



**REF: RF1810842/22**                                  **REG. ISP F-26984/22**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**NEUROBIONTA ADVANCE 100/50/1 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

*Adultos:*

1 comprimido una vez al día.

Se debe aconsejar a los pacientes que consulten a su médico si los síntomas persisten después de 30 días de tratamiento o si empeoran.

*Población pediátrica:*

Neurobionta Advance está contraindicado en niños menores de 18 años (ver sección 4.3).

#### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Hipersensibilidad a la tiamina y/o cianocobalamina, o a alguno de los excipientes de su formulación. Se han producido casos raros de anafilaxia en pacientes que reciben terapia con tiamina y/o cianocobalamina. Niños y adolescentes menores de 18 años debido a dosis altas de los principios activos.

#### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

Se debe aconsejar a los pacientes que interrompan el tratamiento y que consulten a un médico si presentan cualquier síntoma nuevo.

La vitamina B12 (cianocobalamina) puede mejorar la anemia megaloblástica con deficiencia de folato. El uso de este medicamento puede mejorar este padecimiento causado por la presencia de vitamina B12 (cianocobalamina), y se debe tener cuidado de no encubrir un diagnóstico correcto.

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido recubierto; esto es, esencialmente “sin sodio”.

#### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

- La vitamina B6 (piridoxina) puede disminuir el efecto terapéutico de la L-DOPA.
- Los inhibidores de la DOPA-descarboxilasa, como la carbidopa o la benserazida, se unen al piridoxal fosfato y pueden provocar la disminución de la vitamina B6.
- Los antagonistas de la piridoxina como la isoniazida, la cicloserina, la penicilamina o la hidralazina pueden disminuir la eficacia de la vitamina B6 (piridoxina).
- El uso a largo plazo de diuréticos del asa como furosemina puede acelerar la eliminación y, por lo tanto, disminuir los niveles séricos de vitamina B1 (tiamina) y también disminuir los niveles séricos de vitamina B6 (piridoxina).
- El alcohol reduce la absorción y la reabsorción de la vitamina B1 (tiamina).

#### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

Fertilidad

No hay ensayos clínicos que demuestren el efecto de la combinación de las vitaminas B1, B6 y B12 en la fertilidad humana.

**REF: RF1810842/22** **REG. ISP F-26984/22**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**NEUROBIONTA ADVANCE 100/50/1 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Embarazo

Se desconoce el posible riesgo para los seres humanos. El uso durante el embarazo solo debe considerarse tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos por parte de un médico.

Lactancia

La tiamina, la piridoxina y la cianocobalamina se segregan en la leche materna humana, pero se desconocen los riesgos de sobredosis para el lactante.

El uso durante la lactancia solo debe considerarse tras una cuidadosa evaluación de los beneficios y riesgos por parte de un médico.

**4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de Neurobionta Advance sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula.

**4.8 Reacciones adversas**

Los eventos adversos se enumeran a continuación por clase de órgano, aparato o sistema y frecuencia. Las frecuencias se definen como:

Muy frecuentes	( $\geq 1/10$ ),
Frecuentes	( $\geq 1/100$ y $< 1/10$ ),
Poco frecuentes	( $\geq 1/1000$ y $< 1/100$ ),
Infrecuentes	( $\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$ ) y
Muy infrecuentes	( $< 1/10,000$ ),

Incluidas las notificaciones aisladas. Frecuencia desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Puesto que la mayoría de las reacciones adversas se basan en las notificaciones espontáneas posteriores a la autorización de comercialización, no es posible una estimación precisa de la frecuencia.

Trastornos del sistema inmunológico:

Se han notificado, en casos individuales, reacciones alérgicas y anafilácticas, reacciones de hipersensibilidad con sus respectivas manifestaciones clínicas y de laboratorio, que incluyen síndrome asmático, reacciones leves a moderadas en la piel y/o tracto respiratorio, tracto gastrointestinal y/o sistema cardiovascular. Los síntomas pueden incluir rash, prurito, urticaria, angioedema y dificultad cardio-respiratoria. Estas reacciones ocurren normalmente en administración por vía parenteral, pero también pueden provocarse con formulaciones orales.

Frecuencia desconocida: Reacciones de hipersensibilidad, como sudoración, taquicardia y reacciones cutáneas con comezón y urticaria.

Si ocurre una reacción alérgica, el tratamiento debe ser interrumpido y entregar atención médica de manera inmediata.

Trastornos gastrointestinales:



**REF: RF1810842/22** **REG. ISP F-26984/22**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**NEUROBIONTA ADVANCE 100/50/1 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Tiamina (vitamina B1)

El pirofosfato de tiamina (TPP) es la forma eficaz de la vitamina B1 y actúa como coenzima para una serie de enzimas (p. ej., piruvato deshidrogenasa y transcetolasa). En consecuencia, la vitamina B1 participa principalmente en el metabolismo de los carbohidratos; sin embargo, también interviene en la síntesis de los lípidos y aminoácidos. Las células nerviosas cubren sus necesidades energéticas exclusivamente a través de la oxidación enzimática y la descarboxilación de la glucosa, de modo que un suministro adecuado de vitamina B1 es de vital importancia. La tiamina también participa en la conducción de los impulsos nerviosos. Además, los resultados obtenidos en los experimentos indican un efecto antinociceptivo.

La deficiencia de vitamina B1 puede producirse, p. ej., en pacientes diabéticos, ancianos, pacientes con enfermedades gastrointestinales, pacientes de hemodiálisis, malabsorción, alcoholismo crónico o aumento de las necesidades de vitamina B1. Las principales manifestaciones y trastornos clínicos de la deficiencia de vitamina B1 en los seres humanos afectan el sistema nervioso y el aparato cardiovascular. En un plazo de días a semanas de deficiencia nutricional, pueden presentarse, como síntomas iniciales, fatiga, irritabilidad, debilidad, dolor, sensación de ardor en manos y pies, alteraciones de la sensación, ataxia de la marcha, indigestión, irritabilidad y depresión.

Piridoxina (vitamina B6)

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

El piridoxal fosfato desempeña un papel esencial en el sistema nervioso, especialmente en el metabolismo de los neurotransmisores controlados a nivel enzimático. Como catalizador de los primeros pasos de la biosíntesis de la esfingosina, el piridoxal fosfato también desempeña un papel clave en el metabolismo de los esfingolípidos. Los esfingolípidos son elementos constitutivos esenciales de las vainas de mielina de las células nerviosas.

La deficiencia de vitamina B6 en adultos puede afectar los nervios, lo que provoca polineuropatía y convulsiones, así como posiblemente deterioro de las funciones cognitivas. Otras partes del cuerpo afectadas son la piel (dermatitis seborreica), las membranas mucosas, el aparato circulatorio y el sistema inmunitario. La falta de B6 también puede causar náuseas, vómitos, depresión, trastornos del metabolismo de los oxalatos y anemia. Existen diferentes grupos de riesgo, que requieren una mayor cantidad de vitamina B6; p. ej., pacientes diabéticos, ancianos, pacientes con enfermedades gastrointestinales, etc. La baja ingesta y el estado de la vitamina B6 se han asociado a un deterioro de la función inmunitaria y susceptibilidad a las infecciones, especialmente en los ancianos. La vitamina B6 es única que, tanto en niveles deficientes como excesivos, puede causar síntomas de neuropatía periférica.

Cobalamina (vitamina B12)

La vitamina B12 en sus formas de coenzimas (5-desoxiadenosil cobalamina y metil cobalamina) participa en el metabolismo de los ácidos nucleicos y la síntesis del ADN, especialmente la hematopoyesis, la síntesis de la mielina y el mantenimiento de las vainas de mielina, y la síntesis del tejido epitelial. La vitamina B12 también participa en la síntesis de los neurotransmisores y es un componente principal del metabolismo de los ácidos grasos y los carbohidratos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
NEUROBIONTA ADVANCE 100/50/1 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Hay diferentes poblaciones que tienen riesgo de presentar deficiencia de vitamina B12, p. ej., pacientes diabéticos, ancianos, pacientes con enfermedades gastrointestinales y otros. Los vegetarianos y veganos en particular tienen un mayor riesgo de presentar deficiencia de vitamina B12, ya que los alimentos de origen animal son las únicas fuentes de vitamina B12. Además, los bebés de madres con deficiencia de vitamina B12 están en especial riesgo. La malabsorción de la vitamina B12, la cual provoca deficiencia, puede producirse en varios momentos durante la digestión. El padecimiento más importante que causa malabsorción y deficiencia de vitamina B12 es la gastritis autoinmunitaria llamada anemia perniciosa, que se caracteriza por la destrucción de la mucosa gástrica y la presencia de células parietales y anticuerpos del factor intrínseco. La deficiencia de vitamina B12 puede provocar síntomas neurológicos como parestesia, entumecimiento, alteración de la marcha, polineuritis (especialmente sensorial, en las extremidades distales) y otros. Además, puede haber síntomas de anemia, atrofia óptica, alteración del estado mental y otros.

Combinación de vitaminas B1, B6 y B12

Las vitaminas neurotropas B1, B6 y B12 solas, y en combinación como resultado de la sinergia bioquímica, tienen una especial importancia para el metabolismo del sistema nervioso, lo que justifica su uso combinado. Además, las tres vitaminas B neurotropas contribuyen a la salud nerviosa a través de un mecanismo de acción diferente y las tres son esenciales.

Asimismo, en la mayoría de las poblaciones de pacientes, como los ancianos, los pacientes diabéticos, los pacientes con enfermedades gastrointestinales, como enfermedad inflamatoria intestinal, cirugía gastrointestinal (p. ej., cirugía bariátrica), gastritis, celiaquía, vómitos repetidos y diarrea prolongada, entre otros, existe deficiencia de las tres vitaminas neurotropas.

Además, se ha demostrado que la combinación de B1, B6 y B12 tiene un efecto sinérgico cuando se combina con AINE en el tratamiento del dolor.

**5.2 Propiedades farmacocinéticas**

No se espera que la administración combinada de las vitaminas B1, B6 y B12 tenga un efecto negativo en la farmacocinética de las vitaminas individuales.

Tiamina (vitamina B1)

Se supone que la vitamina B1 administrada por vía oral tiene un mecanismo de transporte doble dependiente de la dosis, concretamente una absorción activa en concentraciones de hasta 2  $\mu\text{mol}$  y una difusión pasiva en concentraciones superiores a 2  $\mu\text{mol}$ . La absorción se produce principalmente en la parte proximal del intestino delgado. La absorción de tiamina tiene lugar después de la fosforilación en las células epiteliales; se supone que un mecanismo portador participa en el paso a través de la pared intestinal.

Tras la absorción por la mucosa intestinal, la tiamina es transportada al hígado a través de la circulación portal. En el hígado, la tiamina se fosforila al pirofosfato de tiamina (TPP) y al trifosfato de tiamina (TTP) por medio de la tiamina cinasa.

La vitamina B1 se encuentra en todo el cuerpo y tiene concentraciones especialmente altas en el cerebro, los músculos esqueléticos, el hígado, el corazón y los riñones.

La vitamina B1 se elimina principalmente en la orina, ya sea sin cambios o como varios metabolitos (unos 20).

La semivida biológica de la tiamina en seres humanos es de aproximadamente 9.5 a 18.5 días, y la semivida de eliminación es de aproximadamente 4 horas. La capacidad de reserva es de 4 a 10 días.

**REF: RF1810842/22** **REG. ISP F-26984/22**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**NEUROBIONTA ADVANCE 100/50/1 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

Piridoxina (vitamina B6)

La vitamina B6 (piridoxina, piridoxal y piridoxamina) se absorbe de forma rápida, principalmente en el tubo gastrointestinal superior, y se transporta unida a la albúmina (especialmente piridoxal fosfato) a los órganos y tejidos.

La vitamina B6 se fosforila principalmente en el hígado, y forma el piridoxal fosfato biológicamente activo. Para atravesar las membranas celulares, la vitamina B6 fosforilada debe ser hidrolizada por la fosfatasa alcalina a fin de que se libere la vitamina B6. El transporte hacia las células se realiza mediante una difusión simple, seguida de una nueva fosforilación, y recientemente se ha analizado un sistema especializado mediado por portadores intestinales para la captación de piridoxina. Las concentraciones máximas se alcanzan después de 3.5 a 4 horas. La semivida biológica del piridoxal fosfato es de aproximadamente 15 a 25 días, y la semivida de eliminación es de aproximadamente 3 horas. La capacidad de almacenamiento de la vitamina B6 es de 14 a 42 días.

La vitamina B6 se elimina en la orina. El principal producto de la excreción es el ácido 4-piridóxico; la cantidad de este último depende de la dosis de vitamina B6 absorbida. La vitamina B6 se segrega en la leche materna y penetra en la placenta.

Cobalamina (vitamina B12)

La absorción de la vitamina B12 desde el tubo digestivo tiene lugar a través de dos mecanismos:

Un mecanismo activo es mediado por el “factor intrínseco”, que es segregado por las células parietales en la mucosa gástrica. Después de su liberación a partir de la haptocorrina, la vitamina B12 se une inmediatamente al factor intrínseco. Se forma el complejo cobalamina-factor-intrínseco y se une a una proteína receptora ileal específica en la superficie luminal de la mucosa ileal. El complejo ingresa en las células mucosas a través de endocitosis mediada por receptores. Mediante este mecanismo se absorbe un máximo de 1.5-2 µg de vitamina B12 oral.

Independientemente del factor intrínseco, la vitamina B12 puede entrar en el torrente sanguíneo mediante difusión pasiva y no saturable. La difusión pasiva representa entre el 1 y el 2 % de la absorción total y no se ve afectada en pacientes con resección quirúrgica gastroduodenal u otras enfermedades gastrointestinales que afectan la absorción de B12 mediada por el factor intrínseco y puede tener lugar a lo largo de todo el intestino delgado.

En el cuerpo, la vitamina B12 se almacena en depósitos, de los cuales el más importante es el hígado (aproximadamente 1.5 mg), seguido de los riñones, el corazón, el bazo y el cerebro. El contenido corporal total de vitamina B12 varía; sin embargo, la mayoría de las estimaciones son de ~2 a 3 mg. La tasa de recambio es de 2.5 µg de B12 por día, o de 0.05 % de la cantidad total almacenada en el cuerpo. La semivida biológica es de aproximadamente 1 año.

La vitamina B12 se segrega principalmente en la bilis y se reabsorbe en gran medida a través de la circulación enterohepática. Si se supera la capacidad de almacenamiento del cuerpo con dosis altas de B12, especialmente debido a la administración parenteral, la proporción que no se puede retener se elimina en la orina.

### **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

Las publicaciones disponibles no incluyen hallazgos que indiquen que la tiamina, la piridoxina y la cianocobalamina tengan propiedades cancerígenas, mutágenas o teratógenas.

**REF: RF1810842/22** **REG. ISP F-26984/22**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**NEUROBIONTA ADVANCE 100/50/1 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS**

**6. DATOS FARMACÉUTICOS**

**6.1 Lista de excipientes De acuerdo a lo autorizado en el registro sanitario**

**6.2 Incompatibilidades**

No procede.

**6.3 Período de validez**

**Vida útil: 24 meses**

**6.4 Precauciones especiales de conservación**

Mantener en su envase original, a no más de 25°C, protegido de la luz y la humedad.

**6.5 Naturaleza y contenido del envase**

Cada estuche de cartón contiene de ~~10 X~~ a ~~100 X~~ comprimidos en blíster de PVC revestido de PVDC. Cada blíster está cubierto por una lámina de papel de aluminio.

**6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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. INFORMACIÓN DE FABRICANTE E IMPORTADOR**

**Fabricado por:**

P&G Health Austria GmbH. & Co. OG  
Hösslgasse 20  
9800 Spittal an der Drau. Austria

**Importado por:**

Procter & Gamble Chile Ltda.  
Av. Presidente Riesco 5335, Las Condes. Chile

**8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO**

Reg. ISP N° F-XXXXX