

RESUMEN DE CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del Producto:	TRIBEDOCE® C/L
Forma Farmacéutica:	Solución para inyección IM
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por 5 blísteres de PVC/AL con una ampolleta de vidrio ámbar y una jeringa y aguja estéril cada uno.
Titular, ciudad, país:	IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A., México D.F., México.
Fabricante, ciudad, país:	IMPORTADORA Y MANUFACTURERA BRULUART S.A., México D.F., México.
No. de Registro:	M-15-078-A11
Fecha de Inscripción:	13 de mayo de 2015
Composición:	
Cada ampolleta contiene:	
Clorhidrato de tiamina (vitamina B1)*	100,0 mg
Clorhidrato de piridoxina (vitamina B6)**	50,0 mg
Acetato de hidroxocobalamina (eq. a hidroxocobalamina: vitamina B12)*	10,0 mg
Lidocaína (eq. a 2,133 mg de clorhidrato de lidocaína)	2,0 mg
* Se adiciona un 30 % de exceso.	
** Se adiciona un 10 % de exceso.	
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C. Protégase de la luz.
Plazo de validez:	24 meses

Indicaciones terapéuticas.

Está indicado en la prevención y/o tratamiento de la deficiencia por aumento de los requerimientos diarios o por el aumento del gasto metabólico de las vitaminas contenidas en la fórmula. Auxiliar en el manejo de lumbalgias, mialgias, ciática, radiculitis, polineuritis alcohólica, polineuritis diabética, polineuritis de isoniácida, torticolis, neuralgias del trigémino y neuralgias intercostales. Coadyuvante en el síndrome de Korsakoff.

Contraindicaciones

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula así como al cobalto o cianuro y en la policitemia vera. La vitamina B₁₂ no debe ser utilizada en la enfermedad temprana

de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico).

Precauciones

Deben observarse las precauciones normales en cuanto al uso de los medicamentos durante el embarazo, la lactancia o restricciones en cuanto a la hipersensibilidad de los pacientes con respecto a los componentes de la fórmula o cuando existan antecedentes de hipersensibilidad a las lidocaína, tiamina, piridoxina o cianocobalamina. Debe observarse al paciente si está recibiendo alguna terapia con otros medicamentos, para evitar cualquier complicación por interacciones medicamentosas principalmente con el uso de los glucocorticoides con diuréticos y/o glucósidos cardiacos; hipoglucemiantes, antiinflamatorios no esteroideos; anticoagulantes orales y vacunas activas.

Debido a las reacciones inmunoalérgicas que ocasionalmente pueden presentarse con las vitaminas B₁₂ se aconsejó no administrar hidroxocobalamina a sujetos con cuadros alérgicos (asma, eccema). Puede presentarse acné.

La seguridad y eficacia de los medicamentos, depende de la dosis exacta, correcta inyección o adecuada técnica de aplicación, así como de las precauciones que se tengan para prevenir o atender posibles emergencias.

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.

Contiene alcohol bencílico: No administrar a menores de 3 años.

Efectos indeseables.

En personas hipersensibles a la tiamina puede provocar reacciones de hipersensibilidad o alergia y en algunas personas shock anafiláctico. También puede presentar enrojecimiento en cara, náuseas, vómito, rash y diarrea, que son transitorios y no obligan a suspender el medicamento.

Por su contenido de vitamina B₆, se ha reportado neuropatía periférica con administración prolongada, a dosis altas, disturbios gastrointestinales, deficiencia de ácido fólico, sedación, hipotensión y reacciones dérmicas. Tanto la cianocobalamina como la hidroxocobalamina pueden producir rash, náuseas, vómito y en algunas personas shock anafiláctico. Durante el tratamiento con hidroxocobalamina puede ocurrir una reacción alérgica desarrollando anticuerpos para el complejo hidroxocobalamina-transcobalamina II.

Pueden ocurrir arritmias secundarias o hipocalemia posterior a una administración parenteral de hidroxocobalamina.

La administración de dosis mayores a 10 µg/día de vitamina B₁₂ puede producir una respuesta hematológica en pacientes con deficiencia de folato, al uso indiscriminado puede enmascarar el diagnóstico, y por el contrario, el uso de folatos puede enmascarar la deficiencia de vitamina B₁₂. Puede presentarse dolor en el sitio de la inyección.

Posología y modo de administración.

Aplicar 2 ml cada 24 ó 48 horas según criterio médico.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Se ha reportado que la tiamina puede aumentar el efecto de agentes bloqueadores neuromusculares desconociéndose su importancia clínica. Existen reportes de que el alcohol depleta a la tiamina y piridoxina.

En un estudio 200 mg diarios de clorhidrato de piridoxina por un mes, dieron como resultado en concentraciones séricas 50% de disminución de fenobarbital y fenitoina e interactúa con hidralazina, cicloserina, isoniácida y penicilamina. El alcohol disminuye la absorción de piridoxina.

La piridoxina reduce el efecto de levodopa, pero esto no ocurre si se administra un inhibidor dopa descarboxilasa (preparados que contengan carbidopa/levodopa). La isoniazida, cicloserina, hidralazina y penicilamina son antagonistas y/o aceleran la excreción de piridoxina.

La piridoxina disminuye los niveles séricos del fenobarbital. Los anovulatorios orales aumentan la excreción de piridoxina y asociando la penicilamina se forma un complejo con piridoxal inactivándola.

Existe una amplia variedad de medicamentos que pueden incrementar los requerimientos de piridoxina como ocurre con la administración prolongada de penicilamina la cual en algunos casos causa deficiencia de vitamina B₆.

Se ha reportado que la prednisona incrementa la absorción de vitamina B₁₂ y la secreción del factor intrínseco, en algunos pacientes con anemia perniciosa, pero no en pacientes con gastrectomía parcial o total. La administración concomitante de cloranfenicol y vitamina B₁₂ puede antagonizar la respuesta hematopoyética en pacientes que reciben ambas drogas, debe ser cuidadosamente monitoreada y alternar los antimicrobianos debe ser considerado.

La vitamina C puede inactivar la vitamina B₁₂. Los bloqueadores H₂ del omeprazol, colchicina, neomicina, preparaciones de potasio de liberación prolongada, ácido aminosalicílico y sus sales, pueden disminuir la absorción de vitamina B₁₂. El alcohol disminuye la absorción de la vitamina B₁₂.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio

Las pruebas sanguíneas microbiológicas diagnósticas de la vitamina B₁₂ son invalidadas por el metotrexato y la mayoría de los aminoácidos. Se ha reportado que la tiamina da falsos-positivos cuando se utiliza el método de fosfotungstato para la determinación de ácido úrico y en la prueba de la mancha de orina de Ehrlich para urobilinógeno. También se ha reportado que grandes dosis interfieren en la determinación espectrofotométrica de Schich y Waxler, en la determinación de concentraciones séricas de teofilina. Con la piridoxina se han reportado falsos-positivos en la determinación de urobilinógeno en la prueba de la mancha de orina, cuando se utiliza el reactivo de Ehrlich.

Uso en Embarazo y lactancia.

Su uso durante el embarazo y la lactancia queda a criterio del médico tratante mediante la evaluación de las ventajas terapéuticas, las condiciones del paciente y su patología.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se ha reportado hasta la fecha.

Sobredosis.

Dadas las características hidrosolubles de las vitaminas y que no existe un sitio de acumulación en el organismo, la sobredosis de vitaminas del complejo B sería rápidamente eliminada por vía renal y/o secreciones corporales. En caso de presentarse reacciones de hipersensibilidad tipo I, debe suspenderse de inmediato su uso.

La hidroxocobalamina y la tiamina no tienen riesgo alguno de sobredosificación. Aunque la piridoxina es relativamente atóxica, la administración de dosis muy elevadas (de 2 gramos o más diarios) por periodos prolongados (dos o más meses) puede causar neuropatía sensorial o síndromes neuropáticos que desaparecen lentamente hasta la recuperación completa, al suspender el tratamiento.

Esto ha sugerido que el síndrome sensorial producido por megadosis puede resultar de alguna vulnerabilidad de las neuronas del ganglio de la raíz dorsal.

Manifestaciones: Desarrollo de un intenso deterioro del sentido de posición y vibración de los miembros distales, gradual y ataxia sensorial progresiva han sido reportadas en número limitado de pacientes.

Al discontinuar la piridoxina, la disfunción neuropática mejora gradualmente y después de un periodo de seguimiento prolongado, se ha reportado que los pacientes se recuperan satisfactoriamente.

Propiedades farmacodinámicas.

Las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ intervienen en el metabolismo de todas las células del organismo, su actividad predominante es sobre las células nerviosas, de ahí que se denominen vitaminas neurotropas.

Tiamina (vitamina B₁): Las reservas de tiamina en los tejidos son escasas y no hay pruebas de que la tiamina sintetizada por las bacterias intestinales representen una fuente aprovechable de éstas, la ingestión diaria insuficiente es causa principal de la deficiencia de tiamina.

La tiamina en el organismo se transforma en una coenzima, el pirofosfato de tiamina, que es la forma activa, también conocida como cocarboxilasa. Se sabe que el pirofosfato de tiamina interviene en 24 diferentes reacciones bioquímicas destacándose su papel en los mecanismos relacionados con la conducción nerviosa (interviene en la formación de mielina) de los nervios periféricos y en la transformación neuromuscular, ya que interviene en la síntesis de acetilcolina (mediador químico neuronal).

En el mecanismo de los hidratos de carbono, las transformaciones químicas se producen por acción enzimática; entre ellas la carboxilasa que está constituida por apocarboxilasa y el pirofosfato de tiamina.

Dicho sistema enzimático provoca la descarboxilación de los alfacetoácidos que intervienen en el metabolismo de los carbohidratos que entran en el ciclo de Krebs, en primer lugar el ácido pirúvico y el ácido alfa-cetoglutarico. La descarboxilación del ácido pirúvico pasa por las etapas de piruvato activo y acetaldehído activo, y finalmente mediante la intervención del ácido tióctico o ácido lipóico se llega a la acetilación de la coenzima A para producir la acetilcoenzima A, sustancia de gran importancia biológica en el metabolismo oxidativo de los carbohidratos, especialmente en el ciclo de Krebs; en la misma forma que el ácido alfa-cetoglutarico (metabolismo importante en el citado ciclo de Krebs) es transformado en succinato activo y luego en ácido succínico fundamental en dicho ciclo.

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

La absorción de la tiamina tras la administración intramuscular es rápida y completa: Se absorbe fácil y completamente cuando se administra por vía subcutánea e intramuscular, no así por vía

bucal, perdiéndose entre 20 y 75% en las heces.

Una vez que la tiamina es absorbida pasa a sangre alrededor de 0.06 a 6.0 mcg/dl. Se almacena principalmente en el hígado, cerebro, riñón y corazón en forma de pirofosfato de tiamina.

Los tejidos realizan la degradación total de aproximadamente 1 mg de tiamina al día, cantidad que es la demanda diaria. Cuando la ingestión es inferior a esa cantidad, la tiamina no aparece en la orina, o sólo en cantidades muy pequeñas. La pirimidina proviene de la escisión de la molécula tiamínica, cuando el ingreso excede de la necesidad mínima diaria, aparece el excedente como pirimidina o tiamina en la orina.

El pirofosfato de tiamina se destruye parcialmente en el organismo y el resto se excreta. Del 20 a 40% de la dosis excretada con la orina principalmente, así como en pequeñas cantidades con el sudor y la leche.

Esta eliminación depende de la dosis y del estado de deficiencia del organismo, si tal es el caso, el organismo retiene cantidades importantes de tiamina.

Una deficiencia de tiamina ocasionará deficiencia en la oxidación de los carbohidratos, que conlleve a trastornos funcionales de diversos tejidos, especialmente en el corazón y sobre todo en el sistema nervioso, cuyo metabolismo depende casi exclusivamente del consumo de glucosa; además a nivel de los nervios mielínicos, se presentan alteraciones tanto en la conducción como en la velocidad de conducción, debido a una desmielinización que ocasiona la neuritis y polineuritis del diabético, del alcohólico y del embarazo.

Piridoxina (vitamina B₆): La piridoxina, piridoxal y piridoxamina son rápidamente absorbidos por el tracto gastrointestinal después de la administración oral; sin embargo, la absorción gastrointestinal puede ser disminuida en pacientes con síndrome de mala absorción postresección gástrica. Las concentraciones séricas normales de piridoxina son de 30-80 µg/ml. Vitamina B₆ se almacena principalmente en el hígado y en menores cantidades en el músculo y en el cerebro.

El piridoxal y el fosfato de piridoxal, las formas principales de la vitamina presentes en la sangre, están altamente ligadas a las proteínas.

En los eritrocitos la piridoxina es convertida a fosfato de piridoxal y la piridoxina convertida a fosfato de piridoxamina.

En el hígado es fosforilada a fosfato de piridoxina. La riboflavina es un factor requerido para la conversión de fosfato de piridoxina a fosfato de piridoxal.

La vida media biológica es de aproximadamente 15 a 20 días; en el hígado el piridoxal es oxidado a ácido piridóxico, el cual es excretado por la orina.

La vitamina B₆ es vital en el transporte y metabolismo de los aminoácidos, por lo que juega un papel importante en el metabolismo de las proteínas necesarias para la síntesis de aminos primarias (histamina, serotonina y ácido gammaaminobutírico).

Hidroxcobalamina (vitamina B₁₂): La vitamina B₁₂ corresponde a una serie de sustancias denominadas cobalaminas que poseen cobalto en su molécula, la hidroxcobalamina posee un grupo hidroxilo unido al cobalto.

La única fuente original de vitamina B₁₂ en la naturaleza se encuentra en ciertos microorganismos que crecen en el suelo, el agua o el lumen intestinal. El hombre depende de fuentes hexógenas de esta vitamina, ya que lo que el sintetiza en el colon no está disponible para ser absorbida, por lo tanto, la obtiene al ingerir subproductos animales en su dieta diaria.

Aunque se sabe que las vías metabólicas intracelulares en las que participa esta vitamina, no se ha determinado el papel metabólico exacto de la vitamina B₁₂, pero se sabe que es esencial para el crecimiento y replicación celular en el metabolismo de lípidos, la formación de ADN y la maduración normal de los eritrocitos.

Se sabe también que se requiere para la síntesis de mielina y para mantener la integridad del tejido neuronal. La hidroxocobalamina se absorbe fácilmente cuando se administra por vía intramuscular y subcutánea.

Una vez absorbida la vitamina B₁₂ pasa al plasma sanguíneo y su nivel normalmente es de 15 a 100 pg/dl, es decir, 150 a 1,000 pg/ml en 4 a 5 horas y declina en el transcurso de 72 horas.

En el plasma se encuentra entre 80 y 85%, combinada con las globulinas: Transcobalamina I y II, esta última es la que sirve especialmente como transporte de la vitamina B₁₂ a los tejidos.

Tanto la cianocobalamina como la hidroxocobalamina se transforman en las coenzimas metilcobalamina y 5"-desoxiadenosilcobalamina que son esenciales para el crecimiento de la vaina de mielina de todo el sistema nervioso.

La metilcobalamina se requiere para la formación de metionina y su derivado la S-adenosil-metionina a partir de la hemocisteína. Este proceso tiene por fin regenerar continuamente el tetrahidrofolato que es indispensable para la síntesis de las purinas y pirimidinas, partes esenciales en la síntesis de ácido desoxirribonucleico (ADN), indispensable para una eritropoyesis y trofismo normales de las células hepiteliales.

En presencia de una deficiencia de vitamina B₁₂, la síntesis reducida de metionina y de S-adenosil-metionina interfiere con la síntesis protéica, con numerosas reacciones de metilación y con la síntesis de poliaminas; además, la actividad de la metilenotetrahidrofolato-reductasa aumenta, lo que determina que los folatos intracelulares se dirijan a los depósitos de metiltetrahidrofolato, el cual es atrapado por falta de sustrato; estos fenómenos generan una base para el desarrollo de anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B₁₂.

La previsión insuficiente de vitamina B₁₂. La replicación de ADN, se hace muy anormal; el efecto de replicación cromosómica produce incapacidad por parte de las células de maduración y completar las divisiones nucleares en tanto que la maduración citoplasmática continúa en forma relativamente normal: Esto lleva a la producción de células morfológicamente anormales o a la muerte de las células durante la fase de maduración, fenómeno llamado "hematopoyesis insuficiente". Clínicamente esta anomalía se denomina anemia megaloblástica por deficiencia de vitamina B₁₂.

La 5"-desoxiadenosilcobalamina es importante en la transformación (isomerización) de la metilmalonil-coenzima A en succinilcoenzima A por la enzima metilmalonilcoenzima A mutasa con intervención de la 5"-desoxiadenosilcobalamina, aunado a una deficiencia de metionina sintetasa y al bloqueo de la conversión de metionina S-adenosil-metionina.

Normalmente la metilmalonilcoenzima A que es el metabolito principal de degradación de los ácidos grasos con número impar de carbonos, la formación de la succinilcoenzima A con intervención de la 5"-desoxiadenosilcobalamina hace posible la metabolización de los citados ácidos grasos a través del ciclo tricarboxílico, ya sea a su oxidación final o bien a la síntesis de ácidos grasos de la mielina, lipoproteína indispensable para conservar la integridad del sistema nervioso.

Una deficiencia de la vitamina B₁₂ produce daños, incluso de carácter irreversible al sistema nervioso, se presenta progresiva inflamación de neuronas mielínicas, desmielinización y muerte celular en médula espinal y corteza cerebral. Esto causa gran disminución de la sensación de vibración y posición con la consiguiente pérdida del equilibrio, disminución de reflejos de tejidos

tendinosos profundos y en etapas posteriores, pérdida de la memoria, confusión, depresión, delirio, alucinaciones, psicosis franca y hasta pérdida de la visión central.

La vitamina B₁₂ se elimina principalmente por el riñón en forma libre, ocurriendo la máxima eliminación dentro de las primeras 8 horas postadministración. La fracción excretada está en relación con la dosis administrada, siendo de alrededor del 10% con 50 mcg de cianocobalamina por vía intramuscular y de 85% con 100 mcg de hidroxocobalamina de 48 a 72 horas; la excreción urinaria en 72 horas es de alrededor de 60%. La vida media de la vitamina B₁₂ es de 5 días.

Una escasa cantidad se excreta con la leche materna. Alrededor de 1 a 3 mcg se elimina por vía biliar, un poco más de 50% se reabsorbe por el circuito enterohepático.

Cuando la vitamina B₁₂ es administrada en cantidades que exceden la capacidad de unión en plasma, hígado y otros tejidos, está libre en sangre y disponible para excreción urinaria.

Aproximadamente del 10-15% es sintetizada diariamente por bacterias en el intestino grueso, pero es excretada por las heces, sin ser absorbida.

Lidocaína: La lidocaína es usada principalmente por sus propiedades como anestésico local. Al igual que otros anestésicos, la lidocaína debilita la generación y conducción de los impulsos nerviosos por una despolarización lenta.

Esto es resultado del bloqueo en el incremento transitorio de la permeabilidad de la membrana celular de los iones sodio, que sigue a la despolarización inicial de la membrana. La lidocaína también reduce la permeabilidad del axón a los iones potasio y sodio. El sitio de acción de la lidocaína es sobre un receptor específico situado en el canal de sodio.

La lidocaína es más efectiva como un anestésico local en las fibras nerviosas pequeñas no mielinizadas, mientras que las fibras A mielinizadas son bloqueadas antes que las fibras C. Las acciones de la lidocaína se ven prolongadas por el uso de un vasoconstrictor como la epinefrina. La lidocaína tiene efectos en el sistema nervioso central produciendo agitación y temblor, también pueden ocurrir convulsiones. La lidocaína a altas concentraciones genera estimulación central que puede estar seguida de depresión y muerte debido a una falla respiratoria. La lidocaína tiene una actividad débil en el bloqueo neuromuscular.

La lidocaína es absorbida completamente después de la administración oral, pero el metabolismo presistémico es de 65 a 70%, así que esta ruta tiene poco o ningún valor clínico. Sin embargo, la lidocaína es rápidamente absorbida en las membranas de la mucosa oral y en el tracto respiratorio, por lo que la dosificación por spray tópico debe ser monitoreado cuidadosamente. El paso de la lidocaína de los tejidos a la sangre está influenciada por la dosis, por el sitio de inyección y vascularidad y el uso asociado de un agente vasoconstrictor. La epinefrina contrae la red vascular cutánea pero dilata los vasos musculares, así que no reduce el paso de la lidocaína a la sangre si es inyectada en la masa muscular.

Después de la absorción de la lidocaína hay una rápida distribución a todos los tejidos del cuerpo, siendo un volumen de distribución de aproximadamente 100 litros. La distribución tiene lugar de acuerdo con un modelo de dos compartimentos, que involucra en primer lugar los tejidos altamente vascularizados y después aquellos escasamente vascularizados. Aproximadamente el 65% está enlazado a proteínas plasmáticas, las cuales se ven incrementadas en el cáncer y la uremia en asociación con un incremento en las concentraciones de glicoproteínas α_1 -ácidas. El fármaco atraviesa libremente la barrera hematoencefálica y tiene una proporción en plasma feto/materno de 0.5 a 0.7. La lidocaína tiene una vida media de eliminación de 1.6 horas. La depuración completa en el cuerpo es alta, con una excreción hepática del 65 a 70%. Si el flujo de sangre al hígado se ve reducido como en una falla cardíaca

congestiva, o después de un infarto severo al miocardio, la depuración se ve reducida marcadamente.

La lidocaína es metabolizada en el hígado en 80% aproximadamente, sólo el 3% se ha encontrado sin cambios en la orina. Nada se ha detectado en la bilis y no hay circulación enterohepática. Hay tres reacciones involucradas:

1. N-Di-etilación de monoetilglicinexilidida (MEGX) a glicinexilidida. El metabolismo *in vitro* de la lidocaína en MEGX es medida por el CYP3A4.
2. Hidrólisis de la glicinexilidida a 2.6 xilidina. El principal producto de excreción en la orina (73%) es el 4-hidroxi derivado de esta sustancia.
3. 5-hidroxilación del anillo de benceno tanto de la lidocaína como del MEGX.

Ambos metabolitos de la di-etilación tienen actividad anti-arrítmica, siendo el derivado monoetil tan activo como la lidocaína en 33 a 83%, mientras que la glicinexilidida tiene 10-42% de la actividad de la lidocaína. Solo el primero tiene actividad convulsiva, teniendo aproximadamente 88% de la actividad convulsiva de la lidocaína. Una enfermedad hepática severa o una reducción en el flujo de sangre al hígado (como en una falla cardíaca congestiva) disminuye la velocidad del metabolismo.

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

No se ha reportado hasta la fecha.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 13 de mayo de 2015.