

## RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

<b>Nombre del producto:</b>	Dolo- Neurobión® XR										
<b>Forma farmacéutica:</b>	Tableta recubierta de liberación prolongada										
<b>Fortaleza:</b>	-										
<b>Presentación:</b>	Estuche por 2 ó 12 blísteres de AL/AL con 5 tabletas recubiertas de liberación prolongada cada uno.										
<b>Titular del Registro Sanitario, país:</b>	MERCK S.A, GUATEMALA, REPÚBLICA DE GUATEMALA.										
<b>Fabricante, país:</b>	MERCK S.A. DE C.V. ESTADO DE MÉXICO, MÉXICO.										
<b>Número de Registro Sanitario:</b>	M-11-054-A11										
<b>Fecha de Inscripción:</b>	21 de abril de 2011										
<b>Composición:</b>	Cada tableta recubierta de liberación prolongada contiene:										
	<table><tr><td>diclofenaco sódico</td><td>100,0 mg</td></tr><tr><td>cianocobalamina (eq. a 20,0 mg de polvo de cianocobalamina al 5%)</td><td>1,0 mg</td></tr><tr><td>clorhidrato de piridoxina</td><td></td></tr><tr><td>mononitrato de tiamina</td><td>100,0 mg</td></tr><tr><td></td><td>100,0 mg</td></tr></table>	diclofenaco sódico	100,0 mg	cianocobalamina (eq. a 20,0 mg de polvo de cianocobalamina al 5%)	1,0 mg	clorhidrato de piridoxina		mononitrato de tiamina	100,0 mg		100,0 mg
diclofenaco sódico	100,0 mg										
cianocobalamina (eq. a 20,0 mg de polvo de cianocobalamina al 5%)	1,0 mg										
clorhidrato de piridoxina											
mononitrato de tiamina	100,0 mg										
	100,0 mg										
<b>Plazo de validez:</b>	24 meses										
<b>Condiciones de almacenamiento:</b>	Almacenar por debajo de 30 °C.										

### Indicaciones terapéuticas:

Neuritis y neuralgias, tales como síndrome cervical, lumbago y ciática.

Procesos reumáticos dolorosos, tanto inflamatorios como degenerativos, activados por inflamación, como por ejemplo: artrosis, espondiloartritis, poliartritis anquilosante (Morbo de Bechterew), ataque agudo de gota.

Reumatismo de los tejidos blandos y afecciones inflamatorias dolorosas no reumáticas.

### Contraindicaciones:

Hipersensibilidad conocida a alguno de sus principios activos.

Trastornos hematopoyéticos no aclarados.

Úlcera gástrica y duodenal.

Niños menores de 12 años.

Último trimestre de embarazo.

Dolo-Neurobion XR debe ser aplicado solo tras considerar la relación riesgo/beneficio en:

Casos de Porfiria inducible.

Durante el segundo y tercer trimestre del embarazo.

Pacientes con alteraciones hepáticas y renales.

Hipertensión y/o insuficiencia cardiaca.

Pacientes tras operaciones quirúrgicas mayores.

Pacientes de edad avanzada.

Dolo-Neurobion XR no está indicado en enfermedades carenciales de vitamina B.

### **Precauciones:**

Tiamina (vitamina B<sub>1</sub>):

Antecedentes de alergia a las preparaciones que contiene tiamina.

Piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>):

Convulsiones neonatales, tratamiento simultáneo con levodopa.

Cianocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>):

El tratamiento con cianocobalamina puede enmascarar la deficiencia de ácido fólico, el ácido fólico en grandes dosis puede corregir la megaloblastosis causada por la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, pero no previene las complicaciones neurológicas las cuales pueden ser irreversibles. Los pacientes con anemia perniciosa o deficiencia de vitamina B<sub>12</sub> secundaria a un defecto irreversible de la absorción requieren terapia con cianocobalamina de por vida. Puede presentarse una respuesta clínica inadecuada a la cianocobalamina en presencia de infección, enfermedad renal, tumores o deficiencia concomitante de ácido fólico o hierro.

Diclofenaco sódico:

Antecedentes de sangrado, úlcera o perforación gastrointestinal, insuficiencia renal, hipertensión arterial no controlada o cardiopatías que cursen con retención hídrica y/o edema. Insuficiencia hepática, infecciones graves concomitantes, asma, po

### **Advertencias especiales y precauciones de uso:**

Ver Precauciones.

### **Efectos indeseables:**

Se han publicado informes aislados de reacciones por la administración parenteral a largo plazo de tiamina y vitamina B<sub>12</sub>, 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 tales síndromes estén relacionados con algún grado de degeneración neuronal.

Cuando se suspende la piridoxina mejora paulatinamente la disfunción neuronal, hasta que los pacientes se recuperan por completo.

Erupción cutánea y otras reacciones de hipersensibilidad conocida a cualesquiera 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, gingivostoma-titis, 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):

Hematuria, proteinuria, insuficiencia renal aguda.

Hígado (rara vez):

Elevación de la actividad de las aminotransferasas (transaminasas glutamicopirúvica y glutamicooxalacética), hepatitis con o sin ictericia.

Sangre (casos aislados):

Trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis.

Hipersensibilidad (rara vez):

Hipotensión arterial, edema, reacciones anafilácticas.

### **Posología y método de administración:**

Vía de administración oral.

La dosis recomendada de Dolo-Neurobión® N Tabletas Recubiertas es de 1 tableta de 1 a 3 veces al día.

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

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

El fosfato de piridoxal refuerza la descarboxilación periférica de 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 en dosis superiores a 5 mg al día, a 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 un 50%. La cicloserina y la hidralacina son antagonistas de la vitamina B<sub>6</sub> 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 B<sub>6</sub>. Cuando se administra simultáneamente la piridoxina y la ciclosporina, pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de esta última.

La absorción de la vitamina B<sub>12</sub> en el aparato gastroin-testinal 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 mala absorción de la vitamina B<sub>12</sub>. El ácido ascórbico puede destruir cantidades importantes de la vitamina B<sub>12</sub> y del factor intrínseco, en condiciones *in vitro*, por lo que esta posibilidad deberá considerarse cuando se administren grandes dosis de ácido ascórbico de manera concomitante a la vitamina B<sub>12</sub> por vía oral.

Se ha informado que la prednisona incrementa la absorción de vitamina B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> puede antagonizar la respuesta hematopoyética a la vitamina. La administración simultánea del 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 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 del citostático y se produzcan los efectos tóxicos del mismo.

Alteraciones en los resultados de pruebas de laboratorio

Al igual que con 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 reactivo de Ehrlich.

Precauciones en relación con efectos de carcinogenesis, mutagenesis, teratogenesis y sobre la fertilidad

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

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

Debido a la concentración de vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> no se recomienda su administración durante el embarazo y la lactancia, a menos que el médico así lo indique.

Tiamina (Vitamina B<sub>1</sub>):

Clasificado como tipo C. Para mujeres en lactancia o embarazadas se recomienda una dosis de 1.4 mg diarios oralmente. No hay suficiente información sobre la seguridad de utilizar dosis mayores durante el embarazo o lactancia.

Piridoxina (Vitamina B<sub>6</sub>):

La vitamina B<sub>6</sub> es segura cuando no se excede la dosis diaria recomendada de 1.9 mg diarios orales. Para alivio de la náusea severa se han utilizado dosis de 30- 75 mg diarios. No debe ser utilizado a largo plazo sin vigilancia médica. Existe cierta preocupación que altas dosis maternas de piridoxina pueden ocasionar convulsiones en el neonato. Durante la lactancia es seguro administrarla oralmente siempre que no se exceda la dosis diaria recomendada. No hay suficiente información sobre el uso de altas dosis de piridoxina en mujeres en lactancia.

Cianocobalamina (Vitamina B<sub>12</sub>)

La vitamina B<sub>12</sub> es segura cuando se administra oralmente en cantidades que no excedan la dosis diaria recomendada. La dosis diaria recomendada es de 2.6 µg durante la gestación y 2.8 µg durante la lactancia.

Diclofenaco sódico:

Clasificado categoría B. No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas, el diclofenaco debe ser administrado durante el embarazo solo si los beneficios para la madre justifican el riesgo potencial para el feto. La administración de diclofenaco durante el último trimestre de embarazo debe ser evitado.

El diclofenaco ha sido encontrado en la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda su uso durante la lactancia.

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

No procede.

### **Sobredosis:**

No se han descrito casos de sobredosificación por tiamina o por vitamina B<sub>12</sub>. La neuropatía sensorial y los otros síndromes neuropáticos sensoriales producidos por la administración de megadosis de piridoxina mejora paulatinamente al discontinuar la vitamina, y al cabo de un tiempo prolongado se obtiene la recuperación completa.

En caso de intoxicación aguda con diclofenaco se deben aplicar medidas de apoyo y sintomáticas. Se desconoce un cuadro específico.

Las medidas a tomar son aplicar medidas de apoyo para hipotensión arterial, insuficiencia renal, convulsiones, irritación gastrointestinal y depresión respiratoria.

### **Propiedades farmacodinámicas:**

Las vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> 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 B<sub>1</sub>):**

La absorción gastrointestinal de la tiamina que se ingiere con los alimentos sucede mediante un mecanismo de transporte activo; cuando se administra en grandes dosis, se absorbe por difusión pasiva. El límite de absorción máxima es de ocho a 15 mg al día, pero esta cantidad puede superarse fácilmente cuando se ingiere en dosis fraccionadas con los alimentos.

Los tejidos realizan la degradación total de aproximadamente un mg de tiamina al día. Cuando la ingestión es inferior a esa 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 como 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 cofactor de las deshidrogenasas (deshidrogenasa cetoácida de cadena ramificada, complejo piruvato deshidrogenasa y alfa-cetoglutarato deshidrogenasa) 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. Además de participar en el proceso 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.

#### **Piridoxina (vitamina B<sub>6</sub>):**

La piridoxina, el piridoxal y la piridoxamina se absorben rápidamente por el aparato gastrointestinal después que son hidrolizadas a sus productos fosforilados. Por lo menos, 60% de la vitamina B<sub>6</sub> 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.

El fosfato de piridoxal actúa como coenzima en varias transformaciones metabólicas de los aminoácidos. La vitamina B<sub>6</sub> interviene en la síntesis de los siguientes neurotransmisores: ácido gamma-aminobutírico, dopamina, serotonina, así como en la síntesis de los esfingolípidos que constituyen la vaina de mielina.

Cianocobalamina (vitamina B<sub>12</sub>):

La vitamina B<sub>12</sub> que se ingiere con los alimentos se une al factor intrínseco (glucoproteína con masa molecular de 59,000 Da), en presencia de ácido gástrico y proteasas pancreáticas. El complejo vitamina B<sub>12</sub>-factor intrínseco llega al íleon distal, donde interactúa con un receptor específico situado sobre las células de la mucosa ileal y desde ahí es transportado a la circulación. Además del factor intrínseco, se requieren la presencia de bilis y bicarbonato de sodio (a pH adecuado) para el transporte de la vitamina B<sub>12</sub> a través del íleon. El desarrollo de la deficiencia de vitamina B<sub>12</sub>, comúnmente, no proviene de una carencia en la dieta sino de un defecto en la absorción gastrointestinal. Una vez absorbida, la vitamina B<sub>12</sub> se une a una betaglobulina plasmática llamada transcobalamina II, para transportarla a los tejidos. La vitamina B<sub>12</sub> 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 vitamina B<sub>12</sub> en el adulto normal, o sea, 1 a 10 mg están en el hígado. La vitamina B<sub>12</sub> se almacena 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 un mcg.

Aproximadamente, tres mcg de vitamina B<sub>12</sub> 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 B<sub>12</sub> son la metilcobalamina y la 5-desoxiadensilcobalamina, 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-adenosilmetionina, así como en la conversión del N<sup>5</sup>-metiltetrahidrofolato a tetrahidrofolato. La 5-desoxiadensilcobalamina interviene en la isomerización de la L-metilmalonil coenzima A a succinil coenzima 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 mielina 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.

La combinación de las vitaminas B<sub>1</sub>, B<sub>6</sub> y B<sub>12</sub> posee actividad antinociceptiva, de acuerdo a observaciones clínicas recientes, lo que se traduce en efectos analgésicos sustanciales.

Diclofenaco sódico:

Veinte minutos después de la aplicación intramuscular de 75 mg de diclofenaco se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas de 2.5 mcg/ml (8 micromoles/l). 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 al 50% durante su primer paso por el hígado (efecto de 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 sistémica es sólo cerca del 50%, encontrándose 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-hidroxiciclofenaco 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 de 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 antinociceptivo (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.

**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:** 30 de junio de 2016.