

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO.

<b>Nombre del producto:</b>	Tribedoce ®
<b>Forma farmacéutica:</b>	Solución para inyección IM
<b>Fortaleza:</b>	-
<b>Presentación:</b>	Estuche por 5 blísteres de PVC/AL con 5 ampolletas de vidrio ámbar con 2 mL cada una y 5 jeringuillas desechables con agujas estériles.
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A., MÉXICO D.F., MÉXICO.
<b>Fabricante, país:</b>	IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A., MÉXICO D.F., MÉXICO.
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-17-004-A11
<b>Fecha de Inscripción:</b>	17 de enero de 2017
<b>Composición:</b>	
Cada ampolleta contiene:	
Clorhidrato de tiamina	100,0 mg*
Clorhidrato de piridoxina	50,0 mg **
Hidroxocobalamina (eq. a 10,443 mg de acetato de hidroxocobalamina)	10,0 mg*
* Se adiciona un 30 % de exceso.	
** Se adiciona un 10 % de exceso.	
Metabisulfito de sodio	2,4 mg
Propilenglicol	0,40 mL
EDTA sódico	
Agua para inyección	
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.

### Indicaciones terapéuticas:

Hematopoyético y Antineurítico.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, así como al cobalto o cianuro, Policitemia vera. La vitamina B12 no debe ser utilizada en la enfermedad temprana de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico).

Embarazo. Lactancia.

Menores de 14 años.

Pacientes con Insuficiencia renal y hepática.

**Precauciones:**

Evitar conducir o manejar maquinarias peligrosas.

**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

No se administre si la solución no es transparente, si contiene partículas en suspensión o sedimentos.

No se administre si el cierre ha sido violado. Deséchese la jeringa y la agja inmediatamente después del uso.

Antes de administrarse este medicamento, se deberá investigar el estado de los sistemas digestivo, del hígado y del riñón.

Debe tenerse precaución porque existe posibilidad de shock anafiláctico y/o angioedema.

Se debe advertir el riesgo de fotosensibilidad por el uso de piridoxina.

Debe confirmarse el diagnóstico antes de comenzar el tratamiento en casos de anemia megaloblásticas.

Contiene propilenglicol, puede producir síntomas parecidos a los del alcohol.

Contiene metabisulfito puede causar reacciones alérgicas graves y broncoespasmo.

**Efectos indeseables:**

Se han publicado informes aislados de reacciones por la administración parenteral a largo plazo de tiamina y vitamina B12; lo que puede deberse, probablemente, a casos raros de hipersensibilidad.

La administración de megadosis de piridoxina pueden producir ciertos síndromes neuropáticos sensoriales; sin embargo, los estudios histopatológicos no han demostrado que estos síndromes estén relacionados con algún grado de degeneración neuronal. Cuando se suspende la piridoxina mejora paulatinamente la difusión neuronal, hasta que los pacientes se recuperan por completo. Erupción cutánea y otras reacciones de hipersensibilidad conocida a cualquiera de los componentes de la fórmula. Policitemia vera.

Sistema gastrointestinal: Dolor abdominal, náuseas, vómito, diarrea, dispepsia, flatulencia, anorexia.

Rara vez: hemorragia gastroduodenal, melena, hematemesis, ulceración, perforación, diarrea sanguinolenta.

Ocasionalmente: colitis ulcerativa o proctocolitis de Crohn, gingivostomatitis, lesiones esofágicas, glositis, estreñimiento.

Sistema nervioso central: Vértigo, aturdimiento, cefalalgia, fatiga.

Rara vez: parestesias, trastornos de la sensibilidad y de la visión, trastornos de la memoria, desorientación, tinnitus, insomnio, irritaciones psicóticas, alteraciones del gusto.

Piel (casos aislados): Erupciones vesiculares, eccema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, síndrome de Lyell, eritrodermia (dermatitis exfoliativa), alopecia, reacciones de fotosensibilidad, púrpura.

Riñón (rara vez): Hipotensión arterial, edema, reacciones anafilácticas.

**Posología y método de administración:**

Intramuscular profunda (IM).

Una ampolleta una vez al día cada 24 o 48 horas.

**Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:**

Se ha informado que la tiamina puede aumentar el efecto de los agentes bloqueadores neuromusculares, desconociéndose su importancia clínica.

El fosfato de piridoxal refuerza la descarboxilación periférica del levodopa y reduce su efectividad en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. La administración concomitante de carbidopa con levodopa, previene este efecto de la piridoxina. El clorhidrato de piridoxina no debe ser administrado a dosis superiores a 5 mg al día, en pacientes que reciben levodopa sola. La administración de 200 mg al día, durante un mes, de clorhidrato de piridoxina produce disminución en las concentraciones séricas de fenobarbital y fenitoína hasta 50%.

La cicloserina y la hidralacina son antagonistas de la vitamina B6 y la administración de la piridoxina reduce los efectos secundarios neuronales relacionados con el uso de estos compuestos. La utilización prolongada de penicilamina puede causar deficiencia de la vitamina B6. Cuando se administra simultáneamente la piridoxina y la ciclosporina, pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de esta última.

La absorción de la vitamina B12 en el sistema gastrointestinal, puede reducirse por la administración de los fármacos siguientes: aminoglucósidos, colchicina, preparados a base de potasio de liberación prolongada, ácido aminosalicílico y sus sales, anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, primidona), irritación con cobalto en el intestino delgado y por ingesta excesiva de alcohol por más de 2 semanas.

La administración concomitante de neomicina y colchicina incrementa la malabsorción de vitamina B12. El ácido ascórbico puede destruir cantidades importantes de vitamina B12 y del factor intrínseco, en condiciones *in vitro*, por lo que esta posibilidad deberá ser considerada cuando se administren grandes dosis de ácido ascórbico de manera concomitante a la vitamina B12 por vía oral. Se ha informado que la prednisona incrementa la absorción de la vitamina B12 y la secreción del factor intrínseco, en algunos pacientes con anemia perniciosa, pero no en pacientes con gastrectomía parcial o total.

Se desconoce la importancia clínica de estas observaciones. La administración concomitante de cloranfenicol y vitamina B12 pueden antagonizar la respuesta hematopoyética a la vitamina.

Se recomienda practicar la farmacovigilancia correspondiente.

**ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:** Al igual que otros medicamentos se aconseja efectuar controles del cuadro hemático, así como de la función hepática y renal.

Trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica y aplásica; agranulocitosis. Se ha informado que con la piridoxina se puede observar una reacción falsa-positiva al urobilinógeno utilizando el reactivo de Ehrlich.

### **Uso en Embarazo y lactancia:**

No se administre durante el embarazo ni en la lactancia.

Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad:

No existen evidencias de efectos carcinogénicos, mutagénicos, teratogénicos y sobre la fertilidad, en el ser humano ni en los animales de experimentación.

### **Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:**

Contiene propilenglicol, puede producir síntomas parecidos a los del alcohol

Evitar conducir o manejar maquinarias peligrosas.

### **Sobredosis:**

Se manifiesta por los efectos nefrotóxicos y ototóxicos. No se han descrito casos por sobre dosificación por tiamina o por vitamina B12.

En raras ocasiones puede aparecer shock anafiláctico.

En caso de anemia megaloblástica grave, si se tratase de forma intensiva con cianocobalamina, podría haber riesgo de hipopotasiemia, trombocitosis y muerte súbita.

La administración durante largo tiempo de dosis excesivas de piridoxina se ha asociado con el desarrollo de neuropatías periféricas graves, como neuropatías sensoriales y síndromes neuropáticos.

Puede aparecer fotosensibilidad con lesiones en la piel.

Puede aparecer dolor de cabeza, somnolencia, letargo, trastornos respiratorios.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

El clorhidrato de tiamina, clorhidrato de piridoxina y la cianocobalamina participan en el metabolismo de todas las células del organismo, pero su actividad predominante se ejerce sobre las células del sistema nervioso, por lo que se les ha denominado vitaminas neurotrópicas.

#### **Tiamina (vitamina B1):**

La absorción gastrointestinal de la tiamina que se ingiere con los alimentos sucede mediante un mecanismo de transporte activo; y cuando se administra en grandes dosis, se absorbe por difusión pasiva. El límite de absorción máxima es de 8 a 15 mg al día, pero esta cantidad puede ser superada fácilmente cuando se ingiere en dosis fraccionadas con los alimentos. Los tejidos realizan la degradación total de aproximadamente 1 mg de tiamina al día.

Cuando la ingestión es inferior a esta cantidad, la tiamina no se excreta por la orina; pero cuando la ingestión excede dicha cantidad, primeramente se saturan los depósitos tisulares y posteriormente, aparece sin modificación o con su catabolito, la pirimidina.

La forma funcionalmente activa de la tiamina es el pirofosfato de tiamina, que interviene en el metabolismo de los carbohidratos como factor de las deshidrogenasas (deshidrogenasa cetoácida de cadena ramificada, complejo piruvatodeshidrogenasa u alfa-cetoglutaratodeshidrogenasa) y transcetolasas. Entre los procesos metabólicos que resultan afectados durante la deficiencia de tiamina está el aporte energético neuronal al inhibirse la degradación de los carbohidratos, lo que impide la regeneración de la membrana axónica (J Nutr, 1995; 125: 189-194). Además de participar en el procedimiento de síntesis de la acetilcolina, el pirofosfato de tiamina interviene en la liberación de este neurotransmisor de la membrana presináptica, pues se han encontrado altas concentraciones de tiamina fosforilada en las terminaciones nerviosas colinérgicas (Ann Neurol, 1993; 34: 724-726).

#### **Piridoxina (vitamina B6):**

La piridoxina, el piridoxal y la piridoxamina son rápidamente absorbidas por el sistema gastrointestinal después que son hidrolizadas a sus productos fosforilados.

Por lo menos, 60% de la vitamina B6 circulante corresponde al fosfato de piridoxal.

Se considera que el piridoxal es la forma primaria que atraviesa membranas celulares. El principal producto de excreción es el ácido 4-piridóxico, formado por la acción de la aldehído oxidasa hepática sobre el piridoxal libre.

#### **Cianocobalamina (vitamina B12):**

La vitamina B12 que se ingiere con los alimentos se une al factor intrínseco (glucoproteína con masa molecular de 59,000), en presencia de ácido gástrico y proteasas pancreáticas. El complejo vitamina B12 factor intrínseco llega al íleon distal, donde interactúa con un receptor

específico situado sobre las células de la mucosa ílea y desde ahí, es transportado a la circulación.

Además del factor intrínseco se requiere la presencia de bilis y carbonato de sodio (a pH adecuado) para el transporte de la vitamina B12 a través del íleon.

El desarrollo de la deficiencia de vitamina B12, comúnmente, no proviene de una carencia en la dieta si no de un defecto en la absorción gastrointestinal.

Una vez absorbida, la vitamina B12 se une a una betaglobulina plasmática llamada transcobalamina II, para transportarla a los tejidos. La vitamina B12 unida a la transcobalamina II es rápidamente extraída del plasma y almacenada en las células hepáticas; de tal manera que hasta 90% de los depósitos corporales de la vitamina B12 en el adulto normal, o sea, 1 a 10 mg están en el hígado. La vitamina B12 es almacenada como coenzima activa, con una tasa de recambio de 0.5 a 0.8 mcg por día, dependiendo de la capacidad de los depósitos corporales. El requerimiento mínimo al día de la vitamina es de 1 mcg.

Aproximadamente, 3 mcg de vitamina B12 son secretados cada día a través de la bilis y 50 a 60% de esa cantidad no está destinada a la reabsorción. Este ciclo enterohepático impide que, durante una enfermedad intestinal, se interfiera con la reabsorción, lo que puede resultar en un vaciamiento continuo de los almacenes hepáticos de la vitamina. Las formas metabólicamente activas de la vitamina B12 son la metilcobalamina y la 5-desoxiadenosilcobalamina, las cuales son esenciales para el crecimiento y la replicación celular.

La metilcobalamina participa en la transformación de la homocisteína en metionina y su derivado, la S-adenosinmetionina, así como en la conversión del 5-metiltetrahidrofolato a tetrahidrofolato.

La 5-desoxiadenosilcobalamina interviene en la isomerización de la L-metilmalonilcoenzima A a succinilcoenzima A, la que favorece la síntesis de ácidos grasos.

Estas acciones metabólicas en el seno del sistema nervioso conducen a la generación de ATP que es necesario para: a) la síntesis de ADN mitocondrial de las neuronas, b) para la formación de la vaina de melanina axónica, c) para proporcionar los componentes bioquímicos de la neurotransmisión y d) para mantener la constancia del medio interno neuronal, necesaria para generar los potenciales de acción y permitir la transmisión en la sinapsis (Neurology, 1995; 45: 11-16).

La combinación de las vitaminas B1, B6 y B12 posee actividad anticonceptiva, de acuerdo con las observaciones clínicas recientes, lo que se traduce en efectos analgésicos sustanciales (Klin Wochenschr, 1990; 68: 103-148).

**Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):**

Ver Farmacodinamia.

**Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:**

No procede.

**Fecha de aprobación/ revisión del texto:** 17 de enero de 2017.