

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Multithon cápsulas duras

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula contiene:

Tiamina hidrocloreuro (vitamina B₁) 250 mg
Piridoxina hidrocloreuro (vitamina B₆) 250 mg
Hidroxocobalamina acetato (vitamina B₁₂) 2.500 microgramos

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsulas duras.

Las cápsulas son de color azul conteniendo un granulado de color rosa violeta.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

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

Multithon cápsulas duras está indicado en adultos y adolescentes mayores de 14 años.

4.2 Posología y forma de administración

No se debe exceder la dosis diaria recomendada.

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.

Si los síntomas persisten o no mejoran después de 7 días de tratamiento, se debe evaluar la situación clínica.

Población pediátrica

Multithon cápsulas duras está contraindicado en niños menores de 14 años (ver sección 4.3).

Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática

Multithon cápsulas duras está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal o hepática (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 diversas formas de vitamina B₁₂, 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 que contiene, Multithon cápsulas duras 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 (ver secciones 4.8 y 4.9).
- La vitamina B₁₂ no debe administrarse a pacientes sin previa confirmación de su deficiencia, porque si una anemia megaloblástica es debida a déficit de folato, podrían corregirse parcialmente las alteraciones hematológicas pero enmascarse el déficit de folato. Al contrario, los folatos pueden enmascarar la deficiencia de vitamina B₁₂.
- 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 interfiere con ciertos parámetros de laboratorio que se determinan usando métodos colorimétricos (ej.: química clínica, hematología, coagulación, parámetros urinarios).² Esta interferencia es debida al color rojo intenso de la hidroxocobalamina. La extensión y duración de la interferencia depende de varios factores.

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 la tiamina.

Interacciones descritas para la piridoxina (vitamina B₆):

- Levodopa: no se debe usar simultáneamente con piridoxina, ya que ésta puede acelerar el metabolismo periférico de levodopa bloqueando los efectos antiparkinsonianos, 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.
- 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, pirazinamida), anticonceptivos orales, 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 en tratamientos largos, anticonvulsivantes, metformina, preparaciones de potasio de liberación sostenida, radiaciones de cobalto y la ingesta excesiva de alcohol.
- Cloranfenicol parenteral: puede atenuar el efecto de la vitamina B₁₂.
- Contraceptivos orales: su uso puede hacer que se reduzcan las concentraciones séricas de vitamina B₁₂.
- Ácido fólico: elevadas dosis de ácido fólico pueden reducir las concentraciones de vitamina B₁₂ en sangre y si se administran en caso de deficiencia de vitamina B₁₂, pueden enmascarar los efectos hematológicos provocados por esta deficiencia, pero exacerban sus consecuencias neurológicas.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay suficiente experiencia clínica para establecer la seguridad de hidroxocobalamina durante el embarazo. La exposición a hidroxocobalamina durante el embarazo ha producido muerte intrauterina aunque se desconoce la dosis utilizada.

Los estudios en animales con hidroxocobalamina han mostrado toxicidad reproductiva (efectos teratogénicos).

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 y puede producir un síndrome de dependencia de piridoxina en el neonato.

Multithon cápsulas duras está contraindicado durante el embarazo (ver sección 4.3).

Lactancia

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

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

Multithon cápsulas duras está contraindicado durante la lactancia (ver sección 4.3).

Fertilidad

Hasta la fecha, no hay evidencias que sugieran que Multithon cápsulas duras cause efectos adversos en la capacidad reproductiva en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han descrito efectos que puedan afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria.

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 categorías de frecuencia de las reacciones adversas se clasifican por órganos y sistemas y por frecuencias de acuerdo con la convención MedDRA. 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 $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia desconocida (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 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 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, 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 de suplementos en dosis elevadas de vitaminas B (piodermia facial, con nódulos confluentes, papulopústulas y seborrea en cara y cuello).

- Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad. 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.

No se han notificado casos de intoxicación con otras vitaminas del complejo B.

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

Multithon cápsulas duras 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.

Mecanismo de acción

La Tiamina se combina con adenosín trifosfato (ATP) y se transforma en su coenzima, tiamina pirofosfato (TPP), forma activa, necesaria para el metabolismo de los hidratos de carbono, especialmente en células nerviosas. La deficiencia grave de tiamina produce el beriberi. La deficiencia de tiamina puede afectar, entre otros, al sistema nervioso periférico, tracto gastrointestinal. Los requerimientos de tiamina pueden estar incrementados en las siguientes situaciones: alcoholismo, fiebre crónica, infecciones prolongadas, hipertiroidismo, enfermedades del tracto hepático-biliar, diarrea persistente, etc.

Piridoxina es uno de los tres compuestos similares 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 se produce conversión a 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; interviene en la conversión de triptófano a niacina y de metionina a cisteína; piridoxal fosfato también está implicado en el metabolismo de aminas cerebrales, (serotonina, norepinefrina, dopamina), ácidos grasos poliinsaturados y fosfolípidos.

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 (anillo corrina) unido a dimetil bencidimidazolil 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, se requiere para la reproducción celular y el crecimiento normal, el metabolismo de algunos aminoácidos, la síntesis de mielina y la integridad del sistema nervioso y mantenimiento de la eritropoyesis normal. 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 anemias megaloblásticas, desmielinización y otros daños neurológicos.

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-metil malonil-CoA en succinil CoA. Un suplemento adecuado de vitamina B₁₂ es esencial para la formación sanguínea y función neurológica normal.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tiamina

Después de administración oral de pequeñas dosis, la tiamina se absorbe bien; sin embargo, la absorción es un proceso activo y la cantidad total absorbida tras la administración de altas dosis se limita a 4 - 8 mg; el alcohol inhibe la absorción de tiamina. La tiamina se distribuye ampliamente en todos los tejidos y se almacena principalmente en el hígado, cerebro, riñón y corazón. Se elimina por vía renal. Las cantidades que exceden las necesidades diarias se excretan en la orina como producto inalterado y como metabolitos.

Piridoxina

Se absorbe completamente en el tracto gastrointestinal después de administración oral. Se almacena preferentemente en el hígado y, en menor cantidad en el músculo y cerebro; el piridoxal y piridoxal fosfato, principales formas de la vitamina en sangre, se unen ampliamente a proteínas plasmáticas. El piridoxal atraviesa la placenta. En el hígado el piridoxal se oxida a ácido 4-piridóxico y 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

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). El complejo vitamina B₁₂-FI pasa al intestino, donde la mayor parte del complejo es retenido en receptores específicos de la pared del ileon

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).

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. Se excreta en 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.

Se distribuye en la placenta y en la leche materna.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

No se encuentran descritos en la literatura casos de toxicidad, teratogenia, mutagénesis o carcinogénesis asociados a la utilización de tiamina.

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

En estudios en animales fueron observados toxicidad maternal y efectos teratogénicos en ratas y conejos con exposición a hidroxocobalamina equivalente a 0,5, 1 o 2 veces la dosis recomendada en humanos basada en AUC.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Estearato magnésico.

La cápsula de gelatina esta compuesta de: gelatina, índigo carmín (E-132) y 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.

Conservar en el embalaje original.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blister de PVC-Aluminio.

Envases conteniendo 28 cápsulas.

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

Teva Pharma S.L.U.
C/Anabel Segura 11,
Edificio Albatros B 1ª planta
28108 Alcobendas. Madrid (España)

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Nº de Registro: 48.980

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

Fecha de la primera autorización: 14/04/1970
Fecha de la última renovación: 1/04/2010.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

05/2016.