

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Benexol B1-B6-B12 comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene:

Tiamina hidrocloreto (vitamina B1).....	250 mg
Piridoxina hidrocloreto (vitamina B6).....	250 mg
Cianocobalamina (vitamina B12).....	1.000 microgramos

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película.

Comprimidos redondos de color rosa.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Prevención y tratamiento de estados carenciales de las vitaminas B1, B6 y B12 debido al incremento de las necesidades, reducción del consumo o reducción de la absorción, que podrían manifestarse como casos de dolores de espalda, en convalecencias o dietas insuficientes.

Benexol B1-B6-B12 está indicado en adultos y adolescentes mayores de 14 años.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Adultos y adolescentes mayores de 14 años:

La dosis recomendada es de un comprimido al día.

En general, el tratamiento no debe sobrepasar dos semanas aunque, según criterio médico, se podría prolongar más de 15 días.

No se deben sobrepasar 7 días de tratamiento sin consultar con el médico si los síntomas persistieran o no mejoraran.

Forma de administración

Vía oral.

Se recomienda ingerir Benexol B1-B6-B12 sin masticar los comprimidos y acompañándolos de un vaso de agua.

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática

Benexol B1-B6-B12 está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Benexol B1-B6-B12 está contraindicado en niños menores de 14 años (ver sección 4.3).

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a las cobalaminas (ej. hidroxocobalamina), al cobalto o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tratamientos con levodopa (ver sección 4.5).
- Pacientes con enfermedad de Leber (atrofia del nervio óptico hereditaria) o ambliopía tabáquica, que podrían degenerar más.
Debido a las dosis que contiene el medicamento, bastante por encima de las ingestas diarias recomendadas, Benexol está contraindicado en:
 - Insuficiencia renal o hepática.
 - Embarazo y lactancia.
 - Niños menores de 14 años.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

- La piridoxina hidrocloreto (vitamina B₆) no se debe tomar a dosis más altas o durante un periodo más largo que lo recomendado. La administración continuada de elevadas dosis de piridoxina (300 mg o más) se ha asociado con efectos adversos de tipo neurológico consistentes en neuropatía sensorial periférica o síndromes neuropáticos (ver secciones 4.8 y 4.9).
- Antes de administrarse vitamina B₁₂ indiscriminadamente 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.
- En individuos susceptibles podría producirse gota, por el contenido de vitamina B₁₂, debido al aumento de la degradación de ácidos nucleicos.
- La respuesta terapéutica a la vitamina B₁₂ disminuye en situaciones tales como uremia, infecciones, déficit de hierro o ácido fólico, o con la administración de medicamentos supresores de la médula ósea.
- Se han producido en adultos casos de dependencia y abstinencia a la piridoxina con dosis de 200 mg al día durante 30 días aproximadamente.
- 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.
- Los individuos sensibilizados por exposición profesional a tiamina que les produjo dermatitis de contacto, pueden experimentar una recaída tras la ingesta de tiamina (ver sección 4.8).

- Interferencias con pruebas analíticas

Este medicamento contiene piridoxina, tiamina y cianocobalamina, que pueden producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas:

- La tiamina y piridoxina pueden dar falsos positivos en la determinación de urobilinógeno usando el reactivo de Ehrlich.
- Altas dosis de tiamina puede interferir con las concentraciones plasmáticas de teofilina por el método espectrofotométrico de Schack y Waxler y concentraciones de ácido úrico por el método de fototungstato.
- Anticuerpos frente al factor intrínseco (FI): la administración previa de cianocobalamina puede producir resultados falsos positivos en la determinación de anticuerpos frente al FI que están presentes en la sangre de aproximadamente el 50% de los pacientes con anemia perniciosa.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacciones descritas para la tiamina (vitamina B₁):

- Medicamentos bloqueantes musculares: podría aumentar su efecto.
- 5-Fluorouracilo: inhibe el efecto de tiamina.

Interacciones descritas para la piridoxina (vitamina B₆):

- Levodopa: no se debe usar simultáneamente con piridoxina ya que ésta bloquea los efectos antiparkinsonianos de la levodopa acelerando su metabolismo, por lo que reduce su eficacia, a menos que la levodopa se asocie a un inhibidor de dopa-carboxilasa (ej.: carbidopa).
- Fenobarbital: la piridoxina puede disminuir sus concentraciones plasmáticas.
- Fenitoína: la piridoxina podría disminuir sus concentraciones plasmáticas.
- Amiodarona: posible aumento de fotosensibilidad inducida por la amiodarona.
- Altretamina: se debe evitar su uso simultáneo con piridoxina por producirse una reducción de la respuesta a este fármaco anticancerígeno.
- Varios medicamentos interfieren con la piridoxina y pueden reducir los niveles de vitamina B₆, entre ellos: penicilamina, hidralazina, antituberculosos (isoniazida, cicloserina, etionamida, pirazinamida), anticonceptivos orales, inmunosupresores (como corticosteroides) y alcohol.

Interacciones descritas para la cianocobalamina (vitamina B₁₂):

- Suplementos de ácido ascórbico: pueden disminuir la absorción de vitamina B₁₂; este hecho debe tenerse en cuenta cuando se administren grandes dosis de ácido ascórbico dentro de la hora siguiente a la administración de la cianocobalamina por vía oral.
- La absorción de vitamina B₁₂ a nivel del tracto gastrointestinal puede verse disminuida por antibióticos aminoglucósidos como neomicina, la colchicina, los antiulcerosos antihistamínicos H-2 (cimetidina, ranitidina, etc.), inhibidores de la bomba de protones como omeprazol, ácido aminosalicílico en tratamientos largos, anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, primidona, pirazinamida), metformina, preparaciones de potasio de liberación sostenida, radiaciones de cobalto y la ingesta excesiva de alcohol. Las necesidades de vitamina B₁₂ pueden verse incrementadas en pacientes que reciben estas medicaciones.
- Cloranfenicol: puede retrasar o interrumpir la respuesta reticulocitaria a la vitamina B₁₂. Se debe realizar una estrecha monitorización del recuento sanguíneo si esta combinación no puede evitarse.
- Contraconceptivos orales: su uso puede hacer que se reduzcan las concentraciones séricas de vitamina B₁₂.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Los estudios en animales con vitamina B₁₂ 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.

Benexol B1-B6-B12 comprimidos está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3.).

Lactancia

La tiamina, piridoxina y cianocobalamina se distribuyen en la leche materna.

Durante la lactancia no se puede descartar un riesgo para el lactante.

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

Benexol B1-B6-B12 comprimidos está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3.).

Fertilidad

Hasta la fecha, no hay evidencias que sugieran que Benexol B1-B6-B12 comprimidos cause efectos adversos en la capacidad reproductiva en humanos.

Mujeres en edad fértil

La mujeres en edad fértil tienen que usar un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de Benexol B1-B6-B12 comprimidos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

No obstante, este medicamento puede producir somnolencia en una pequeña proporción de pacientes, los cuales no deberían conducir y/o utilizar máquinas durante el tratamiento.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas que podrían producirse se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencia, de acuerdo con la convención MedDRA sobre frecuencias. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$) o muy raras ($< 1/10.000$).

Reacciones poco frecuentes:

- Trastornos del sistema nervioso: dolor de cabeza, parestesias y/o alteraciones sensitivas, somnolencia.
- Trastornos gastrointestinales: náuseas y vómitos.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: erupción cutánea.
- Trastornos del sistema inmunológico: reacciones de hipersensibilidad

Otras reacciones adversas que se han notificado con la utilización de los principios activos del medicamento, cuya frecuencia no se ha podido establecer con exactitud al ser notificadas estas reacciones voluntariamente son:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: se ha informado de la aparición de algún caso de trombocitopenia púrpura.
- Trastornos del sistema nervioso: mareo, agitación, neuropatía sensorial periférica o síndromes neuropáticos en tratamiento prolongado con vitamina B₆ y más frecuentemente con dosis elevadas; la neuropatía sensorial puede incluir parestesias y reducción de la propiocepción; los síntomas neuropáticos generalmente disminuyen tras la interrupción del tratamiento (ver sección 4.9); con frecuencia desconocida se podría producir un síndrome de dependencia y abstinencia de piridoxina, que es más probable cuanto mayores son las dosis y en períodos de tiempo superiores a 1 mes; ocasionalmente la piridoxina podría producir insomnio y con altas dosis afectación de la memoria.
- Trastornos renales y urinarios: cambios en el color y olor de la orina.
- Trastornos oculares: hinchazón, irritación, enrojecimiento en los ojos.
- Trastornos gastrointestinales: molestias abdominales, ocasionalmente diarrea moderada, pérdida de apetito.
- Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: grandes dosis de piridoxina pueden producir fotosensibilidad, con cambios en la piel como lesiones vesiculares y ampollares (dermatitis bullosa), rash, eritema, erupción o prurito, porque podrían inducir un defecto metabólico que afecta a la integridad de la estructura de la piel.

Se ha descrito un caso de aparición de rosácea fulminans tras la ingestión diaria durante unas 2 semanas de suplementos de vitaminas B (piodermia facial, con nódulos confluentes, papulopústulas y seborrea en cara y cuello).

- Trastornos del sistema inmunológico: raramente pueden aparecer reacciones anafilácticas a alguno de los principios activos, con edema, urticaria, disnea, etc. La administración repetida de vitamina B₁ puede

provocar en raras ocasiones la aparición de hipersensibilidad tardía (ver sección 4.4). Si se produce una reacción alérgica debe interrumpirse el tratamiento y consultar un profesional sanitario.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es

4.9 Sobredosis

No se han notificado casos de sobredosis.

La ingestión accidental de grandes dosis de este medicamento puede ocasionar molestias gastrointestinales (diarreas, náuseas, vómitos) y cefaleas. En raras ocasiones puede aparecer shock anafiláctico.

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, náuseas, somnolencia, letargo, trastornos respiratorios, incremento de las concentraciones séricas de AST (SGOT) y descenso de las concentraciones séricas de ácido fólico.

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.

Si aparecieran efectos adversos, debe instaurarse tratamiento sintomático adecuado.

Los efectos en general son reversibles cuando el tratamiento se interrumpe.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vitamina B1 en combinación con vitamina B6 y vitamina B12, código ATC: A11DB.

Benexol B1-B6-B12 comprimidos recubiertos con película es una asociación de 3 vitaminas hidrosolubles del complejo B.

Las vitaminas son nutrientes esenciales, indispensables para el metabolismo de carbohidratos, grasas, ácidos nucleicos y proteínas, así como para la síntesis de aminoácidos, colágeno, neurotransmisores, etc.

Las vitaminas son esenciales para el crecimiento óseo, la cicatrización, la integridad vascular, la biotransformación microsomal de los fármacos, las funciones inmunitarias, el desarrollo, la diferenciación celular, etc.

La deficiencia de vitaminas puede ser resultado de dieta inadecuada, quizás debida a aumento de los requerimientos o puede ser consecuencia de enfermedades, ingesta excesiva de alcohol o medicamentos.

Los componentes de Benexol B1-B6-B12 actúan como coenzimas en más de 100 enzimas distintas.

La tiamina se combina con adenosíntrifosfato (ATP) para formar tiamina pirofosfato (TPP), forma activa, coenzima necesaria para el metabolismo de los hidratos de carbono, especialmente en células nerviosas. La tiamina juega un papel importante en la descarboxilación de los ácidos alfa-ceto. La deficiencia grave de

tiamina produce el beriberi. La deficiencia de tiamina puede afectar, entre otros, al sistema nervioso periférico, tracto gastrointestinal y sistema cardiovascular y causar polineuritis con defectos motores y sensitivos. Las formas más severas de deficiencia de vitamina B1, encefalopatía de Wernicke, psicosis de Korsakoff y Beri-beri, principalmente afectan a estos sistemas.

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 activa, y en menor proporción se produce conversión a 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; piridoxal fosfato interviene en el metabolismo de triptófano a niacina y en la conversión de metionina a cisteína; el número de reacciones en que interviene es amplísimo, piridoxal fosfato también tiene un papel como cofactor para la glucógeno fosforilasa; también está implicado en el metabolismo de aminas cerebrales, (serotonina, norepinefrina, dopamina), ácidos grasos poliinsaturados y fosfolípidos; en la síntesis del grupo heme y ácidos nucleicos.

Los síntomas clásicos de la deficiencia de vitamina B₆ son lesiones en piel y mucosas (por ejemplo, estomatitis angular o glositis)

La cianocobalamina es una forma de vitamina B₁₂, término genérico de varios compuestos llamados cobalaminas. Contienen cobalto como átomo central en un grupo tetrapirrol macrocíclico (anillo corrina) unido a dimetilbencimidazolil nucleotido. El cobalto puede estar unido a varios grupos, como ciano, desoxiadenosil, metilo o hidroxilo, formando cianocobalamina, desoxiadenosilcobalamina, metilcobalamina o hidroxocobalamina, respectivamente. En el organismo la vitamina B₁₂ se encuentra principalmente también como metilcobalamina (mecobalamina) y como adenosilcobalamina (cobamamida) que actúan como coenzimas.

La vitamina B₁₂ es necesaria para el crecimiento y la replicación celular, el metabolismo de algunos aminoácidos, para que la hematopoyesis se lleve a cabo normalmente, la síntesis de mielina y la integridad del sistema nervioso.

Las causas de deficiencia de vitamina B₁₂ son variadas e incluyen, entre otras, inadecuada ingesta y secreción inadecuada del factor intrínseco, y da lugar al desarrollo de anemia megaloblástica y lesiones neurológicas.

La principal causa de deficiencia clínicamente observable de vitamina B₁₂ es la anemia perniciosa. Los efectos hematológicos de la deficiencia de vitamina B₁₂ incluyen palidez cutánea asociada con el inicio gradual de los síntomas comunes de anemia. Las complicaciones neurológicas son comunes en individuos con deficiencia clínicamente observable de vitamina B₁₂ e incluyen molestias sensoriales en las extremidades.

La vitamina B₁₂ actúa como coenzima para una reacción crítica de transferencia de metil que convierte la homocisteína en metionina y para una reacción separada que convierte la L-metilmalonil-CoA en succinil-CoA. Un suplemento adecuado de vitamina B₁₂ es esencial para la formación sanguínea y función neurológica normal.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Vitamina B1

Absorción

La absorción gastrointestinal de la vitamina B1 (tiamina) que se ingiere con los alimentos tiene lugar mediante un mecanismo de transporte activo, mientras que cuando se administra en grandes dosis se absorbe por difusión pasiva.

Distribución

Se distribuye ampliamente en la mayoría de los tejidos corporales alcanzándose las mayores concentraciones en el hígado, corazón y riñón, donde se convierte en ésteres difosfato y trifosfato y se

excreta por la leche materna. Dentro de las células, la tiamina está presente principalmente como difosfato. La tiamina no se almacena en el organismo en un grado apreciable

Eliminación

Las cantidades que exceden las necesidades corporales se excretan por la orina en forma de tiamina sin modificar o de sus metabolitos.

Vitamina B₆

Absorción

Las tres formas de vitamina B₆ (piridoxina, piridoxal y piridoxamina) se absorben rápidamente en el intestino delgado y posteriormente, las tres formas de la vitamina se convierten en piridoxal fosfato.

Distribución

Se almacenan principalmente en el hígado en el que se produce una oxidación a ácido 4- piridóxico y otros metabolitos inactivos.

Eliminación

Los metabolitos inactivos se excretan por la orina. En pacientes con cirrosis, la velocidad de degradación puede aumentar. El piridoxal se elimina por hemodiálisis.

A dosis muy altas de piridoxina, gran parte de la dosis se excreta en la orina sin ningún tipo de transformación; probablemente también se excreta en cierta medida en las heces.

Vitamina B₁₂

Absorción

La vitamina B₁₂, cianocobalamina, administrada vía oral, se une al factor intrínseco, una glicoproteína segregada por las células parietales. El complejo vitamina B₁₂-FI pasa al intestino, donde la mayor parte del mismo es retenido en receptores específicos de la pared del íleon antes que se absorban fracciones de vitamina; para esta unión a los receptores es necesaria la presencia de calcio y un pH superior a 5,4; la absorción está afectada en pacientes con ausencia de factor intrínseco, síndrome de malabsorción o alteración intestinal; también se absorbe la vitamina B₁₂ independientemente del FI por difusión pasiva en la pared intestinal, en presencia de cantidades mucho mayores que el consumo dietético normal (5 - 15 microgramos).

Distribución

En el plasma se une extensamente a unas proteínas específicas denominadas transcobalaminas. El hígado es el mayor órgano de almacenamiento de la vitamina B₁₂. Se distribuye en la placenta y en la leche materna.

Eliminación

Se eliminan por la bilis y sufre una extensa reutilización enterohepática. Parte de la dosis se excreta en la orina en las primeras 8 horas, pero se considera que es solo una pequeña fracción de la reducción de las reservas del organismo procedentes de la dieta. Los excesos sobre las cantidades diarias se excretan ampliamente inalteradas en orina. Dosis mayores de 100 microgramos de vitamina B₁₂ no producirán mayor retención de la vitamina, aunque las reservas se pueden reponer rápidamente.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

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

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

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.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Manitol (E-421), sílice coloidal anhidra, povidona K 90, estearato de magnesio, almidón de patata pregelatinizado, copolímero ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1), carboximetilcelulosa, Macroglol 6000, talco y triacetato de glicerol.

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

18 meses.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar por debajo de 25°C.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos con película en blisters de aluminio.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Bayer Hispania, S.L.
Av. Baix Llobregat, 3-5
08970 Sant Joan Despí (Barcelona)
España

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

39.694

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 10/05/1964.

Fecha de la última renovación: 1/05/2009.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2015.