

neo  
química

# NATURETTI®

*(Senna alexandrina Mill. + Cassia fistula L.)*

**Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

**Cápsula**

**28,9 mg + 19,5 mg**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

**NATURETTI®**  
**MEDICAMENTO FITOTERÁPICO**  
*Senna alexandrina* Mill.  
*Cassia fistula* L.

### **Espécie vegetal e parte da planta utilizada**

Espécie vegetal: *Senna alexandrina* Mill. (sene), *Cassia fistula* L. (cássia).

Partes utilizadas: folhas (sene); fruto (cássia).

**Família:** Fabaceae

### **APRESENTAÇÃO**

Cápsulas 28,9 mg + 19,5 mg: embalagem com 16.

### **USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS.**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada cápsula\* de NATURETTI contém:

*Senna alexandrina* Mill, extrato ácido (sene)..... 28,9 mg

*Cassia fistula* L., extrato seco (cássia) ..... 19,5 mg

Excipientes: *Tamarindus indica* L., *Coriandrum sativum* L., *Glycyrrhiza glabra* L. e celulose microcristalina.

\*Contém 13,2 mg de senosídeos.

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

### 1. INDICAÇÕES

NATURETTI é um medicamento é destinado ao tratamento de curta duração de constipação ocasional.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo clínico randomizado, duplo-cego, 96 voluntários adultos portadores de constipação intestinal funcional crônica conforme Critérios de Roma III foram tratados por 30 dias - 48 indivíduos receberam Senna alexandrina Mill + Cassia fistula L.(28,9 mg +19,5 mg/dia) na forma de geleia, enquanto 48 receberam placebo. A proporção de voluntários que apresentou melhora global da constipação foi de 65,1% no grupo ativo e de 22,0% grupo placebo ( $p < 0,0001$ ). Entre os eventos adversos relatados (cefaleia, meteorismo, e dor abdominal), nenhum foi reportado como grave nos dois grupos, e sem diferença estatisticamente significativa entre os mesmos. A associação do grupo ativo apresentou um comportamento seguro e eficaz para tratamento da constipação intestinal funcional crônica (CI Filho et al, 2014).

Em estudo clínico randomizado, duplo-cego, comparativo e controlado por placebo, 96 indivíduos adultos com constipação intestinal funcional crônica, conforme Critérios de Roma III, foram tratados por 30 dias - 48 voluntários (95,8% mulheres) receberam 1 cápsula/dia de Senna alexandrina Mill + Cassia fistula L.(28,9 mg +19,5 mg), enquanto 48 (95,8% mulheres) receberam placebo. A Frequência Média de Evacuações do grupo ativo foi estatisticamente superior à do grupo placebo ( $p < 0,0001$ ), e a proporção de pacientes que apresentou Melhora Global da Constipação foi superior no grupo ativo.

A tolerabilidade entre os dois grupos foi similar e os eventos adversos mais relatados no grupo ativo na fase de tratamento foram meteorismo, dor abdominal, cefaleia e cólicas intestinais, enquanto no grupo placebo foram relatados meteorismo e cefaleia. Nenhum evento adverso sério foi relatado nos dois grupos. Demonstrou-se que o grupo que recebeu as cápsulas do grupo ativo obteve um tratamento seguro e eficaz da constipação intestinal funcional crônica (CI Filho et al, 2014).

### Referências Bibliográficas:

CI Filho, LK Jung, IO Mallmann, FF Sosa. Avaliação comparativa de eficácia clínica e tolerabilidade para a combinação de Cassia fistula e Senna alexandrina Miller em pacientes com constipação intestinal funcional crônica. Rev Soc Bras Clin Med. 2014 jan-mar;12(1):15-21.

CI Filho, LK Jung, IO Mallmann, FF Sosa, AR Rocha, PTB Bueno. Avaliação da eficácia terapêutica e tolerabilidade da Cassia fistula e Senna alexandrina Miller em uma amostra de voluntários com constipação intestinal funcional crônica: estudo clínico randomizado com placebo. RBM Ago 2014 14 V 71 N8 págs: 262-267.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Devido à sua especificidade, os derivados hidroxiantracênicos são pouco absorvidos no trato gastrointestinal superior. Os senosídeos (compostos hidrossolúveis inativos) são degradados por enzimas bacterianas em reinantronas, metabólito ativo que exerce seu efeito laxativo no cólon.

O mecanismo de ação deve-se a dois fatores:

(1) Efeito na motilidade do intestino grosso pelo estímulo das contrações peristálticas e inibição das contrações locais, resultando em uma aceleração do trânsito no cólon, e assim, reduzindo a absorção de líquidos através do lúmen;

(2) Influência na absorção e secreção de fluidos e eletrólitos pelo cólon.

NATURETTI combina a ação de princípios ativos vegetais que provocam estímulos no tubo digestivo, auxiliando na regulação da função intestinal como laxativo, de maneira suave e gradual.

O efeito laxativo da Senna é constatado pela inibição da absorção de água e eletrólitos do intestino grosso, o que aumenta o volume e a pressão do conteúdo intestinal. Isso estimula a motilidade do cólon, resultando em contrações propulsivas.

Após o restabelecimento normal da função intestinal, suas doses podem ser reduzidas ou seu uso suprimido.

O tempo de ação deste medicamento é de 8 a 12 horas, devido ao tempo requerido para o transporte ao cólon e para a metabolização do fitoterápico em compostos ativos.

Devido ao trânsito acelerado e ao curto tempo de contato do fitoterápico no cólon, há uma redução na absorção de líquidos e eletrólitos através do intestino grosso, com aumento do volume e da pressão do conteúdo intestinal. Isso irá estimular a motilidade do cólon, resultando em contrações propulsivas. Além disso, existe um estímulo da secreção de cloreto ativo, o que aumenta o conteúdo de água e eletrólitos no intestino

Em doses terapêuticas, os senosídeos não interferem nos horários usuais de defecação e amaciam as fezes significativamente.

A disponibilidade sistêmica das reinantronas (metabólitos ativos) é muito baixa. Em contato com o oxigênio, as reinantronas são oxidadas em rein e senidinas, que podem ser encontradas no sangue, principalmente nas formas de glucoronídeos e sulfatos. Após a administração oral de senosídeos, 3 a 6% dos metabólitos são excretados na urina, uma parte é excretada na bile, e a maioria dos senosídeos (cerca de 90%) é excretada nas fezes como polímeros (poliquinonas), juntamente com 2 a 6% de senosídeos não metabolizados, senidinas, reinantronas e reina.

Os senosídeos não demonstraram toxicidade quando testados em doses acima de 500 mg/kg em cães, por 4 semanas, e em doses acima de 100 mg/kg em ratos, por 6 meses. Não houve evidência de efeitos embriotoxiais, teratogênicos ou fetotóxicos em ratos ou coelhos após tratamento oral com senosídeos.

Estudos in vivo com extrato padronizado de frutos de sene não revelaram mutagenicidade.

Os metabólitos ativos passam em pequena quantidade para o leite materno. Experimentos com animais demonstraram que a taxa de passagem de reína através da placenta é baixa.

### **Farmacodinâmica**

A porção de açúcar dos senosídeos é removida por bactérias presentes no intestino grosso, liberando a fração ativa de antrona. Isso estimula o peristaltismo através dos plexos nervosos submucoso e mioentérico. Os derivados de 1,8-dihidroxi-antraceno possuem um efeito laxativo. Os glicosídeos  $\beta$ -O-ligados (senosídeos) não são absorvidos no intestino superior; eles são convertidos por bactérias do intestino grosso no metabólito ativo (reinantrona).

### **Farmacocinética**

#### **Absorção**

A ação dos senosídeos é específica no cólon e não depende da absorção sistêmica.

Os  $\beta$ -O-ligados glicosídeos (senosídeos) não são absorvidos no intestino delgado nem metabolizados por enzimas digestivas humanas. Eles são convertidos pelas bactérias do intestino grosso em metabólito ativo (reinantrona). Agliclonas são absorvidas no intestino delgado. Experiências em animais com reinantrona radiomarcada administrada diretamente no ceco demonstraram absorção <10%.

#### **Distribuição, metabolismo e eliminação**

Em contato com o oxigênio, a reinantrona é oxidada em reína e senidinas, que podem ser encontradas no sangue, principalmente na forma de glicuronídeos e sulfatos. Após a administração oral de senosídeos, 3 a 6% dos metabólitos são excretados na urina; alguns são excretados na bile.

A maioria dos senosídeos (cerca de 90%) é excretada nas fezes como polímeros (poliquinonas) juntamente com 2 a 6% de senosídeos inalterados, senidinas, reinantrona e reína. Estudos farmacocinéticos em humanos com vagens em pó de senna (20 mg senosídeos), administrados por via oral durante 7 dias, encontraram uma concentração máxima de 100 ng reína / ml no sangue. Um acúmulo de reína não foi observado. Metabólitos ativos, como reína, por exemplo, passam em pequenas quantidades para o leite materno. Experimentos em animais demonstraram que a passagem placentária de reína é baixa.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes da fórmula não devem fazer uso do produto.

Não deve ser utilizado em casos de constipação crônica, distúrbios intestinais, tais como obstrução e estenose intestinal, atonia, doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn, colite ulcerativa, colopatias inflamatórias) e dores abdominais de origem desconhecida, desidratação severa com depleção de água e eletrólitos, hemorroidas, apendicite, hipocalemia, estados inflamatórios uterinos, períodos de menstruação, cistite, insuficiência hepática, renal ou cardíaca.

Assim como para outros laxantes, a *S. alexandrina* é contraindicado para pacientes com náuseas, vômito ou quando algum sintoma agudo ou crônico não diagnosticado estiver presente.

Não deve ser usado ao mesmo tempo com outros agentes laxantes.

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

**Este medicamento é contraindicado para uso por grávidas e lactantes.**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico.

Em pacientes idosos, o uso contínuo de laxantes pode ocasionar exacerbação da fraqueza.

Nos últimos anos, os efeitos mutagênicos de glicosídeos antraquinônicos têm sido comprovados em testes in vitro, porém os estudos in vivo não confirmam isso para *S. alexandrina* - 1998 John Wiley & Sons, Ltd.

Sangramento retal ou insuficiência de movimentos intestinais, decorrentes do uso prolongado, podem indicar condições graves.

Metabólitos ativos, por exemplo, reinantronas, passam para o leite materno em pequenas quantidades. Experiências com animais demonstraram que a passagem de reinantronas através da placenta é baixa.

Este produto só deve ser utilizado se um efeito terapêutico não puder ser obtido por uma mudança de dieta ou pela administração de agentes formadores de bolo (ou de volume).

Se os sintomas, incluindo dor abdominal, persistirem ou piorarem durante a utilização do medicamento, deve-se consultar um médico ou farmacêutico.

Se laxantes são necessários diariamente, a causa da constipação deve ser investigada e um médico deve ser consultado. O

uso a longo prazo de laxantes, incluindo laxantes estimulantes, deve ser evitado.

Os pacientes em terapia com glicosídeos cardíacos, medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que induzam prolongamento do intervalo QT, diuréticos, adrenocorticosteroides ou raiz de alcaçuz, devem consultar um médico antes de utilizar NATURETTI concomitantemente (ver “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Como todos os laxantes, este produto não deve ser utilizado por pacientes que sofrem de impactação fecal e queixas gastrointestinais não diagnosticadas, agudas ou persistentes, por ex. dor abdominal, náusea e vômito, a menos que seja aconselhado por um médico, porque esses sintomas podem ser sinais de bloqueio intestinal potencial ou existente (íleo paralítico).

O uso prolongado e excessivo pode levar a desequilíbrio hidroeletrólítico e hipocalcemia. Pacientes com distúrbios renais devem estar cientes do possível desequilíbrio eletrolítico e hipocalcemia. A perda intestinal de fluidos pode promover desidratação. Os sintomas podem incluir sede e oligúria.

Casos de lesão hepática, incluindo insuficiência hepática aguda, foram relatados especialmente se utilizados em altas doses ou durante o uso prolongado (ver “REAÇÕES ADVERSAS”).

Os laxantes não ajudam na perda de peso a longo prazo.

Ao administrar este produto a adultos incontinentes, as fraldas devem ser trocadas com mais frequência para evitar o contato prolongado da pele com as fezes.

### **Gravidez e Lactação**

#### **Categoria de risco de gravidez: C**

Não existem dados disponíveis sobre o uso de NATURETTI em mulheres grávidas. Dados experimentais sugeriram um potencial risco genotóxico de várias antraquinonas, por exemplo, emodina e aloe-emodina; efeitos em humanos não são claros.

**Lactação:** Após a administração de antranoides, metabólitos ativos, como a reína, foram excretados no leite materno em pequenas quantidades.

**Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.**

#### **Fertilidade**

Não há dados sobre efeitos do produto na fertilidade.

### **Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O tempo diminuído de trânsito intestinal, em virtude da utilização de *S. alexandrina*, pode reduzir a absorção de drogas administradas oralmente, como por exemplo, os estrógenos. Isto deve ser lembrado para mulheres que fazem uso de anticoncepcionais hormonais.

A hipocalcemia, decorrente da utilização prolongada de *S. alexandrina*, pode potencializar os efeitos dos glicosídeos cardiotônicos (digitálicos, *Strophantus* spp.) e pode potencializar as arritmias ou os efeitos antiarrítmicos, quando do uso concomitante de drogas antiarrítmicas como quinidina (que induzem a reversão para o ritmo sinusal) e com medicamentos que induzam prolongamento do intervalo QT.

O uso simultâneo de *S. alexandrina* com outras drogas ou ervas que induzem à hipocalcemia, como diuréticos tiazídicos, adrenocorticosteroides ou raiz de alcaçuz, pode exacerbar o desequilíbrio eletrolítico, resultando em disfunções cardíacas e neuromusculares. Pode haver interação da *S. alexandrina* com a nifedipina e indometacina e outros anti-inflamatórios não hormonais.

As antraquinonas podem alterar a cor da urina, que pode apresentar-se amarela ou marrom avermelhada, o que desaparece com a suspensão do uso do produto. Esta alteração de coloração na urina pode influenciar em testes de diagnósticos; pode ocorrer um resultado falso positivo para urobilinogênio e para dosagem de estrógeno pelo método de Kober.

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

NATURETTI deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz.

**Prazo de validade:** 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 do medicamento:** Cápsula transparente contendo pó de cor creme esverdeado apresentando pontos escuros.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.** Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

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

## 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

USO ORAL/ USO INTERNO

NATURETTI cápsulas deve ser utilizado por via oral.

**Adultos e crianças acima de 12 anos:** 1 cápsula ao dia. Em algumas pessoas pode ser necessário o uso de 2 cápsulas por dia.

### A dose máxima diária não deve ser excedida.

A utilização de NATURETTI não deve ultrapassar o período de 1 semana. Normalmente, é suficiente tomar este medicamento de duas a três vezes por semana. Se não houver melhora da constipação após este período de sua utilização, o médico deve ser consultado.

Pacientes idosos devem, inicialmente, administrar a metade da dose prescrita.

Para tratamento de constipação crônica ou habitual, recomenda-se recorrer a laxantes mecânicos e realizar modificações na dieta e nos hábitos. O uso deste medicamento por mais de 1 semana requer supervisão médica

As cápsulas devem ser ingeridas inteiras e com uma quantidade suficiente de água para que possam ser deglutidas.

Utilizar apenas a via oral. O uso deste medicamento por outra via, que não a oral, pode causar a perda do efeito esperado ou mesmo promover danos ao seu usuário.

Não há estudos dos efeitos de NATURETTI administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

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

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ).

Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ).

Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ).

Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ).

Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

| Tabela de Eventos adversos                                   |              |   |
|--|--------------|---|
| Classe de sistemas de órgãos                                 | Frequência   | Eventos adversos  |
| <b>Distúrbios do Sistema Imunológico</b>                     | Desconhecida | Hipersensibilidade, urticária, asma, Hipogamaglobulinemia                               |
| <b>Distúrbios do Metabolismo e Nutrição</b>                  | Desconhecida | Hipocalcemia*, caquexia   |
| <b>Distúrbios Gastrointestinais</b>                          | Desconhecida | Dor abdominal, espasmo abdominal, Diarreia**, pigmentação da mucosa gastrointestinal*** |
| <b>Distúrbios hepatobiliares</b>                             | Desconhecida | Lesão hepática, incluindo insuficiência hepática aguda                                  |
| <b>Distúrbios da Pele e tecido subcutâneo</b>                | Desconhecida | Prurido, exantema local ou generalizado   |
| <b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b> | Desconhecida | Baqueteamento dos dedos, osteoartropatia hipertrófica e tetania                         |
| <b>Distúrbios renais e urinários</b>                         | Desconhecida | Cromatúria****  |

\* Uso prolongado de laxantes resultando em diarreia e subsequentemente hipocalcemia.

\*\* Em particular, em pacientes com cólon irritável. Os sintomas também podem ocorrer geralmente como consequência da dosagem excessiva individual. Em tais casos, a redução da dose é necessária.

\*\*\* O uso crônico pode causar pigmentação da mucosa intestinal (*pseudomelanose coli*), que geralmente normaliza quando o paciente para de tomar a medicação.

\*\*\*\* Durante o tratamento pode ocorrer descoloração amarela ou marrom avermelhada (dependente do pH) da urina por metabólitos, o que não é clinicamente significativo.

O uso crônico pode resultar em distúrbios hidroeletrolíticos levando à albuminúria e hematúria. A frequência é desconhecida (não pode ser estimada com os dados disponíveis). Em pacientes idosos, o uso contínuo de laxantes pode ocasionar exacerbação da fraqueza e hipotensão ortostática.

O uso prolongado e abusivo da *S. alexandrina* tem sido associado com deformidade dos dedos, que foi reversível após a descontinuação do uso droga.

Em casos raros, pode levar a nefropatias, edema e deterioração acelerada dos ossos.

Um caso de hepatite foi relatado após o abuso crônico deste fitoterápico.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## **10. SUPERDOSE**

### **Sinais e Sintomas**

Os principais sintomas da superdosagem são dores abdominais, espasmos, náusea, cólicas e diarreias severas, com consequente perda excessiva de fluidos e eletrólitos, que devem ser repostos.

Em caso de superdosagem, suspender a medicação imediatamente. Recomenda-se tratamento de suporte sintomático pelas medidas habituais de apoio e controle das funções vitais. A depleção de potássio pode levar a distúrbios cardíacos e astenia muscular, particularmente quando glicosídeos cardíacos, diuréticos, adrenocorticosteroides ou raiz de alcaçuz estão sendo utilizados ao mesmo tempo.

### **Tratamento**

Deve-se manter tratamento de suporte, com a ingestão de grandes quantidades de líquidos. Os eletrólitos, especialmente o potássio, devem ser monitorados, particularmente em idosos e jovens. A ingestão crônica de superdose de medicamentos contendo antranoides podem causar hepatite tóxica.

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



### III – DIZERES LEGAIS:

Reg. M.S. nº 1.5584.0644  
Farm. Resp.: Raquel Letícia Correia Borges  
CRF-GO nº 6.248

**Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.**



**Registrado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**  
VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015  
C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira

**Fabricado por: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**  
Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano- SP  
CNPJ 10.588.595/0010-92 Indústria Brasileira



**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

| Dados da submissão eletrônica |                |   | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |  |                   | Dados das alterações de bulas |                  |                            |
|-------------------------------|----------------|---|--|------------------|--|-------------------|-------------------------------|------------------|----------------------------|
| Data do expediente            | No. expediente | Assunto   | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto  | Data de aprovação | Itens de bula                 | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 22/02/2023                    |                | 10453 –<br>MEDICAMENTO<br>FITOTERÁPICO –<br>Notificação da<br>Alteração de Texto de<br>Bula | 19/04/2022                                   | 2463747/22-6     | 11199 - MEDICAMENTO<br>FITOTERÁPICO -<br>Solicitação de Transferência<br>de Titularidade de Registro<br>(operação comercial) | 21/11/2022        | III – Dizeres legais          | VP/VPS           | Geléia/Cápsula             |

neo  
química

# NATURETTI®

*(Senna alexandrina Mill. + Cassia fistula L.)*

**Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

**Geleia**

**5,8 mg/g + 3,9 mg/g**

## I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

**NATURETTI®**

**MEDICAMENTO FITOTERÁPICO**

*Senna alexandrina* Mill.

*Cassia fistula* L.

### **Espécie vegetal e parte da planta utilizada**

Espécie vegetal: *Senna alexandrina* Mill. (sene), *Cassia fistula* L. (cássia).

Partes utilizadas: folhas (sene); fruto (cássia).

**Família:** Fabaceae

### **APRESENTAÇÃO**

Geleia 5,8 mg/g + 3,9 mg/g: embalagem com 130 g ou 260 g.

### **USO ORAL. USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS.**

### **COMPOSIÇÃO**

Cada colher de chá (5 g)\* de NATURETTI contém:

*Senna alexandrina* Mill., extrato ácido (sene) .....28,9 mg

*Cassia fistula* L., extrato seco (cássia) ..... 19,5 mg

Excipientes: tamarindo (*Tamarindus indica* L.), coentro (*Coriandrum sativum* L.), alcaçuz (*Glycyrrhiza glabra* L.), ácido cítrico anidro, metilparabeno, sorbato de potássio, pectina, petrolato líquido, ameixa descaroçada, aroma de ameixa, sorbitol e água purificada.

**\*Contém 13,2 mg de senosídeos.**

## II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE:

### 1. INDICAÇÕES

NATURETTI é um medicamento é destinado ao tratamento de curta duração de constipação ocasional.

### 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Em estudo clínico randomizado, duplo-cego, 96 voluntários adultos portadores de constipação intestinal funcional crônica conforme Critérios de Roma III foram tratados por 30 dias - 48 indivíduos receberam Senna alexandrina Mill + Cassia fistula L.(28,9 mg +19,5 mg/dia) na forma de geleia, enquanto 48 receberam placebo. A proporção de voluntários que apresentou melhora global da constipação foi de 65,1% no grupo ativo e de 22,0% grupo placebo (p<0,0001). Entre os eventos adversos relatados (cefaleia, meteorismo, e dor abdominal), nenhum foi reportado como grave nos dois grupos, e sem diferença estatisticamente significativa entre os mesmos. A associação do grupo ativo apresentou um comportamento seguro e eficaz para tratamento da constipação intestinal funcional crônica (CI Filho et al, 2014).

Em estudo clínico randomizado, duplo-cego, comparativo e controlado por placebo, 96 indivíduos adultos com constipação intestinal funcional crônica, conforme Critérios de Roma III, foram tratados por 30 dias - 48 voluntários (95,8% mulheres) receberam 1 cápsula/dia de Senna alexandrina Mill + Cassia fistula L.(28,9 mg +19,5 mg), enquanto 48 (95,8% mulheres) receberam placebo. A Frequência Média de Evacuações do grupo ativo foi estatisticamente superior à do grupo placebo (p<0,0001), e a proporção de pacientes que apresentou Melhora Global da Constipação foi superior no grupo ativo.

A tolerabilidade entre os dois grupos foi similar e os eventos adversos mais relatados no grupo ativo na fase de tratamento foram meteorismo, dor abdominal, cefaleia e cólicas intestinais, enquanto no grupo placebo foram relatados meteorismo e cefaleia. Nenhum evento adverso sério foi relatado nos dois grupos. Demonstrou-se que o grupo que recebeu as cápsulas do grupo ativo obteve um tratamento seguro e eficaz da constipação intestinal funcional crônica (CI Filho et al, 2014).

### Referências Bibliográficas:

CI Filho, LK Jung, IO Mallmann, FF Sosa. Avaliação comparativa de eficácia clínica e tolerabilidade para a combinação de Cassia fistula e Senna alexandrina Miller em pacientes com constipação intestinal funcional crônica. Rev Soc Bras Clin Med. 2014 jan-mar;12(1):15-21.

CI Filho, LK Jung, IO Mallmann, FF Sosa, AR Rocha, PTB Bueno. Avaliação da eficácia terapêutica e tolerabilidade da Cassia fistula e Senna alexandrina Miller em uma amostra de voluntários com constipação intestinal funcional crônica: estudo clínico randomizado com placebo. RBM Ago 2014 14 V 71 N8 págs: 262-267.

### 3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Devido à sua especificidade, os derivados hidroxiantracênicos são pouco absorvidos no trato gastrointestinal superior. Os senosídeos (compostos hidrossolúveis inativos) são degradados por enzimas bacterianas em reinantronas, metabólito ativo que exerce seu efeito laxativo no cólon.

O mecanismo de ação deve-se a dois fatores:

- (1) Efeito na motilidade do intestino grosso pelo estímulo das contrações peristálticas e inibição das contrações locais, resultando em uma aceleração do trânsito no cólon, e assim, reduzindo a absorção de líquidos através do lúmen;
- (2) Influência na absorção e secreção de fluidos e eletrólitos pelo cólon.

NATURETTI combina a ação de princípios ativos vegetais que provocam estímulos no tubo digestivo, auxiliando na regulação da função intestinal como laxativo, de maneira suave e gradual.

O efeito laxativo da Senna é constatado pela inibição da absorção de água e eletrólitos do intestino grosso, o que aumenta o volume e a pressão do conteúdo intestinal. Isso estimula a motilidade do cólon, resultando em contrações propulsivas.

Após o restabelecimento normal da função intestinal, suas doses podem ser reduzidas ou seu uso suprimido.

O tempo de ação deste medicamento é de 8 a 12 horas, devido ao tempo requerido para o transporte ao cólon e para a metabolização do fitoterápico em compostos ativos.

Devido ao trânsito acelerado e ao curto tempo de contato do fitoterápico no cólon, há uma redução na absorção de líquidos e eletrólitos através do intestino grosso, com aumento do volume e da pressão do conteúdo intestinal. Isso irá estimular a motilidade do cólon, resultando em contrações propulsivas. Além disso, existe um estímulo da secreção de cloreto ativo, o que aumenta o conteúdo de água e eletrólitos no intestino.

Em doses terapêuticas, os senosídeos não interferem nos horários usuais de defecação e amaciam as fezes significativamente.

A disponibilidade sistêmica das reinantronas (metabólitos ativos) é muito baixa. Em contato com o oxigênio, as reinantronas são oxidadas em rein e senidinas, que podem ser encontradas no sangue, principalmente nas formas de glucoronídeos e sulfatos. Após a administração oral de senosídeos, 3 a 6% dos metabólitos são excretados na urina, uma parte é excretada na bile, e a maioria dos senosídeos (cerca de 90%) é excretada nas fezes como polímeros (poliquinonas), juntamente com 2 a 6% de senosídeos não metabolizados, senidinas, reinantronas e rein.

Os senosídeos não demonstraram toxicidade quando testados em doses acima de 500 mg/kg em cães, por 4 semanas, e em doses acima de 100 mg/kg em ratos, por 6 meses. Não houve evidência de efeitos embriofetais, teratogênicos ou fetotóxicos

em ratos ou coelhos após tratamento oral com senosídeos.

Estudos in vivo com extrato padronizado de frutos de sene não revelaram mutagenicidade.

Os metabólitos ativos passam em pequena quantidade para o leite materno. Experimentos com animais demonstraram que a taxa de passagem de reína através da placenta é baixa.

### **Farmacodinâmica**

A porção de açúcar dos senosídeos é removida por bactérias presentes no intestino grosso, liberando a fração ativa de antrona. Isso estimula o peristaltismo através dos plexos nervosos submucoso e mioentérico. Os derivados de 1,8-dihidroxi-antraceno possuem um efeito laxativo. Os glicosídeos  $\beta$ -O-ligados (senosídeos) não são absorvidos no intestino superior; eles são convertidos por bactérias do intestino grosso no metabólito ativo (reinantrona).

### **Farmacocinética**

#### **Absorção**

A ação dos senosídeos é específica no cólon e não depende da absorção sistêmica.

Os  $\beta$ -O-ligados glicosídeos (senosídeos) não são absorvidos no intestino delgado nem metabolizados por enzimas digestivas humanas. Eles são convertidos pelas bactérias do intestino grosso em metabólito ativo (reinantrona). Agliclonas são absorvidas no intestino delgado. Experiências em animais com reinantrona radiomarcada administrada diretamente no ceco demonstraram absorção <10%.

### **Distribuição, metabolismo e eliminação**

Em contato com o oxigênio, a reinantrona é oxidada em reína e senidinas, que podem ser encontradas no sangue, principalmente na forma de glicuronídeos e sulfatos. Após a administração oral de senosídeos, 3 a 6% dos metabólitos são excretados na urina; alguns são excretados na bile.

A maioria dos senosídeos (cerca de 90%) é excretada nas fezes como polímeros (poliquinonas) juntamente com 2 a 6% de senosídeos inalterados, senidinas, reinantrona e reína. Estudos farmacocinéticos em humanos com vagens em pó de senna (20 mg senosídeos), administrados por via oral durante 7 dias, encontram uma concentração máxima de 100 ng reína / ml no sangue. Um acúmulo de reína não foi observado. Metabólitos ativos, como reína, exemplo, passam em pequenas quantidades no leite materno. Experimentos em animais demonstraram que a passagem placentária de reína é baixa.

## **4. CONTRAINDICAÇÕES**

Pacientes com histórico de hipersensibilidade e alergia a qualquer um dos componentes da fórmula não devem fazer uso do produto.

Não deve ser utilizado em casos de constipação crônica, distúrbios intestinais, tais como obstrução e estenose intestinal, atonia, doenças inflamatórias intestinais (doença de Crohn, colite ulcerativa, colopatias inflamatórias) e dores abdominais de origem desconhecida, desidratação severa com depleção de água e eletrólitos, hemorroidas, apendicite, hipocalemia, estados inflamatórios uterinos, períodos de menstruação, cistite, insuficiência hepática, renal ou cardíaca.

Assim como para outros laxantes, a *S. alexandrina* é contraindicado para pacientes com náuseas, vômito ou quando algum sintoma agudo ou crônico não diagnosticado estiver presente.

Não deve ser usado ao mesmo tempo com outros agentes laxantes. (ROERIG et al., 2010; MICROMEDEX 2019. Senna).

**Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.**

**Este medicamento é contraindicado para uso por grávidas e lactantes**

## **5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES**

Em caso de hipersensibilidade ao produto, recomenda-se descontinuar o uso e consultar o médico.

Em pacientes idosos, o uso contínuo de laxantes pode ocasionar exacerbação da fraqueza.

Nos últimos anos, os efeitos mutagênicos de glicosídeos antraquinônicos têm sido comprovados em testes in vitro, porém os estudos in vivo não confirmam isso para *S. alexandrina* - 1998 John Wiley & Sons, Ltd.

Sangramento retal ou insuficiência de movimentos intestinais, decorrentes do uso prolongado, podem indicar condições graves.

Metabólitos ativos, por exemplo, reinantronas, passam para o leite materno em pequenas quantidades. Experiências com animais demonstraram que a passagem de reinantronas através da placenta é baixa.

Este produto só deve ser utilizado se um efeito terapêutico não puder ser alcançado por uma mudança de dieta ou pela administração de agentes formadores de bolo (ou devolume).

Se os sintomas, incluindo dor abdominal, persistirem ou piorarem durante a utilização do medicamento, deve-se consultar um médico ou farmacêutico.

Se laxantes são necessários diariamente, a causa da constipação deve ser investigada e um médico deve ser consultado. O uso a longo prazo de laxantes, incluindo laxantes estimulantes, deve ser evitado.

Os pacientes em terapia com glicosídeos cardíacos, medicamentos antiarrítmicos, medicamentos que induzam prolongamento do intervalo QT, diuréticos, adrenocorticosteroides ou raiz de alcaçuz, devem consultar um médico antes de utilizar NATURETTI concomitantemente (ver “INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS”).

Como todos os laxantes, este produto não deve ser utilizado por pacientes que sofrem de impactação fecal e queixas gastrointestinais não diagnosticadas, agudas ou persistentes, por ex. dor abdominal, náusea e vômito, a menos que seja aconselhado por um médico, porque esses sintomas podem ser sinais de bloqueio intestinal potencial ou existente (íleo paralítico).

O uso prolongado e excessivo pode levar a desequilíbrio hidroeletrólítico e hipocalcemia. Pacientes com distúrbios renais devem estar cientes do possível desequilíbrio eletrolítico e hipocalcemia. A perda intestinal de fluidos pode promover desidratação. Os sintomas podem incluir sede e oligúria.

Casos de lesão hepática, incluindo insuficiência hepática aguda, foram relatados especialmente se usados em altas doses ou durante o uso prolongado (ver “REAÇÕES ADVERSAS”).

Os laxantes não ajudam na perda de peso a longo prazo.

Ao administrar este produto a adultos incontinentes, as fraldas devem ser trocadas com mais frequência para evitar o contato prolongado da pele com as fezes.

### **Gravidez e Lactação**

#### **Categoria de risco de gravidez: C**

Não existem dados disponíveis sobre o uso de NATURETTI em mulheres grávidas. Dados experimentais sugeriram um potencial risco genotóxico de várias antraquinonas, por exemplo, emodina e aloe-emodina; efeitos em humanos não são claros.

**Lactação:** Após a administração de antranoides, metabólitos ativos, como a reína, foram excretados no leite materno em pequenas quantidades.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista. Fertilidade

Não há dados sobre efeitos do produto na fertilidade.

### **Efeitos na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas**

Não foram conduzidos estudos sobre os efeitos na capacidade de dirigir ou operar máquinas.

## **6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**

O tempo diminuído de trânsito intestinal, em virtude da utilização de *S. alexandrina*, pode reduzir a absorção de drogas administradas oralmente, como por exemplo, os estrógenos. Isto deve ser lembrado para mulheres que fazem uso de anticoncepcionais hormonais.

A hipocalcemia, decorrente da utilização prolongada de *S. alexandrina*, pode potencializar os efeitos dos glicosídeos cardiotônicos (digitálicos, *Strophantus* spp.) e pode potencializar as arritmias ou os efeitos antiarrítmicos, quando do uso concomitante de drogas antiarrítmicas como quinidina (que induzem a reversão para o ritmo sinusal) e com medicamentos que induzam prolongamento do intervalo QT.

O uso simultâneo de *S. alexandrina* com outras drogas ou ervas que induzem à hipocalcemia, como diuréticos tiazídicos, adrenocorticosteróides ou raiz de alcaçuz, pode exacerbar o desequilíbrio eletrolítico, resultando em disfunções cardíacas e neuromusculares. Pode haver interação da *S. alexandrina* com a nifedipina e indometacina e outros antiinflamatórios não hormonais.

As antraquinonas podem alterar a cor da urina, que pode apresentar-se amarela ou marrom avermelhada, o que desaparece com a suspensão do uso do produto. Esta alteração de coloração na urina pode influenciar em testes de diagnósticos; pode ocorrer um resultado falso positivo para urobilinogênio e para dosagem de estrógeno pelo método de Kober.

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

NATURETTI deve ser mantido em sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15 e 30 °C). Proteger da luz.

**Prazo de validade:** 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 do medicamento:** Geleia de coloração marrom, de consistência firme e com odor característico de ameixa.

**Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.** Caso ele esteja no prazo de validade e você observe alguma mudança no aspecto, consulte o farmacêutico para saber se poderá utilizá-lo.

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

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

### **USO ORAL/ USO INTERNO**

NATURETTI geleia deve ser utilizado por via oral.

Adultos e adolescentes acima de 12 anos: 1 colher de chá (5g) ao deitar.

**A dose máxima diária não deve ser excedida.**

A utilização de NATURETTI não deve ultrapassar o período de 1 semana. Normalmente, é suficiente tomar este

medicamento de duas a três vezes por semana. Se não houver melhora da constipação após este período de sua utilização, o médico deve ser consultado.

Pacientes idosos devem, inicialmente, administrar a metade da dose prescrita.

Para tratamento de constipação crônica ou habitual, recomenda-se recorrer a laxantes mecânicos e realizar modificações na dieta e nos hábitos. O uso deste medicamento por mais de 1 semana requer supervisão.

Utilizar apenas a via oral. O uso deste medicamento por outra via, que não a oral, pode causar a perda do efeito esperado ou mesmo promover danos ao seu usuário.

Não há estudos dos efeitos de NATURETTI administrado por vias não recomendadas. Portanto, por segurança e para garantir a eficácia deste medicamento, a administração deve ser somente por via oral, conforme recomendado pelo médico.

## 9. REAÇÕES ADVERSAS

Reação muito comum ( $\geq 1/10$ ).

Reação comum ( $\geq 1/100$  e  $< 1/10$ ).

Reação incomum ( $\geq 1/1.000$  e  $< 1/100$ ).

Reação rara ( $\geq 1/10.000$  e  $< 1/1.000$ ).

Reação muito rara ( $< 1/10.000$ ).

Reação desconhecida (não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis).

| Tabela de Eventos adversos                                   |              |  |
|--|--------------|--|
| Classe de sistemas de órgãos                                 | Frequência   | Eventos adversos   |
| <b>Distúrbios do Sistema Imunológico</b>                     | Desconhecida | Hipersensibilidade, urticária, asma, Hipogamaglobulinemia                                |
| <b>Distúrbios do Metabolismo e Nutrição</b>                  | Desconhecida | Hipocalcemia*, caquexia  |
| <b>Distúrbios Gastrointestinais</b>                          | Desconhecida | Dor abdominal, espasmo abdominal, Diarreia**, pigmentação da mucosa gastrointestinal**** |
| <b>Distúrbios hepatobiliares</b>                             | Desconhecida | Lesão hepática, incluindo insuficiência hepática aguda (ver "ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES") |
| <b>Distúrbios da Pele e tecido subcutâneo</b>                | Desconhecida | Prurido, exantema local ou generalizado  |
| <b>Distúrbios musculoesqueléticos e do tecido conjuntivo</b> | Desconhecida | Baqueteamento dos dedos, osteoartropatia hipertrófica e tetânica                         |
| <b>Distúrbios renais e urinários</b>                         | Desconhecida | Cromatúria****   |

\* Uso prolongado de laxantes resultando em diarreia e subsequentemente hipocalcemia.

\*\* Em particular, em pacientes com cólon irritável. Os sintomas também podem ocorrer geralmente como consequência de ingestão excessiva individual. Em tais casos, a redução da dose é necessária.

\*\*\* O uso crônico pode causar pigmentação da mucosa intestinal (*pseudomelanose coli*), que geralmente normaliza quando o paciente para de tomar a medicação.

\*\*\*\* Durante o tratamento pode ocorrer descoloração amarela ou marrom avermelhada (dependente do pH) da urina por metabólitos, o que não é clinicamente significativo.

O uso crônico pode resultar em distúrbios hidroeletrólíticos, levando à albuminúria e hematuria. A frequência é desconhecida (não pode ser estimada com os dados disponíveis). Em pacientes idosos, o uso contínuo de laxantes pode ocasionar exacerbação da fraqueza e hipotensão ortostática.

O uso prolongado e abusivo da *S. alexandrina* tem sido associado com deformidade dos dedos, que foi reversível após a descontinuação do uso da droga.

Em casos raros, pode levar a nefropatias, edema e deterioração acelerada dos ossos.

Um caso de hepatite foi relatado após o abuso crônico deste fitoterápico.

**Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.**

## 10. SUPERDOSE

### Sinais e Sintomas

Os principais sintomas da superdosagem são dores abdominais, espasmos, náusea, cólicas e diarreias severas, com

Naturetti – Bula para o profissional da saúde.

consequente perda excessiva de fluidos e eletrólitos, que devem ser repostos. .

Em caso de superdosagem, suspender a medicação imediatamente. Recomenda-se tratamento de suporte sintomático pelas medidas habituais de apoio e controle das funções vitais. A depleção de potássio pode levar a distúrbios cardíacos e astenia muscular, particularmente quando glicosídeos cardíacos, diuréticos, adrenocorticosteroides ou raiz de alcaçuz estão sendo utilizados ao mesmo tempo.

### **Tratamento**

Deve-se manter tratamento de suporte, com a ingestão de grandes quantidades de líquidos. Os eletrólitos, especialmente o potássio, devem ser monitorados, particularmente em idosos e jovens. A ingestão crônica de superdose de medicamentos contendo antranoides podem causar hepatite tóxica.

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





### III – DIZERES LEGAIS:

Reg. M.S. nº 1.5584.0644

Farm. Resp.: Raquel Letícia Correia Borges

CRF-GO nº 6.248

**Siga corretamente o modo de usar, não desaparecendo os sintomas, procure orientação médica.**



**Registrado por: Brainfarma Indústria Química e Farmacêutica S.A.**

VPR 3 - Quadra 2-C - Módulo 01-B - DAIA - Anápolis - GO - CEP 75132-015

C.N.P.J.: 05.161.069/0001-10 - Indústria Brasileira

**Fabricado por: Sanofi Medley Farmacêutica Ltda.**

Rua Conde Domingos Papaiz, 413 - Suzano– SP

CNPJ 10.588.595/0010-92 Indústria Brasileira

**Anexo B**  
**Histórico de Alteração da Bula**

| Dados da submissão eletrônica |                |   | Dados da petição/notificação que altera bula |                  |  |                   | Dados das alterações de bulas |                  |                            |
|-------------------------------|----------------|---|--|------------------|--|-------------------|-------------------------------|------------------|----------------------------|
| Data do expediente            | No. expediente | Assunto   | Data do expediente                           | Nº do expediente | Assunto  | Data de aprovação | Itens de bula                 | Versões (VP/VPS) | Apresentações relacionadas |
| 22/02/2023                    |                | 10453 –<br>MEDICAMENTO<br>FITOTERÁPICO –<br>Notificação da<br>Alteração de Texto de<br>Bula | 19/04/2022                                   | 2463747/22-6     | 11199 - MEDICAMENTO<br>FITOTERÁPICO -<br>Solicitação de Transferência<br>de Titularidade de Registro<br>(operação comercial) | 21/11/2022        | III – Dizeres legais          | VP/VPS           | Geléia/Cápsula             |