

RESUMEN DE CARACTERISTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del Producto:	Tribedoce ® Compuesto
Forma Farmacéutica:	Solución para inyección IM
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por tres blísteres de PVC/AL con dos ampolletas de vidrio ámbar (ampolleta No. 1 con 1 mL y ampolleta No. 2 con 2 mL) con una jeringa y aguja estéril cada uno.
Titular del registro y país:	IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A. DE C.V., México D.F, México.
Fabricante del registro y país:	IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A. DE C.V., México D.F, México.
No. de Registro:	M-15-073-A11
Fecha de Inscripción:	20 de abril de 2015
Composición:	
Cada ampolleta No. 1 contiene:	
Clorhidrato de tiamina (Vitamina B1) *	100,0 mg
Clorhidrato de piridoxina (Vitamina B6)**	100,0 mg
Cianocobalamina (Vitamina B12) ***	5,0 mg
Cada ampolleta No 2. contiene:	
Diclofenaco sódico *	75,0 mg
* Se adiciona un 10 % de exceso	
** Se adiciona un 30 % de exceso	
*** Se adiciona un 5 % de exceso	
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protéjase de la luz.
Plazo de validez:	24 meses

Indicaciones terapéuticas

Antiinflamatorio con acción analgésica. Antineurítico. Lumbalgias, cervicalgias, braquialgias, radiculitis, neuropatías periféricas de diversa etiopatogenia; neuralgias faciales, neuralgia del trigémino, neuralgia intercostal, neuralgia herpética, neuropatía alcohólica, neuropatía diabética, síndrome del conducto del carpo, fibromialgia, espondilitis.

Contraindicaciones:

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

Úlcera acidopéptica gastroduodenal. En pacientes cuyos ataques de asma bronquial, urticaria o rinitis aguda son provocados por el ácido acetilsalicílico o sus derivados.

Precauciones,**Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Contiene metabisulfito puede causar reacciones alérgicas graves y broncoespasmo.

Contiene propilenglicol puede producir síntomas parecidos a los del alcohol, Evitar conducir o manejar maquinarias peligrosas.

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 modo de administración:

Vía de administración. Intramuscular profunda.

Una ampolleta Núm. 1 y una ampolleta Núm. 2, mezcladas en la misma jeringa, una vez al día por 2 días.

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.

La administración simultánea de diclofenaco con preparados a base de litio o digoxina o con diuréticos ahorradores de potasio, puede elevar las concentraciones plasmáticas de estos fármacos.

Se recomienda practicar la farmacovigilancia correspondiente. La utilización concomitante con otros fármacos antiinflamatorios no esteroideos, pueden incrementar el riesgo de efectos secundarios adversos.

Se debe practicar vigilancia estrecha en pacientes tratados con anticoagulantes. Se deben suspender los antiinflamatorios no esteroideos 24 horas antes de administrar un tratamiento con metotrexato, para evitar que se eleve la concentración plasmática de citostático y se produzcan efectos tóxicos del mismo.

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

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.

La neuropatía sensorial y los otros síndromes neuropáticos sensoriales producidos por la administración de megadosis de piridoxina mejoran paulatinamente al discontinuar la vitamina y al cabo de un tiempo prolongado se obtiene la recuperación completa.

En casos de intoxicación aguda con diclofenaco, se deben aplicar medidas de apoyo sintomáticas. Se desconoce un cuadro específico. Las medidas a tomar son las siguientes: lavado de estómago y administración de carbón activado. Se efectuarán medidas de apoyo contra: hipertensión arterial, insuficiencia renal, convulsiones, irritación

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 neurotropas.

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).

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

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 aldehidooxidasa 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-metilmalonylcoenzima 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).

Diclofenaco sódico: 20 minutos después de la aplicación intramuscular de 75 mg de diclofenaco se alcanzan concentraciones plasmáticas de 2.5 mcg/ml (8 micromoles/litro).

Las concentraciones plasmáticas son directamente proporcionales a la dosis. El área bajo la curva de concentración que se obtiene al administrarse la misma dosis, corresponde aproximadamente al doble de la que se obtiene al aplicarla por vía rectal u oral, ya que el

principio activo se metaboliza hasta casi 50% durante su primer paso por el hígado (efecto del primer paso), cuando se administra por las vías mencionadas. El fármaco se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (99.7%), principalmente a la albúmina y su vida media en el plasma es de una a dos horas.

El diclofenaco se distribuye ampliamente en el organismo de tal manera que su biodisponibilidad sistemática es de sólo 50%, encontrándose en las mayores concentraciones en hígado y riñón. El fármaco es metabolizado en el hígado por una isoenzima citocromo P-450 de la subfamilia CYP2C a 4-hidroxidiclofenaco como metabolito principal y otras formas hidroxiladas. Después de la glucuronidación y sulfatación, los metabolitos son excretados por la orina (65%) y por la bilis (35%). Las dosis repetidas de diclofenaco no producen acumulación en el adulto normal. La vida media de su excreción es de 1.2 a 2.0 horas.

El diclofenaco es un inhibidor de la ciclooxigenasa, que es la enzima que convierte el ácido araquidónico en prostaglandinas. Su potencia es sustancialmente más grande que la de la indometacina, naproxeno y otros antiinflamatorios. Las prostaglandinas cuya síntesis es inhibida son la PGE2 (50%), el tromboxano TXB1 (60%) y la PGF (30%). Además, el fármaco parece reducir las concentraciones intracelulares del araquidonato libre en los leucocitos, posiblemente modificando la liberación o la captación de ese ácido graso.

Además de su efecto periférico, el diclofenaco y otros analgésicos antiinflamatorios no esteroideos pueden tener un efecto anticonceptivo (antálgico) en el sistema nervioso central, actuando sobre la liberación de las prostaglandinas y/o a través de los sistemas neuronales que utilizan a las catecolaminas y a la serotonina como neurotransmisores (*Pain*, 1994; 57: 197-205).

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

Fecha de la aprobación/revisión texto: 20 de abril de 2015.