nutrición completa en la dieta diaria. No deben tomarse otras vitaminas, minerales o suplementos con o sin vitamina A con esta preparación, excepto bajo supervisión médica.

No tomar los comprimidos recubiertos de Natabec con el estómago vacío. No exceda la dosis inicial. No se deje al alcance de los niños. Si los síntomas continúan, consulte a su médico.

Nota importante: Contiene hierro. Una sobredosis en los niños puede ser fatal. Los pacientes con desordenes de la tiroides deben buscar consejo médico antes de tomar las comprimidos recubiertos de Natabec. Se debe fijar la cantidad de vitaminas y minerales obtenido de otras fuentes.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No administrar conjuntamente con tetraciclinas ya que el hierro inhibe la absorción.

No administrar con carbonatos (antiácidos, calcio terapia) ya que inhiben la absorción de hierro.

La absorción de ácido fólico se reduce al asociarlo con alcohol, anovulatorios orales y anticonvulsivantes. El ácido fólico de la fórmula puede bloquear la acción del metotrexato sulfas, pirimetamina y trimetropina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NATABEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La ingesta de alcohol agota las reservas de tiamina y piridoxina. La asociación de piridoxina con cicloserina, hidralazina e isoniacida compite con el piridoxal. Los anovulatorios orales aumentan la excreción de piridoxina y penicilina se forma un complejo con pirodoxal que la inactiva.

La absorción de Vitamina B12 disminuye cuando se asocia con biguanidas y se produce mal absorción cuando se combina con colchicina y neomicilina. El ácido fólico puede reducir la concentración en plasma de la fenitoína. La toma oral de hierro y sulfato de zinc reduce la absorción de tetraciclinas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Natabec puede ser administrado durante el embarazo y lactancia por recomendación del médico.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No establecido.

4.8 Reacciones adversas

El contenido de hierro puede producir malestar gástrico, sensación de plenitud, náuseas, vómitos, constipación o eventualmente diarreas, dolor abdominal y reacciones de hipersensibilidad (como alergias).

4.9 Sobredosis

No hay descritos en la literatura síntomas o signos con dosis agudas superiores a 100 veces lo recomendado para vitaminas y minerales.

Si se sospecha de una sobredosis de hierro los síntomas pueden incluir náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, hematosi, sangrado rectal, letargia y colapso circulatorio. Hiperglucemia y acidosis metabólica también pueden ocurrir.

El tratamiento debe ser dado de inmediato. En casos severos, después de una fase latente, una recaída puede ocurrir después de 24-48 horas manifestado por hipotensión, coma, necrosis hepatocelular y falla renal.

Tratamiento

Se recomiendan los siguientes pasos para minimizar o prevenir mayor absorción del medicamento:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NATABEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

- 1.- Administre un emético.
- 2.- El lavado gástrico podría ser necesario para remover el fármaco ya liberado en el estómago. Esto debe ser manejado usando solución de desferrioxamina (2g/l). 5 g de desferrioxamina en 50-100 ml de agua deben ser introducidos en el estómago continuado por el vaciado gástrico. Mantenga al paciente bajo vigilancia permanente para detectar una posible aspiración de vómito; mantenga un aparato de succión así como oxígeno de emergencia disponible en caso necesario.
- 3.- Una bebida con manitol o sorbitol debe ser administrada para inducir el vaciado del intestino delgado.
- 4.- Envenenamiento severo: En presencia de shock o coma con altos niveles séricos de hierro ($>142 \mu\text{mol/l}$) se deben instituir medidas de soporte inmediatas más la infusión i.v. de desferrioxamina. La dosis recomendada es de 5 mg/kg/h mediante infusión i.v. lenta hasta un máximo de 80mg/kg/24 horas. Advertencia: puede ocurrir hipotensión si la infusión es muy rápida.
- 5.- Envenenamiento menos severo: Se deben administrar 50 mg/kg de desferrioxamina i.m., con una dosis máxima de 4 g.
- 6.- Los niveles de hierro sérico deben ser monitoreados durante el proceso.
- 7.- Debe ser corregida cualquier alteración de fluidos o de los electrolitos.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacocinéticas

Farmacocinética:

La Vitamina A se absorbe como tal, pero en la luz del intestino es hidrolizada antes de la absorción, seguida de reesterificación, principalmente al palmitato. Puede haber varios ciclos de hidrólisis y reesterificación.

La absorción se ve acelerada con la presencia de agentes emulsionantes (bilis) antes de sufrir una nueva esterificación.

Los ésteres de Vitamina A de cadena larga penetran en la circulación general por el conducto torácico (vena cava) provocando un pic de nivel plasmático de Vitamina A, aproximadamente a las 4 horas de la administración. El nivel en la sangre baja a continuación rápidamente a medida que se va realizando el almacenamiento.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NATABEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Este se efectúa principalmente en forma esterificada (palmitato) en las células de Kupper del hígado, que contiene un 80% de las reservas del organismo.

A partir del hígado, el retinol liberado por hidrólisis, pasa a la circulación en el cual se encuentra una concentración relativamente constante de Vitamina A activa.

Hasta la saturación del hígado, la administración de Vitamina A se traduce por un incremento de las reservas hepáticas más que por una elevación de los niveles sanguíneos.

La Vitamina A circula en la sangre unida a una proteína específica, la proteína ligadora de retinol (RBP).

La síntesis de ésta se realiza en el hígado, por lo que la concentración plasmática de Vitamina A depende no sólo del contenido de Vitamina A de la ración alimenticia o administración de productos farmacéuticos, sino también de un aporte suficiente de las proteínas necesarias para la síntesis de la RBP.

La concentración plasmática que permite hasta cierto punto valorar las reservas del organismo, oscila entre 40 y 80 mcg/100 ml en el lactante.

En el organismo, el retinol sufre parcialmente una glucorono-conjugación y participa en un ciclo enterohepático, en el curso del cual es oxidado a retinal y ácido retinoico. A excepción de la nefritis crónica, es muy raro encontrar Vitamina A en forma no modificada en la orina.

Entre los productos de excreción se han identificado el ácido retinoico, en forma libre o conjugada y el ácido oxoretinoico.

Vitamina D

Los metabolitos activos de la Vitamina D, incluyen para la D³ del 25 hidroxicalciferol, 25 HCC, (calceferol) que se forma en el hígado y el 1,25- dihidroxicalciferol, DHCC, calcitriol y los metabolitos activos de la Vitamina D₂ son, respectivamente el 25 dihidroxi ergocalciferol (25-HEC) y 1,25 dihidroxi ergocalciferol (DHEC) que se produce en los riñones.

La formación de metabolitos en el riñón está regulada por la concentración plasmática del calcio. Cuando la calcemia está baja se forma 1,25 dihidroxiderivados activos y se produce la liberación de la hormona paratiroidea; cuando está alta se forma 21,25 derivados relativamente inactivos.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NATABEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

El 25- hidroxiderivado del (colecalfiferol) tiene una vida biológica de 19 días y constituye la principal forma circulante de la Vitamina D.

La vida media plasmática del calcitriol se estima en 3-5 días.

El calcitriol es hidroxilado al derivado 1, 24, 25-trihidroxi-D3 por una hidroxilasa renal inducida por calcitriol y suprimida por los factores que estimulan las 25-hidroxi-D3-alfahidroxilasa.

Esta enzima también hidroliza al calciferol para formar 25-hidroxi-D3.

Ambos compuestos 24-hidroxilados son menos activos que el calcitriol y presumiblemente representan metabolitos destinados a la excreción.

La vía primaria de excreción de la Vitamina D es la bilis y solo un bajo porcentaje de la dosis administrada se encuentra en la orina.

Vitamina B

Las vitaminas del complejo B se absorben bien por vía oral. Muchas de ellas después de haber desempeñado su función de grupo prostático para las diferentes encimas detalladas, se eliminan por vía renal.

La tiamina se fosforila en el hígado a pirofosfato de Tiamina (TPP).

Circula en la sangre en forma libre, a una concentración cercana a los 1 mcg/100 ml. El pirofosfato de tiamina se encuentra en las células sanguíneas a una concentración de 10 mcg/100 ml y en ocasiones, incluso, 0,1 mg/100 ml en los leucocitos.

La Vitamina B1 se encuentra en la orina como ácido tiaminocarbónico o ácido cabotiamínico, como 2-5-dimetil-4-aminopirimidina y otros metabolitos no identificados.

Sólo cuando los aportes son sensibles superiores a las necesidades se encuentra en la orina tiamicina inalterada.

De esto se deduce que la capacidad de los tejidos para degradar esta vitamina en piridina es limitada.

Una pequeña fracción reaparece en los tejidos a través de la secreción biliar, o bien a través de la mucosa intestinal, sobre todo cuando la administración es muy elevada.

Se elimina igualmente por el sudor, pequeñas cantidades de Tiamina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NATABEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

La Vitamina B2, una vez dentro de la pared intestinal, sufre una fosforilación que conduce a la formación de dos ésteres fosfóricos: el flavinmononucleótido (FMN) y el flavinadenina-dinucleótido (FAD) que son los grupos prostéticos de numerosas enzimas.

Esta Vitamina se elimina principalmente por vía urinaria, en parte en forma de riboflavina libre y en otra, como metabolitos deferentes.

Se elimina también por el sudor.

La Niacina o Nicotinamida se absorbe muy bien por vía digestiva.

En el organismo, esta Vitamina se incorpora a las diferentes coenzimas de las que constituye la parte activa y se encuentra por ello ampliamente distribuida en la mayoría de las células.

No existen reservas de Nicotinamida en el verdadero sentido del término.

La eliminación es vía urinaria en muy pequeñas cantidades en forma libre, pero sobre todo en forma de metabolitos, siendo los principales la N-metilnicotinamida y la N-6piridona-3-carboxamida.

En caso de carencia de esta vitamina, la excreción de los metabolitos está disminuida.

La Vitamina B6 o Piridoxina se absorbe rápidamente desde el tracto gastrointestinal, ya que en menos de 2 horas después de la administración se encuentra ya en la orina indicios de Piridoxina o de piridoxamina y sobre todo una elevada proporción de ácido-piridóxico que es el principal metabolito excretado.

Por otra parte un minuto después de la inyección de piridoxal marcado con ¹⁴C se ha comprobado su presencia en el hígado y su transformación casi completa en pirodoxal-fosfato al cabo de 15 minutos.

La Vitamina B12 se absorbe de acuerdo a dos mecanismos. Uno por difusión pasiva, el cual permite la absorción de la sustancia por la mucosa a todo largo del intestino, pero interviene sólo cuando se encuentran cantidades importantes de Vitamina B12 en la luz intestinal. Por este mecanismo pasivo se absorbe sólo el 1% de esta vitamina presente en la luz.

El mecanismo activo se realiza con dosis Fisiológicas. En este caso se combina primero con el factor intrínseco que es una glucoproteína secretada por ciertas células de la pared y del fondo del estómago.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

NATABEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Una molécula de este factor fija a dos moléculas de Vitamina B12. Se forma así un complejo que protege la vitamina de la degradación de enzimas y que va a fijarse en receptores específicos situados en la porción terminal del íleon.

Para la fijación del completo factor intrínseco se requiere a nivel del receptor un pH superior a 5,6 y la presencia de iones Ca^{+2} o Mg^{+2} .

La cianobalamina se libera entonces del complejo, probablemente bajo la acción de un factor de liberación presente en la célula intestinal y penetra en el enterocito, abandonando el factor intrínseco que queda en la luz intestinal.

Después de la penetración intracelular, la Vitamina B12 independientemente de la forma absorbida aparece en los microsomas y mitocondrias, donde se transforma por lo menos parcialmente en coenzimas 12, 5- desoxiadenosilcobalamina en la cual el residuo 5-desoxiadenosil ha venido a sustituir al radical unido al átomo de cobalto.

La absorción de la Vitamina B12 es un proceso lento. Por lo menos transcurren antes de aparecer en la vena porta, unida siempre a proteínas de transporte a transcobalaminas de las que existen varias clases.

La bilis es la vía de excreción principal de la Vitamina B12 la cual aparece en las heces incluso cuando se ha administrado por vía parenteral.

Las 2/3 partes de la Vitamina B12 excretada por vía biliar son reabsorbidas a continuación por la mucosa ileal, formando así un ciclo entero hepático.

El resto es eliminado por las heces, la excreción de Vitamina B12 por la orina es normalmente mínima (menos de 0,25 mcg diarios).

Con la administración de 50 mcg diarios por ejemplo, tan sólo un 5% se excreta por la orina mientras que con posologías diarias del orden de 100 a 1000 mcg se elimina un 50% y hasta un 95% de la dosis administrada.

La absorción de ácido fólico natural, al igual que la vitamina B12, requiere el transporte y la acción de una pteroil-gamma-glutamil carboxipeptidasa asociada a las membranas de las células mucosas.

La mucosa del duodeno y de la parte proximal del intestino delgado, no es raro que la deficiencia de folato se produzca cuando hay patología del yeyuno.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NATABEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Una vez absorbido se transporta rápidamente como ácido 5- metiltetrahidrofólico que da lugar a una serie de derivados de sustitución por fijación de diversos radicales monocarbonados:

- Formimino
- Metenilo
- Metileno
- Metilo
- en los nitrógenos 5 y 10 del ácido ptericoico.

En condiciones normales se encuentran concentraciones plasmáticas constantes, cualquiera sea el sexo y la edad, del orden de 5-10 mcg/g en forma de ácido fólico para las necesidades del feto. Las concentraciones medidas en sangre del cordón son aproximadamente 3 veces mayores que la concentración plasmática de la madre.

El contenido total de ácido fólico del organismo es unos 70 mg, la tercera parte de los cuales se encuentra en reserva en el hígado (5-15 mcg/g) en forma de 5- metil-FH4.

El ácido ascórbico (Vitamina C) se absorbe prácticamente en su totalidad a nivel del intestino delgado.

Inmediatamente después de la administración de una dosis única, la concentración de Vitamina C aumenta rápidamente en el plasma. Las concentraciones plasmáticas varían según la ingesta.

Esta Vitamina se distribuye por todos los tejidos aunque en concentraciones diferentes.

Se elimina por el riñón cuando sobrepasa el umbral, que es de 1,4 mg/100 ml a nivel que se consigue fácilmente cuando se administran dosis suficientes.

Lo hace en forma no modificada o bien como ácido dehidroascórbico aproximadamente en 25% juntos, o bien de ácido 2,3- dicegulónico (cercando al 2%) y de ácido oxálico (cercando al 55%).

De tal modo que la mayor parte del oxalato proviene de esta vitamina.

Por su parte, los minerales en general se absorben en distintas proporciones en tracto gastrointestinal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**NATABEC COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

El hierro es un componente esencial de la hemoglobina (80% del hierro ocupa esa función); pero además participa como un componente esencial de la mioglobina, citocromos, catalasas y peroxidasas. Participa también como componente de las enzimas metal flavo proteínas que incluyen la xantino oxidasa.

6. DATOS FARMACÉUTICOS**6.1 Lista de excipientes**

Excipientes: **Incluir listado cualitativo de excipientes según la fórmula aprobada en el registro sanitario**

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros.

6.3 Período de Eficacia

24 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

Indicar condiciones de almacenamiento según lo autorizado en el registro sanitario.

No use el producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.