

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Bester Complex cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Tiamina hidrocloreuro (vitamina B ₁).....	100 mg
Piridoxina hidrocloreuro (vitamina B ₆).....	150 mg
Hidroxocobalamina acetato (vitamina B ₁₂).....	1.500 microgramos

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula dura.

Las cápsulas son de gelatina dura de color naranja y marrón.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1. Indicaciones terapéuticas

Prevención y tratamiento de estados de deficiencia de vitaminas B₁, B₆ y B₁₂, debidos al incremento de las necesidades, reducción del consumo o de la absorción, que podrían manifestarse como síntomas de dolor de espalda, entre otros; convalecencias; dietas insuficientes.

Bester Complex 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 una cápsula al día.

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

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática

Bester Complex está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.3).

Población pediátrica

Bester Complex está contraindicado en niños menores de 14 años (ver sección 4.3).

Forma de administración

Vía oral.

Ingerir las cápsulas con la ayuda de agua.

4.3. Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a los principios activos, a las cobalaminas (ej. cianocobalamina), al cobalto o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Tratamientos con levodopa (ver sección 4.5).

Debido a las altas dosis de vitaminas, Bester Complex está contraindicado en:

- Pacientes con 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 grandes dosis de piridoxina (300 mg o más) se ha asociado con efectos adversos de tipo neurológico, consistentes en neuropatía sensorial periférica o síndromes neuropáticos.
- 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.
- 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.
- 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 e hidroxocobalamina, que pueden producir alteraciones en los resultados de pruebas analíticas:

- La tiamina puede alterar los valores en la determinación de urobilinógeno usando el reactivo de Ehrlich, en las concentraciones plasmáticas de teofilina por el método espectrofotométrico de Schack y Waxler y en las concentraciones de ácido úrico por el método de fototungstato.
- La piridoxina puede producir resultados falsamente positivos en las determinaciones de urobilinógeno que utilizan el reactivo de Ehrlich.

La hidroxocobalamina, por su color rojo intenso puede interferir con las determinaciones colorimétricas de parámetros de laboratorio, de química clínica, hematología, coagulación o parámetros urinarios.

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: en pacientes en tratamiento con 5-fluorouracilo se podría producir deficiencia de tiamina.

Interacciones descritas para la piridoxina (vitamina B₆):

- Levodopa: no se debe usar simultáneamente con piridoxina, ya que ésta acelera el metabolismo periférico de la levodopa, bloqueando sus efectos antiparkinsonianos, 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, antihipertensivos (hidralazina), antituberculosos (isoniazida, cicloserina, etionamida), anticonceptivos orales, teofilina, inmunosupresores (como corticosteroides, ciclosporina, etc.), y alcohol.

Interacciones descritas para la hidroxocobalamina (vitamina B₁₂):

- Suplementos de ácido ascórbico: pueden disminuir la absorción de vitamina B₁₂; este hecho debe tenerse en cuenta si se administran grandes dosis de ácido ascórbico dentro de la hora siguiente a la administración de vitamina B₁₂ 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.), omeprazol, ácido aminosalicílico, anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, primidona), metformina, radiaciones de cobalto y la ingesta excesiva de alcohol.
- Cloranfenicol: puede atenuar el efecto de la vitamina B₁₂.
- Contraceptivos orales: su uso puede hacer que se reduzcan las concentraciones séricas de vitamina B₁₂.

4.6. Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de hidroxocobalamina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales con hidroxocobalamina 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) podría tener efectos adversos en la función neuronal propioceptiva en el desarrollo del feto.

Bester Complex está contraindicado durante el embarazo debido a las altas dosis de vitaminas que contiene.

Lactancia

Tiamina, piridoxina e hidroxocobalamina se distribuyen en la leche materna.

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

Bester Complex está contraindicado durante la lactancia debido a las altas dosis de vitaminas que contiene.

Fertilidad

Hasta la fecha, no hay evidencias que sugieran que Bester Complex cause efectos adversos en la capacidad reproductiva en humanos.

4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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 ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

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 son:

- 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.
 - Trastornos renales y urinarios: cambios en el color de la orina.
 - 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, eritema, erupción o prurito, porque podrían inducir un defecto metabólico que afecta a la integridad de la estructura de la piel.
 - 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 e instaurarse tratamiento sintomático adecuado.

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: <https://www.notificaram.es>.

4.9. 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, 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 adversos 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/o vitamina B₁₂. Código ATC: A11DB.

Bester Complex es una asociación de tres vitaminas hidrosolubles del complejo B; estas vitaminas actúan como cofactores de enzimas específicos y a dosis farmacológicas se utilizan para el tratamiento de estados carenciales y de los síntomas que se manifiestan.

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.

Tiamina o vitamina B₁ como tiamina hidrocloreto está disponible como parte de preparados de combinaciones de productos preparados sintéticamente.

La tiamina se combina con el trifosfato de adenosina (ATP) para formar el pirofosfato de tiamina (TPP), forma activa, necesaria para el metabolismo de los hidratos de carbono (en la descarboxilación del ácido pirúvico y ácido alfa-cetoglutarico), especialmente en células nerviosas; aunque también interviene en la síntesis de lípidos y aminoácidos. La deficiencia grave de tiamina produce el beriberi. La deficiencia de tiamina puede afectar al sistema nervioso periférico, tracto gastrointestinal y sistema cardiovascular.

Piridoxina es uno de los tres compuestos relacionados que pueden ser considerados como vitamina B₆; los otros dos son piridoxal y piridoxamina. Estos compuestos en el hígado se transforman principalmente en piridoxal fosfato, forma activa, y en menor proporción en piridoxamina fosfato, también activa.

El piridoxal fosfato actúa como coenzima en el metabolismo de las proteínas, lípidos y carbohidratos.

Entre las transformaciones metabólicas de proteínas y aminoácidos se incluyen la transaminación, descarboxilación, desulfurización, síntesis y racemización; piridoxal fosfato también está implicado en el metabolismo de aminas cerebrales, ácidos grasos poliinsaturados y fosfolípidos; también parece ser un modulador de las acciones de las hormonas esteroideas.

Hidroxocobalamina es una forma activa hidroxilada de la vitamina B₁₂, término genérico de varios compuestos llamados cobalaminas, que contienen cobalto como átomo central en un grupo tetrapirrol macrocíclico (núcleo corrina) unido a dimetilbencilimidazolil nucleótido. Al átomo central de cobalto se une un radical variable que determina el tipo de vitamina B₁₂ (grupo ciano en cianocobalamina, grupo hidroxilo en hidroxocobalamina, etc.). En el organismo la vitamina B₁₂ se encuentra principalmente también como metilcobalamina (mecobalamina), la principal cobalamina presente en el plasma y como adenosilcobalamina (cobamamida) que actúan como coenzimas.

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 la replicación celular y el crecimiento normal; 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).

Por tanto, la vitamina B₁₂ es necesaria para que la hematopoyesis se lleve a cabo normalmente, la síntesis de mielina y la integridad del sistema nervioso y su deficiencia puede producir daños neurológicos

5.2. Propiedades farmacocinéticas

Tiamina

Tiamina

Absorción

Después de la administración oral de pequeñas dosis, tiamina hidrocloreto es absorbida completamente; sin embargo, la absorción es un proceso activo en el intestino delgado y la cantidad total absorbida después de la administración de altas dosis se limita a aproximadamente 4 - 8 mg. En altas dosis la tiamina se absorbe por difusión pasiva. El alcohol inhibe la absorción de tiamina que también disminuye en pacientes con cirrosis o malabsorción.

Distribución

La tiamina se distribuye ampliamente en todos los tejidos y se almacena principalmente en el hígado, cerebro, riñón y corazón. Una vez cubierta la demanda metabólica y completados los depósitos de los tejidos, la vitamina B₁ se elimina.

Eliminación

Se elimina inmediatamente por la orina, en forma inalterada o metabolizada.

Piridoxina

Absorción

Se absorbe completamente por el tracto gastrointestinal después de administración oral.

Distribución

Se almacena preferentemente en el hígado y, en menor cantidad en el músculo y cerebro. La cantidad total almacenada en el cuerpo se estima en 16 - 27 mg. El piridoxal y piridoxal fosfato, principales formas de la vitamina en sangre, se unen ampliamente a proteínas plasmáticas. El piridoxal atraviesa la placenta.

Biotransformación

En el hígado el piridoxal se oxida a ácido 4-piridóxico.

Eliminación

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

Hidroxocobalamina

Absorción

La vitamina B₁₂ se absorbe de manera irregular en el intestino delgado distal después de administración oral. En el estómago la vitamina libre se une al factor intrínseco (FI), glicoproteína secretada por la mucosa gástrica necesaria para la absorción activa en el tracto gastrointestinal. 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 alto de aproximadamente 6; 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

La vitamina B₁₂ se une extensamente a unas proteínas plasmáticas específicas denominadas transcobalaminas; se almacena en el hígado. Su vida media es de aproximadamente 6 días.

Eliminación

Con una dosis intravenosa la excreción es urinaria por lo menos entre un 60% a 70%.

Durante un período de 72 horas, la cantidad media total de cobalaminas-(III) excretada en orina fue aproximadamente de 60% de una dosis de 5 g y alrededor de 50% de una dosis de 10 g. La mayor parte de la excreción urinaria ocurrió en las primeras 24 horas; sin embargo, orina coloreada de rojo apareció hasta 35 días tras la infusión intravenosa.

Tras la administración de 100 microgramos y 1000 microgramos de hidroxocobalamina parenteral, la retención total en el cuerpo es según se informó 90% y 30%, respectivamente. El resto de estas dosis es excretada inalterada en la orina. En una persona normal, solo pequeñas cantidades de vitamina B₁₂ (ej, 1 microgramo) son excretadas diariamente en la orina.

Bilis: de 1 a 3 microgramos de vitamina B₁₂ es excretada diariamente en la bilis; hasta un 50% de esta cantidad es reabsorbida, estableciendo una recirculación enterohepática de la vitamina. En pacientes con anemia perniciosa (o tras total gastrectomía), la recirculación enterohepática es afectada debido a pérdida de factor intrínseco, con resultados en continua depleción de reservas hepáticas de vitamina B₁₂.

Se distribuye en la placenta y en la leche materna.

5.3. Datos preclínicos sobre seguridad

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

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 vitamina B₁₂ han revelado efectos adversos en el feto (efectos teratogénicos, embriocidas u otros).

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1. Lista de excipientes

Fosfato de calcio dibásico dihidratado

Carboximetilalmidón sódico
Celulosa microcristalina
Estearato de magnesio
Sílice coloidal
Almidón de maíz.
Colorantes de las cápsulas:
Eritrosina (E-127)
Indigotina (E-132)
Quinoleína (E-104)
Dióxido de titanio (E-171).

6.2. Incompatibilidades

No procede.

6.3. Periodo de validez

5 años.

6.4. Precauciones especiales de conservación

No requiere condiciones especiales de conservación.

6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blister PVC/Aluminio.
30 cápsulas duras.

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

LABORATORIOS SALVAT, S.A.
Gall, 30-36
08950 Esplugues de Llobregat (Barcelona)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de Registro en la AEMPS: 49.131

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

Fecha de la primera autorización: 1/11/1970.
Fecha de la última revalidación: 1/12/2010.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

10/2017