

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	Dolo - Neurobión® N
Forma farmacéutica:	Tableta revestida
Fortaleza:	-
Presentación:	Estuche por 4 blísteres de AL/AL con 5 tabletas revestidas cada uno. Caja por 24 blísteres de AL/AL con 5 tabletas revestidas cada uno.
Titular del Registro Sanitario, país:	MERCK S.A. DE C.V., NAUCALPÁN DE JUÁREZ, MÉXICO.
Fabricante, país:	MERCK S.A. DE C.V., NAUCALPÁN DE JUÁREZ, MÉXICO.
Número de Registro Sanitario:	M-10-133-A11
Fecha de Inscripción:	16 de agosto de 2010
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Cianocobalamina (1, 2,3)	1,0 mg
Diclofenaco de sodio (4)	50,0 mg
Clorhidrato de piridoxina (4)	50,0 mg
Mononitrato de tiamina (4)	50,0 mg
(1) Se agrega como PLV Cianocobalamina 5%.	
(2) Composición de PLV 5%: Cianocobalamina 5,0 %.	
(3) Se adiciona un 12%.	
(4) Se adiciona un 5 % de exceso.	
Plazo de validez:	36 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30 °C.

Indicaciones terapéuticas:

Tratamiento de dolor nociceptivo, neuropático y mixto (dolor nociceptivo más neuropático) que podrían presentarse como: lumbalgia (dolor en la espalda baja), síndrome cervical (dolor de cuello), braquialgia (dolor de hombro-brazo), radiculitis (inflamación de la raíz de un nervio), neuralgia intercostal (dolor los nervios que inervan los músculos entre las costillas), síndrome del túnel carpiano (dolor, sensibilidad anormal o cosquilleo en la muñeca), fibromialgia (dolor crónico que migra a varias partes del cuerpo y se manifiesta sobre todo en los tendones y articulaciones) o espondilitis (inflamación de las vértebras).

Neuritis y neuralgias, tales como ciática. Procesos reumáticos dolorosos tanto inflamatorios como degenerativos activados por inflamación, por ejemplo: Artrosis, espondiloartrosis, poliartritis anquilosante (Morbus Bechterew), ataque agudo de gota, reumatismo de los tejidos blandos y afecciones inflamatorias dolorosas no reumáticas.

Contraindicaciones:

- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes activos o excipientes del producto.
- Historia de broncoespasmo, asma, rinitis o urticaria después del tratamiento con AINE.
- Úlcera péptica o hemorragia gastrointestinal aguda o antecedentes de la misma.
- Sangrado cerebrovascular agudo o cualquier otro sangrado severo.
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml / min).
- Insuficiencia hepática grave (ALT / AST niveles > 30 veces al límite superior de lo normal).
- Insuficiencia cardíaca congestiva establecida (NYHA clase II-IV), enfermedad cardíaca isquémica grave, enfermedad arterial periférica y / o enfermedad cerebrovascular grave.
- Embarazo.
- Niños menores de 14 años debido al alto contenido de diclofenaco.

Dolo-Neurobión® N contiene lactosa, por lo que de no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa, intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa.

Precauciones y advertencias especiales y precauciones de uso:

Durante el tratamiento con diclofenaco, ulceración gastrointestinal, hemorragia o perforación puede ocurrir sin signos de alerta previos. El riesgo puede aumentar con una dosis mayor o duración prolongada del tratamiento, así como en pacientes de edad avanzada. Se aconseja especial precaución, si Dolo-Neurobión® N se utiliza de forma concomitante con otros medicamentos que aumentan el riesgo de ulceración o sangrado (por ejemplo, corticosteroides, anticoagulantes) (ver sección Interacciones).

En los pacientes con enfermedad cardiovascular, el diclofenaco puede causar retención de líquidos o edema. El uso de diclofenaco, especialmente a dosis $\geq 100\text{mg/día}$ y en tratamiento a largo plazo, puede estar asociado con un mayor riesgo de eventos trombóticos arteriales tales como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular. Se recomienda monitoreo particular y utilizarse sólo bajo cuidadosa consideración en pacientes con factores de riesgo cardiovascular (por ejemplo hipertensión, hiperlipidemia, diabetes mellitus y fumadores).

En pacientes deshidratados, el diclofenaco aumenta el riesgo de toxicidad renal. Por lo tanto, se debe evitar la deshidratación en los pacientes tratados con Dolo-Neurobión N. Se recomienda particular precaución en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. Se recomienda precaución cuando Dolo-Neurobión® N se administra en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.

Reacciones graves de la piel pueden ocurrir especialmente en el inicio de la terapia. Por lo tanto, el diclofenaco sólo debe administrarse en pacientes con porfiria aguda intermitente o lupus eritematoso sistémico después de una cuidadosa consideración riesgo /beneficio.

En la literatura, se han descrito neuropatías con el uso prolongado (6-12 meses) de una dosis en promedio de más de 50 mg de piridoxina. Por lo tanto, se recomienda monitoreo regular en tratamiento de uso prolongado.

Dolo-Neurobión® N contiene lactosa, por lo que debe usarse con precaución en pacientes con diabetes mellitus. Los pacientes con dietas pobres en sodio deben tener en cuenta que este medicamento contiene 3.86 mg (0.17 mmol) de sodio por tableta.

Efectos indeseables:

Las siguientes definiciones se aplican a las frecuencias utilizadas: muy común: $\geq 1/10$; común $\geq 1/100$, $< 1/10$; poco común $\geq 1/1,000$, $< 1/100$; rara $\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$; muy rara vez $< 1/10,000$ (incluidos los casos individuales), frecuencia no conocida no puede estimarse a partir de los datos disponibles.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy raras: trombocitopenia, leucopenia, anemia hemolítica, anemia aplásica, agranulocitosis.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuencia no conocida: Algunas reacciones de hipersensibilidad, tales como sudoración, taquicardia, o reacciones en la piel con picazón y urticaria.

Raras: Ciertas reacciones de hipersensibilidad, como hipotensión, edema, reacciones anafilácticas.

Trastornos psiquiátricos

Raros: desorientación, insomnio, irritación psicótica.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuencia no conocida: vértigo, confusión, dolor de cabeza, fatiga.

Raros: parestesia, trastornos de la sensibilidad, trastornos de la memoria.

Trastornos oculares

Raros: trastornos visuales.

Trastornos del oído y del laberinto

Raros: tinnitus.

Enfermedades cardíacas

Frecuencia no conocida: retención de líquidos, edema, hipertensión, eventos tromboticos arteriales como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular, particularmente en pacientes tomando dosis altas de diclofenaco (>100 mg/día) en tratamientos de uso prolongado (ver sección Interacciones).

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, dispepsia, flatulencia, anorexia, colitis isquémica.

Poco común: Exacerbación de la colitis ulcerosa o la enfermedad de Crohn, gingivostomatitis, lesiones esofágicas, glositis, estreñimiento.

Raros: ulceración gastrointestinal, hemorragia, perforación, trastornos del gusto.

Trastornos hepatobiliares

Frecuencia no conocida: Aumento de las enzimas hepáticas (ALAT, ASAT), daño hepatocelular, particularmente en tratamiento de uso prolongado; hepatitis con o sin ictericia.

Trastornos de la piel y de tejido subcutáneo

Muy rara vez: rash vesicular, eczema, eritema multiforme, síndrome de Stevens-Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, dermatitis exfoliativa, alopecia, reacciones de fotosensibilidad, púrpura.

Trastornos renales y urinarios

Raros: hematuria, proteinuria, fallo renal agudo.

Frecuencia no conocida: Cromaturia (orina roja, aparece durante las primeras 8 horas luego de administrarse y se resuelve típicamente en 48 horas).

Posología y método de administración:

Adultos: 1 tableta de Dolo-Neurobión® N 2-3 veces al día. Las tabletas se deben tragar sin masticar con un poco de líquido, preferentemente después de las comidas.

La dosis máxima recomendada es de 3 tabletas/día (equivalente a 150 mg de diclofenaco). No exceda la dosis recomendada.
No es necesario ajustar la dosis en pacientes de edad avanzada, con sobrepeso, insuficiencia renal o hepática leve a moderada.

Forma y duración del tratamiento:

En general, la duración del tratamiento para el dolor agudo mixto es de tres a diez días. Se recomienda que la duración del tratamiento preferiblemente sea lo más corta posible. Los pacientes con dolor mixto persistente o crónico pueden ser tratados por largos períodos con base al criterio médico. Si los síntomas persisten, se agravan o aparecen nuevos síntomas, suspéndase y consulte a su médico.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

El efecto de Levo-dopa puede reducirse cuando se administra concomitantemente piridoxina.

Los antagonistas de piridoxina, por ejemplo, isoniacida (INH), cicloserina, penicilamina, hidralazina pueden disminuir la eficacia de la piridoxina.

El uso prolongado de diuréticos de asa, como la furosemida, puede acelerar la eliminación de tiamina y por lo tanto disminuir los niveles séricos de tiamina.

La ingesta concomitante de otros AINES, glucocorticoides, inhibidores de la agregación plaquetaria, o inhibidores de la recaptación de serotonina, puede aumentar el riesgo de úlcera gastrointestinal y hemorragias.

El diclofenaco puede aumentar la eficacia de los inhibidores de la agregación de plaquetas o anticoagulantes como la warfarina.

El diclofenaco puede aumentar los niveles séricos de digoxina, fenitoína, litio, diuréticos ahorradores de potasio o metotrexato.

El diclofenaco puede aumentar la toxicidad renal de ciclosporina.

El diclofenaco puede disminuir la eficacia de los diuréticos o los medicamentos antihipertensivos.

Los medicamentos que contienen probenecid o sulfpirazona pueden prolongar la excreción del diclofenaco.

Uso en Embarazo y lactancia:

Fertilidad

El uso de diclofenaco puede afectar la fertilidad femenina y no se recomienda en mujeres que deseen quedar embarazadas. En las mujeres que pueden tener dificultades para concebir o que están en tratamiento de la infertilidad, se debe considerar el retiro de Dolo-Neurobión® N.

Embarazo

La combinación de tiamina, piridoxina y cianocobalamina no indujo efectos teratogénicos y embriotóxicos en conejos y ratas. No hay informes de efectos teratogénicos asociados en seres humanos. Datos preclínicos así como clínicos siguen reflejando la seguridad de la vitamina B1, B6 y B12 en el embarazo.

El diclofenaco ha demostrado que inhibe la implantación y el desarrollo embrionario en ratas. Dado en la última etapa del embarazo, el diclofenaco también puede producir el cierre prematuro del conducto arterioso. El diclofenaco puede inducir embriopatía.

Por lo tanto, Dolo-Neurobión® N no debe utilizarse durante el embarazo.

Lactancia

Tiamina, piridoxina y cianocobalamina se secretan en la leche materna humana, pero no se conocen riesgos de sobredosis para el bebé. Se ha encontrado diclofenaco en pequeñas cantidades en la leche humana.

Por lo tanto, se recomienda el uso de Dolo-Neurobión® N en mujeres en lactancia, sólo si el tratamiento con un AINE es definitivamente requerido.

Si está embarazada o en periodo de lactancia consulte a su médico antes de usar este ó cualquier otro medicamento.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

Los siguientes efectos secundarios son posibles después de tomar AINEs: mareos, fatiga y trastornos visuales. Si se ven afectados, los pacientes no deben conducir u operar maquinaria.

Sobredosis:

No se han descrito casos de sobredosis con tiamina o cianocobalamina. La neuropatía sensorial y otros síndromes de neuropatía sensorial causados por la administración de dosis elevadas y prolongadas de piridoxina, mejoran gradualmente tras la discontinuación de la vitamina.

En caso de intoxicación aguda con diclofenaco, se recomiendan medidas de soporte y sintomáticas para complicaciones como hipotensión, fallo renal, convulsiones, irritación gastrointestinal o fallo respiratorio.

En caso de sobredosis consulte inmediatamente a su médico.

Propiedades farmacodinámicas:

Contiene tiamina, piridoxina y cianocobalamina (vitaminas B1, B6 y B12) y diclofenaco. Las vitaminas B actúan como coenzimas y, en consecuencia, son sustancias esenciales para el metabolismo. Su papel en el metabolismo de las células nerviosas periféricas y centrales, así como sus células concomitantes debe ser visto en correlación con el mantenimiento de las propiedades estructurales y funcionales del sistema nervioso. Además, las vitaminas B proporcionan un efecto sinérgico a la acción antinociceptiva del diclofenaco en el dolor mixto.

Tiamina (vitamina B1):

El pirofosfato de tiamina es la forma activa de la vitamina B1 y actúa como una coenzima para una serie de enzimas (por ejemplo, piruvato deshidrogenasa y la transcetolasa). De acuerdo con ello, la vitamina B1 está involucrada principalmente en el metabolismo de carbohidratos; sin embargo, también interviene en la síntesis de lípidos y aminoácidos. Las células nerviosas cubren sus necesidades de energía exclusivamente a través de la oxidación enzimática y la descarboxilación de la glucosa, por lo que un suministro adecuado de vitamina B1 es de crucial importancia. La tiamina también está involucrada en la conducción de los impulsos nerviosos. Además, los resultados obtenidos en experimentos indican un efecto analgésico.

La liberación de tiamina del tejido neural tratados con irritantes químicos o eléctricos fue estudiado en 1947, por von Mural y se consideró evidencia de una función específica de la tiamina en el tejido neural. Más tarde, los experimentos con antimetabolitos de tiamina apoyaron la hipótesis de que la tiamina está implicada en la estimulación del nervio. En todas las especies estudiadas, incluyendo seres humanos, la deficiencia de tiamina conduce a alteraciones en el sistema nervioso central, la vaina de mielina, y otras estructuras de las células, inicialmente provocando cambios de la membrana celular.

Estudios experimentales recientes muestran que la tiamina tiene un efecto protector contra productos citotóxicos e inmunogénicos de la glicosilación avanzada (AGEs). In vitro, se ha demostrado que la tiamina inhibe la formación de lactato y AGEs, y que tiene actividad citoprotectora.

Otros posibles mecanismos de la actividad analgésica y antineurálgico de la tiamina, incluyen la interacción con mediadores del dolor que activa a los nociceptores, la regeneración de las fibras nerviosas dañadas, la estabilización de la excitabilidad eléctrica de los nervios, y la mejora en el transporte axoplásmico. La activación de la vía de señalización de la guanosina monofosfato cíclica dependiente de la proteína quinasa G (PKG GMPc) puede estar involucrada en la inhibición de la hiperalgesia térmica inducida por la vitamina B1 (y, posiblemente, la vitamina B12), debido a la compresión de los ganglios espinales.

Piridoxina (vitamina B6):

El fosfato piridoxal, la forma biológicamente activa de la piridoxina, es la coenzima determinante en el metabolismo de los aminoácidos. Está implicada en la formación de aminas fisiológicamente activas (por ejemplo, serotonina, histamina, adrenalina) a través de procesos de descarboxilación, así como en procesos anabólicos y catabólicos mediante transaminación.

El fosfato de piridoxal juega un papel esencial en el sistema nervioso, especialmente en el metabolismo del neurotransmisor controlado enzimáticamente. Como catalizador de las primeras etapas de biosíntesis de la esfingosina, el fosfato de piridoxal también tiene un papel clave en el metabolismo de los esfingolípidos. Los esfingolípidos son componentes esenciales de las vainas de mielina de las células nerviosas. Modelos experimentales en animales han demostrado que la vitamina B6 tiene un efecto analgésico.

La piridoxina es conocida como un cofactor esencial en la producción de neurotransmisores. Participa en el metabolismo del triptófano que conduce a la síntesis de serotonina. Por esta razón, se ha considerado un complemento terapéutico en una variedad de afecciones con anomalías de neurotransmisores conocidas o sospechadas tales como convulsiones, enfermedad de Parkinson, depresión, dolor crónico, cefalea, anomalías de comportamiento de adultos y niños y neuropatías periféricas.

Cianocobalamina (vitamina B12):

La vitamina B12 en sus formas activas (5-desoxiadenosil cobalamina y metil cobalamina) está implicada en desplazamientos de hidrógeno intramolecular catalizados enzimáticamente y en transferencias intramoleculares de grupos metilo. La vitamina B12 está también implicada en la síntesis de metionina (estrechamente acoplada a la síntesis de ácidos nucleicos) y en el metabolismo de los lípidos, mediante la conversión del ácido propiónico en ácido succínico.

La vitamina B12 está implicada en la metilación de la proteína básica de la mielina, un componente de las vainas de mielina del sistema nervioso. La metilación aumenta las propiedades lipofílicas de la proteína básica de mielina, lo que a su vez favorece una mayor integración en las vainas de mielina.

Recientes ensayos clínicos y experimentales han encontrado fuertes efectos de la vitamina B12 sobre la nocicepción, así como la alodinia y su mecanismo de acción (regulación del factor de necrosis tumoral (TNF) - α).

Diclofenaco:

El diclofenaco, antiinflamatorio no esteroideo (AINE), inhibe la ciclooxigenasa (COX) y lipoxigenasa (LOX), enzimas que convierten el ácido araquidónico en prostaglandinas y leucotrienos, respectivamente. La inhibición de estas enzimas conlleva a los efectos analgésicos, antiinflamatorios y antipiréticos del diclofenaco. El diclofenaco inhibe tanto, la COX-1, como la COX-2, con una ligera tendencia a la inhibición selectiva de la COX-2. Es considerablemente más potente que la indometacina, el naproxeno y otros antiinflamatorios. Las prostaglandinas cuya síntesis está inhibida son: PGE2 (50%), TXB1 tromboxano (60%) y PGF (30%). Por otra parte, el fármaco parece disminuir las concentraciones intracelulares de ácido araquidónico libre en los leucocitos, probablemente, modificando la liberación o absorción de este ácido graso.

Aparte de su efecto periférico, el diclofenaco y otros fármacos anti-inflamatorios no esteroideos pueden tener un efecto antinociceptivo en el sistema nervioso central, que actúa sobre la liberación de prostaglandinas y / o a través de sistemas neuronales utilizando catecolaminas y serotonina como neurotransmisores.

PROPIEDADES:

Combinación de vitaminas B1, B6 B12 y diclofenaco:

El efecto antiinflamatorio y analgésico del diclofenaco está respaldado por la actividad antinociceptiva y antiinflamatoria, y por el efecto neurotrópico y antineurítico de las tres vitaminas B.

Las vitaminas B1, B6 y B12 tienen especial importancia para el metabolismo del sistema nervioso, y su sinergia bioquímica justifica su uso combinado. Los estudios en animales han demostrado que esta combinación de vitaminas del complejo B acelera los procesos regenerativos en las fibras nerviosas dañadas, lo que finalmente conduce a una restauración mejorada de la función y la inervación muscular. En el modelo experimental de diabetes en ratas, la administración de vitaminas del complejo B previno o atenuó el daño nervioso característico, de modo que se contrarrestó el deterioro de las propiedades funcionales (efecto antineuropático).

En varios modelos de dolor en ratas, las vitaminas B1, B6 y B12 han demostrado un efecto antinociceptivo y la eficacia de la combinación, superando la de las vitaminas individuales. Por otra parte, los experimentos electrofisiológicos han revelado la influencia directa de las vitaminas en los procesos nociceptivos en la médula espinal o en el tálamo, que podrían ser los mecanismos responsables de la analgesia observada clínicamente.

La combinación de vitaminas B y diclofenaco se ha utilizado desde 1962 para la terapia de afecciones dolorosas con componentes nociceptivos y neuropáticos (dolor mixto), ya que se ha supuesto un efecto sinérgico de esta combinación y se consideró efectivo el enfoque dirigido al dolor con AINE y tratar el daño subyacente del nervio con vitaminas B.

Varios estudios clínicos aleatorizados controlados han demostrado superioridad de la combinación de vitaminas B con diclofenaco en comparación con la monoterapia con diclofenaco en el tratamiento del dolor y muestran un efecto sinérgico significativo de las vitaminas B1, B6 y B12 sobre el efecto analgésico de diclofenaco en los seres humanos.

En muchos casos, las preparaciones únicas de diclofenaco no proveen un alivio efectivo del dolor. Sin embargo en base a la evidencia disponible, las preparaciones con la combinación fija de vitaminas B1, B6, B12 más diclofenaco son un tratamiento bien establecido, seguro y efectivo para el tratamiento del dolor leve, moderado o severo generado por componentes nociceptivos y neuropáticos (Brüggemann et al. 1990, Mibielli et al. 2009, Magaña-Villa 2013).

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

No se espera que la administración combinada de vitaminas B1, B6 y B12 tenga un efecto negativo sobre la farmacocinética de las vitaminas individuales. De forma similar, no se conocen las interacciones farmacocinéticas entre las tres vitaminas B y el diclofenaco.

Tiamina (vitamina B1):

Se asume que la vitamina B1 administrada por vía oral tiene un mecanismo de transporte dual dependiente de la dosis, con absorción activa a concentraciones de hasta 2 μmol y difusión pasiva a concentraciones que exceden 2 μmol . Según las investigaciones con tiamina marcada, la absorción es más alta en el asa duodenal y se produce en menor medida en los segmentos superior y medio del intestino delgado. Casi no hay absorción en el estómago y en los segmentos distales del intestino delgado. La tiamina formada por la microbiota colónica no es absorbida. La absorción de tiamina tiene lugar después de la

fosforilación en las células epiteliales; se asume que un mecanismo portador está implicado en el paso a través de la pared intestinal.

Después de la absorción por la mucosa intestinal, la tiamina es transportada al hígado a través de la circulación portal. En el hígado, la tiamina es fosforilada a tiamina pirofosfato (TPP) y tiamina trifosfato (TTP) por medio de la tiamina quinasa.

La tiamina se excreta con una vida media de 1,0 hora para la fase beta. Los principales productos de excreción son: ácido tiamina carboxílico, pirámida, tiamina y una serie de metabolitos aún no identificados (excreción renal). Cuanto mayor es la ingesta de tiamina, más tiamina inalterada se excreta a través de los riñones dentro de 4 a 6 horas.

Piridoxina (vitamina B6):

La vitamina B6 (piridoxina, piridoxal y piridoxamina) es absorbida rápidamente, predominantemente en el tracto gastrointestinal superior, y transportada a órganos y tejidos. Las vitaminas están unidas a la albúmina. Alrededor del 80% del fosfato de piridoxal está unido a proteínas. La vitamina B6 pasa al líquido espinal, se secreta en la leche materna, y traspasa la placenta. El principal producto de excreción es ácido piridoxico 4; la cantidad de este último dependiendo de la dosis de vitamina B6 ingerida.

Cianocobalamina (vitamina B12):

La absorción de vitamina B12 desde el tracto gastrointestinal tiene lugar a través de dos mecanismos:

- La vitamina B12 ingerida en la dieta es liberada por el ácido gástrico y se une inmediatamente al factor intrínseco para formar el complejo del factor intrínseco de la vitamina B12.
- Independientemente del factor intrínseco, la vitamina B12 puede llegar pasivamente al torrente sanguíneo a través de un mecanismo no específico (probablemente difusión).

Según estudios en sujetos sanos, un máximo de 1,5 µg de vitamina B12 administrada por vía oral se absorbe con la ayuda del factor intrínseco. A medida que aumenta la dosis oral, se alcanza un punto de saturación en la absorción dependiente del factor intrínseco, y hay un aumento en la absorción inducida por la difusión de la vitamina B12.

Alrededor del 90% de la cianocobalamina plasmática se une a proteínas (transcobalaminas). La mayor parte de la vitamina B12 que no circula en el plasma se almacena en el hígado.

La vitamina B12 se excreta predominantemente a través de la bilis y se reabsorbe en gran parte a través de la circulación enterohepática. Si se supera la capacidad de almacenamiento del cuerpo como resultado de la administración de dosis altas y, en particular, parenteral, la porción no retenida se excreta en la orina.

Diclofenaco:

El diclofenaco se absorbe rápida y completamente en el duodeno, alcanzando concentraciones plasmáticas significativas 30 minutos después de la administración, y las concentraciones plasmáticas máximas dentro de dos o tres horas. Cuando se administra con alimentos, el diclofenaco se absorbe más lentamente, pero el grado de absorción no se ve alterado.

El fármaco se une a las proteínas plasmáticas (99,7%), principalmente a la albúmina, y su vida media en plasma es de una a dos horas. El diclofenaco se distribuye ampliamente en el organismo, con las concentraciones más altas encontradas en el hígado y el riñón. El fármaco se metaboliza en el hígado por un isoenzima del citocromo P450 de la subfamilia CYP2C a 4 hidroxidiclofenaco como metabolito principal y a otras formas hidroxilados. Después de glucuronización y sulfatación, los metabolitos se excretan en la orina (65%) y bilis (35%). Dosis repetidas de diclofenaco no producen acumulación en adultos sanos. La vida media de excreción es de 1,2 a 2,0 horas.

DATOS PRECLÍNICOS DE SEGURIDAD:

Tiamina, piridoxina y cianocobalamina:

La literatura disponible sobre el tema no contiene hallazgos que indiquen que la tiamina, la piridoxina y la cianocobalamina tienen propiedades carcinógenas, mutagénicas o teratogénicas.

Diclofenaco:

No hay evidencia de efectos carcinógenos, mutagénicos teratogénicos y de fertilidad en animales de experimentación. Se ha demostrado que el diclofenaco es embrio y fetotóxico, inhibiendo la implantación y el desarrollo embrionario en ratas.

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

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 31 de julio de 2017.