



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TIAMINA (VITAMINA B1) - PIRIDOXINA (VITAMINA B6) - CIANOCOBALAMINA (VITAMINA B12): COMPLEJO B

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAMUSCULAR

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Vitamina B1 en combinación con vitamina B6 y/o vitamina B12.

Código ATC: A11DB.

3.1. Farmacodinamia

El complejo B es una asociación de las vitaminas del grupo B: tiamina (vitamina B1), piridoxina (vitamina B6) y cianocobalamina (vitamina B12). Estas vitaminas actúan como coenzimas.

Tiamina (vitamina B1)

La forma activa de la vitamina B1 es la tiamina pirofosfato (TPP), que actúa como coenzima para numerosos enzimas (como la piruvato deshidrogenasa y la transcetolasa). La vitamina B1 está principalmente implicada en el metabolismo de los carbohidratos, especialmente en células nerviosas, aunque también interviene en la síntesis de lípidos y aminoácidos. La deficiencia de tiamina puede afectar al sistema nervioso periférico, tracto gastrointestinal y sistema cardiovascular.

Piridoxina (vitamina B6)

La piridoxina y otros dos compuestos relacionados, piridoxal y piridoxamina, son conocidos como vitamina B6. Estos compuestos en el hígado se transforman principalmente en piridoxal fosfato, forma biológicamente activa y en menor proporción en piridoxamina fosfato, también activa.; el piridoxal fosfato actúa como coenzima en el metabolismo de las proteínas, carbohidratos y grasas; entre las transformaciones metabólicas de proteínas y aminoácidos se incluyen transaminación, descarboxilación, desulfurización, síntesis y racemización; está implicado en la formación de aminas cerebrales (como serotonina, histamina, adrenalina), ácidos grasos poliinsaturados y fosfolípidos; también parece ser un modulador de las acciones de las hormonas esteroideas.

Cianocobalamina (vitamina B12)

La cianocobalamina es una forma activa de vitamina B12, término genérico de varios compuestos llamados cobalaminas, junto con la hidroxicobalamina. En el organismo los dos coenzimas intracelulares, formas activas de la vitamina B12, son metilcobalamina (mecobalamina) y deoxiadenosilcobalamina, que son sintetizadas in vivo a partir de la cianocobalamina; la principal cobalamina presente en el plasma es

la metilcobalamina; solo pequeñas cantidades de cianocobalamina están presentes normalmente en el plasma, aunque se pueden detectar mayores concentraciones en ciertas condiciones (ej.: anemia perniciosa). Tanto la vitamina B12 como el ácido fólico se requieren para la síntesis de nucleótidos de purina y el metabolismo de algunos aminoácidos; ambos son esenciales para el crecimiento y la replicación celular; una deficiencia de alguno de los dos da lugar a una síntesis defectuosa de DNA y anomalías en la maduración celular; los cambios son más evidentes en los tejidos con elevadas tasas de recambio (como el sistema hematopoyético). Las causas de deficiencia de vitamina B12 son variadas e incluyen, entre otras, inadecuada ingesta y secreción inadecuada del factor intrínseco (anemia perniciosa).

La Vitamina B12 es necesaria para la síntesis de mielina y la integridad del sistema nervioso y su deficiencia puede producir lesiones neurológicas; se ha observado edema en las neuronas mielinizadas, desmielinización y muerte celular en la columna vertebral y corteza cerebral; síntomas asociados incluyen parestesias, reducción de los reflejos de los tendones profundos, temblor, confusión, pérdida de memoria e incluso psicosis; también se han descrito el signo de Lhermitte y manía. La neuropatología se ha atribuido a deficiencia de metionina sintetasa y bloqueo de la conversión de metionina a S-adenosilmetionina en deficiencia de vitamina B12; también raramente se ha producido neuropatía óptica.

3.2. Farmacocinética

No son de esperar efectos negativos de la administración conjunta de vitaminas B1, B6 y B12 sobre la farmacocinética de las vitaminas individuales.

Tiamina (vitamina B1)

Absorción

La tiamina se absorbe rápida y completamente tras la administración intramuscular.

Distribución

La tiamina se distribuye ampliamente en los tejidos corporales. Las reservas corporales de tiamina se ha estimado que son alrededor de 30 mg con alrededor de 1 mg al día de recambio. La tiamina es metabolizada en el hígado.

Eliminación

Tras la administración de grandes dosis de tiamina se excreta en la orina inalterada o como metabolitos. Se han identificado en humanos varios metabolitos en la orina.

Piridoxina (vitamina B6)

El piridoxal fosfato es la principal forma de la vitamina B6 en la circulación y se une aproximadamente en 80% a la albúmina sérica; otros lugares de distribución son el hígado y los músculos. El metabolismo tiene lugar en los eritrocitos y en el hígado; en los eritrocitos la piridoxina es convertida a piridoxal fosfato y la piridoxamina a piridoxamina fosfato. La vitamina B6 pasa al líquido cefalorraquídeo, se excreta en la leche materna y atraviesa la placenta. El principal producto de excreción es el ácido 4-



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

piridoxico; la cantidad de éste en la excreción depende de la ingesta de vitamina B6. La excreción es renal entre 35 - 63 %.

Cianocobalamina (vitamina B12)

Absorción

En inyección intramuscular la absorción es rápida y completa.

La respuesta inicial en caso de anemia megaloblástica se produce a las 8 horas.

El tiempo en el que se alcanza la concentración máxima oscila entre 30 minutos y 2 horas.

Un aumento de reticulocitos normalmente empieza tras 2 - 5 días de tratamiento, seguido por aumentos de la hemoglobina, hematocrito y recuento de eritrocitos.

Las secuelas psiquiátricas de la deficiencia de vitamina B12 pueden disminuir dentro de 24 horas desde el inicio del tratamiento, mientras que las complicaciones neurológicas requieren periodos mayores (varios meses).

Distribución

La vitamina B12 se une en plasma a la transcobalamina II, una beta globulina y este complejo es transportado a los tejidos. La mayor parte de la cantidad de vitamina B12 que no circula en el plasma se almacena en el hígado, hasta un 90%, que sirve como lugar de almacenamiento para otros tejidos; otros sitios en los que se distribuye son: médula ósea, glándula endocrina y riñón.

Eliminación

Entre 50% y 98% de una dosis IM de cianocobalamina se excreta no transformada en la orina, la mayor parte dentro de las primeras 8 horas. Dosis superiores a 100 µg no producen una mayor retención de la vitamina aunque las reservas pueden reponerse más deprisa.

Otras vías de excreción: entre 1 - 3 µg de vitamina B12 es excretada diariamente en la bilis; hasta un 50% de esta cantidad sufre una reabsorción enterohepática; en los pacientes con anemia perniciosa la circulación enterohepática está dañada y da lugar a una depleción continua de las reservas hepáticas de vitamina B12.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

Los ensayos de toxicidad efectuados en diversas especies animales, han mostrado que los efectos tóxicos de las vitaminas del grupo B se manifiestan a dosis muy superiores a las dosis empleadas.

En el caso de la piridoxina, se han observado casos de ataxia en perros y ratas, tras la administración repetida de dosis diarias elevadas.

Para tiamina y piridoxina no se encuentran descritos en la literatura casos de toxicidad, teratogenia, mutagénesis o carcinogénesis.

Estudios en animales con cianocobalamina han mostrado efectos adversos en el feto (teratogénicos o embriocidas).



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

4. INDICACIONES

Tratamiento de la deficiencia de la vitamina B1, B6 Y B12 y coadyuvante en el tratamiento de las neuropatías periféricas de etiología carencial.

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

La dosis recomendada es de una ampolla, una o dos veces por semana hasta que mejoren los síntomas; después de 3 - 4 semanas se puede administrar una ampolla al mes, si es necesario.

5.2. Dosis máxima

La dosis recomendada. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Modo de empleo o forma de administración

La administración debe realizarse lentamente por vía intramuscular profunda.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Frecuencia no conocida: Púrpura trombocitopénica. El tratamiento parenteral con cianocobalamina puede enmascarar signos de policitemia vera; esta condición puede estar suprimida en presencia de déficit de vitamina B12.

Trastornos del sistema inmunológico

Raras: Reacciones anafilactoides con distrés respiratorio, prurito, inquietud y dolor abdominal; choque anafiláctico, angioedema y reacciones similares al angioedema, con la administración parenteral de cianocobalamina o tiamina.

Frecuencia no conocida: Reacciones de hipersensibilidad, tales como sudoración, taquicardia y reacciones cutáneas como prurito y urticaria.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

La administración repetida de vitamina B1 puede provocar la aparición de hipersensibilidad tardía con dermatitis de contacto por previa exposición ocupacional.

Trastornos endocrinos

Frecuencia no conocida: Efectos supresores de la lactación, dolor y aumento de las mamas.

Trastornos psiquiátricos

Frecuencia no conocida: Ansiedad o nerviosismo.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuentes: Astenia, mareo y dolor de cabeza.

Frecuentes: Incoordinación.

Trastornos oculares

Frecuencia no conocida: Edema, irritación, enrojecimiento en los ojos; en pacientes con enfermedad de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico) se ha informado de la aparición de una rápida progresión de la atrofia óptica durante la administración de cianocobalamina.

Trastornos cardiacos

Frecuencia no conocida: Insuficiencia cardiaca congestiva al inicio del tratamiento parenteral de cianocobalamina.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Frecuencia no conocida: Rinitis, resfriado común o dolor de garganta.

Trastornos gastrointestinales

Frecuencia no conocida: Molestias gastrointestinales como náuseas, vómitos y diarrea transitoria moderada, dolor abdominal, pérdida de apetito.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raras: Prurito, erupción cutánea, urticaria, piodermia facial (rosácea fulminans) caracterizado por nódulos confluentes, papulopústulas y seborrea en mejillas, mentón y cuello.

Frecuencia no conocida: Se ha informado de casos individuales de acné o eczema tras altas dosis de vitamina B12 por vía parenteral.

Trastornos renales y urinarios

Frecuencia no conocida: Cambios en el color de la orina.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuencia no conocida: Sensación de edema en todo el cuerpo. Dolor, prurito, quemazón y endurecimiento en el lugar de la inyección.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

"Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel", a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493".

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

Interacciones descritas para la tiamina (vitamina B1)

La tiamina podría aumentar el efecto de los medicamentos bloqueantes neuromusculares.

Con diuréticos del asa, como la furosemida en tratamientos a largo plazo puede acelerarse la eliminación de la tiamina, disminuyendo sus niveles plasmáticos.

Interacciones descritas para la piridoxina (vitamina B6)

La piridoxina acelera el metabolismo periférico de la levodopa, por lo que reduce su eficacia, a menos que la levodopa se asocie a un inhibidor de dopa-carboxilasa (ej.: carbidopa).

La piridoxina puede disminuir sus concentraciones plasmáticas de fenobarbital y Fenitoína.

La piridoxina puede producir posible aumento de fotosensibilidad inducida por la amiodarona.

Se debe evitar el uso simultáneo de altretamina con piridoxina por producirse una reducción de la altretamina.

Varios medicamentos interfieren con la piridoxina y pueden reducir los niveles de vitamina B6, entre ellos: penicilamina, antihipertensivos (hidralazina), antituberculosos (isoniazida, cicloserina, etionamida), anticonceptivos orales, inmunosupresores (como corticosteroides, ciclosporina, azatioprina, etc.), antineoplásicos (ciclofosfamida).

Interacciones descritas para la cianocobalamina (vitamina B12)

El uso de cloranfenicol en pacientes con deficiencia de vitamina B12 tratados con cianocobalamina puede hacer que la respuesta clínica disminuya.

El uso Anticonceptivos orales puede hacer que se reduzcan las concentraciones séricas de vitamina B12.

7.2. Interferencia con pruebas de laboratorio

Grandes dosis de tiamina puede interferir con los resultados en la determinación de concentración sérica de teofilina por el método espectrofotométrico de Schack y Waxler.

La tiamina puede producir resultados falsos positivos en la prueba de determinación de concentraciones de ácido úrico por el método de fototungstato. La tiamina y la piridoxina pueden producir resultados falsos positivos en la prueba de determinación de urobilinógeno en orina usando el reactivo de Ehrlich.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

La administración de Complejo B debe realizarse exclusivamente por vía intramuscular.

Antes de administrarse vitamina B12 en pacientes con sospecha de deficiencia de la misma debe confirmarse el diagnóstico, porque si una anemia megaloblástica es debida a déficit de folato podrían corregirse parcialmente las alteraciones hematológicas pero enmascarse el diagnóstico preciso. Al contrario, los folatos pueden enmascarar la deficiencia de vitamina B12.

Previamente al tratamiento con vitamina B12 y tras 5 - 7 días de tratamiento se deben monitorizar el recuento sanguíneo completo y las concentraciones séricas de vitamina B12, folato y reticulocitos.

En pacientes con anemia megaloblástica, los niveles séricos de potasio se deben monitorizar durante las primeras 48 horas de tratamiento con cianocobalamina.

Se requiere precaución en la administración de este medicamento, ya que se tiene conocimiento de la posibilidad de producirse shock anafiláctico y/o angioedema con la inyección de cianocobalamina.

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

Se conoce la existencia de sensibilidad cruzada entre cianocobalamina e hidroxocobalamina. En pacientes tratados con hidroxocobalamina se ha informado de la aparición de anticuerpos al complejo hidroxocobalamina-transcobalamina II.

En individuos susceptibles podría producirse gota, por el contenido de vitamina B12, debido al aumento de la degradación de ácidos nucleicos.

La administración continuada de elevadas dosis de piridoxina se ha asociado con efectos adversos de tipo neurológico, consistentes en neuropatía sensorial periférica o síndromes neuropáticos.

Se han producido en adultos casos de dependencia y abstinencia a la piridoxina con dosis de 200 mg al día durante 30 días aproximadamente.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Se debe advertir a los pacientes del posible riesgo de fotosensibilidad que puede causar la piridoxina, manifestándose con síntomas en la piel como erupción, ampollas y vesículas. Se requiere precaución o evitar la exposición a los rayos ultravioleta durante el uso de este medicamento.

8.2. Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de cianocobalamina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (efectos teratogénicos, embriocidas u otros).

La administración de dosis elevadas de piridoxina durante el embarazo (mayores de 100 a 200 mg al día) puede tener efectos adversos en la función neuronal propioceptiva en el desarrollo del feto. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche de su existencia a menos que a criterio médico el balance beneficio /riesgo sea favorable.

8.3. Lactancia

Tiamina, piridoxina y cianocobalamina se distribuyen en la leche materna.

La piridoxina administrada en madres lactantes puede producir efectos supresores de la lactancia, dolor y/o aumento de las mamas.

8.4. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Este medicamento puede producir mareo. Se debe advertir a los pacientes que no conduzcan ni utilicen máquinas si presentan este síntoma.

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos, a las cobalaminas (ej. hidroxocobalamina), al cobalto o a alguno de los excipientes.

Tratamientos con levodopa.

Pacientes con Enfermedad de Leber (atrofia hereditaria del nervio óptico) o ambliopía tabáquica.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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 hipopotasemia, 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Población pediátrica

La administración de piridoxina a algunos niños con convulsiones dependientes de piridoxina les ha producido sedación profunda, hipotonía y dificultad respiratoria, requiriendo a veces ventilación asistida.

10.2. Tratamiento

Si aparecieran efectos adversos, debe instaurarse tratamiento sintomático adecuado.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

VIA DE ADMINISTRACION: Intramuscular.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante el periodo de lactancia, a menos que el médico lo indique.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

No exceda la dosis prescrita.

Antes de administrar este producto, leer el prospecto interno.

CONTRAINDICACIONES:

Alergia al medicamento.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Abril de 2024