

FICHA TECNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Neurodavur Plus Inyectable®

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada ampolla de 2,5 ml contiene:

Dexametasona (D.O.E.) fosfato sódico	1,6 mg
Hidroxocobalamina (D.O.E.) acetato	5,0 mg
Tiamina (D.O.E.) hidrocloreuro.....	50,0 mg
Piridoxina (D.O.E.) hidrocloreuro	50,0 mg
Lidocaína (D.O.E.) hidrocloreuro	12,5 mg

Para excipientes, ver 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Solución inyectable

4. DATOS CLINICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Tratamiento sintomático de la:

Patología aguda dolorosa de la espalda, con o sin compromiso neurológico (dorsopatías): lumbalgias, cervicalgias, tortícolis.

Patología dolorosa secundaria a afectación de los nervios periféricos (dolor neuropático): neuritis, radiculitis, neuropatías, polineuropatías, ciática.

4.2 Posología y forma de administración

La dosis habitual en adultos es 1 ampolla al día, por vía intramuscular profunda, durante 6 días. En caso necesario el tratamiento puede prolongarse hasta un máximo de 12 días.

No se repetirá ningún otro ciclo de tratamiento antes de 6 meses.

Para evitar un posible efecto de irritación local, la inyección debe administrarse muy lentamente, bajo condiciones de asepsia total. Cuando es necesario repetir la administración, se recomienda ir rotando el lugar de inyección.

4.3 Contraindicaciones

Neurodavur Plus Inyectable® está contraindicado en pacientes con historial de hipersensibilidad a los corticoides o a cualquiera de sus componentes. Se han notificado casos de reacciones anafilactoides y de hipersensibilidad tras la inyección de dexametasona. Aunque se producen en raras ocasiones, estas reacciones son más comunes en pacientes con historia previa de alergia a algún fármaco.

Los corticoides pueden enmascarar algunos signos de infección o, incluso, pueden inducir la aparición de nuevas infecciones o agravar las ya existentes. Por lo tanto el uso de este medicamento está contraindicado en pacientes con infecciones fúngicas sistémicas, tuberculosis diseminadas,

tuberculosis latentes o con reactividad tuberculínica, en pacientes con infestación o sospecha de infestación parasitaria digestiva, herpes y varicela, a menos que el paciente reciba tratamiento quimioterápico apropiado y esté sometido a una estricta vigilancia médica.

Está contraindicada la administración de vacunas con virus vivos, incluida la de la viruela, en personas que están recibiendo dosis altas de corticoides. Si se trata de vacunas de bacterias o virus inactivados, los corticoides pueden reducir la respuesta inmunológica esperada de la vacunación (aumento de anticuerpos séricos).

Asimismo, no se administrará Neurodavor Plus Inyectable[®] a pacientes con alergia a anestésicos locales tipo amida (articaína, mepivacaína, prilocaína). Existe el riesgo de alergia cruzada con lidocaína, aunque es excepcional.

Por contener piridoxina está contraindicado en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con levodopa sola.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Advertencias

Debe utilizarse la mínima dosis efectiva: una ampolla diaria o cada 2 días. No se prolongará el tratamiento más de 12 días en ningún caso. Se debe mantener una adecuada ingestión de calcio. En la finalización de los tratamientos de 12 días no debe hacerse ninguna reducción gradual de dosis. Si en algún caso, se administra este medicamento durante más de 3 semanas, solo bajo riguroso control médico y cuando los beneficios esperados superen los posibles riesgos, debe tenerse presente una reducción de la dosis de forma gradual, puesto que la retirada de un tratamiento prolongado con corticoides puede dar lugar a la aparición de síntomas como fiebre, mialgia, artralgia, rinitis, conjuntivitis, malestar, etc, típicos de la insuficiencia adrenocortical aguda del síndrome de retirada. Esto puede ocurrir incluso en pacientes sin evidencia de insuficiencia suprarrenal.

Los anestesiólogos deben conocer si un paciente está utilizando o ha utilizado recientemente medicamentos con corticoides, para evitar una hipotensión brusca durante el periodo de anestesia o en el periodo inmediato al post-operatorio. Aunque las recomendaciones de uso de este medicamento están limitadas a 12 días, y es poco probable que suceda, se recomienda informar al médico en el caso de requerir operaciones quirúrgicas.

Los pacientes en tratamiento deberían llevar una tarjeta informando de que están bajo 'tratamiento con corticoides', en la que figurasen las precauciones para reducir riesgos, así como los datos del médico prescriptor, del fármaco, dosificación y duración del tratamiento. Esto es imprescindible en tratamientos de más de 3 semanas, sin embargo en las condiciones recomendadas de uso de Neurodavor Plus inyectable[®] es aconsejable que el paciente lleve una tarjeta.

Si se observan reacciones de hipersensibilidad deberá interrumpirse el tratamiento.

Precauciones especiales de empleo

Los corticosteroides deben ser administrados con precaución en pacientes con: colitis ulcerosa inespecífica, con probabilidad de perforación inminente, absceso u otra infección piogénica, diverticulitis,

anastomosis intestinales recientes, úlcera péptica activa o latente, insuficiencia renal, hipertensión, osteoporosis y miastenia gravis.

Los anestésicos locales tipo amida se metabolizan en el hígado. Los pacientes que padezcan enfermedad hepática severa tienen riesgo de presentar concentraciones plasmáticas tóxicas de lidocaína, debido a su incapacidad de metabolizar los anestésicos locales. Se debe tener precaución en pacientes con enfermedad renal debido a que se puede acumular el anestésico o sus metabolitos.

Se debe emplear con precaución en pacientes con alteración cardiovascular debido a su menor capacidad para compensar la prolongación de la conducción aurículo-ventricular producida por los anestésicos locales.

Debe evitarse la inyección en zonas inflamadas o infectadas, ya que puede modificarse el pH en el lugar de aplicación y modificar en consecuencia el efecto anestésico.

Por contener **vitamina B₁₂** (hidroxocobalamina) deberá realizarse un especial control clínico en pacientes con gota (riesgo de recrudescimiento en personas susceptibles), policitemia vera (pueden quedar enmascarados los síntomas). La respuesta terapéutica a la vitamina B₁₂ disminuye en situaciones tales como uremia, infecciones, déficit de hierro o ácido fólico y con la administración de medicamentos supresores de la médula ósea.

Uso en deportistas: Se informa a los deportistas que este medicamento contiene dexametasona y lidocaína, componentes que pueden establecer un resultado analítico de control de dopaje como positivo.

Información importante sobre alguno de los componentes de Neurodavor Plus Inyectable[®]: Por contener P-Hidroxibenzoato de metilo como excipiente, este medicamento puede causar urticaria. Generalmente puede producir reacciones retardadas como dermatitis de contacto. En raras ocasiones pueden darse reacciones inmediatas con urticaria y broncoespasmo.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

La piridoxina puede acelerar el metabolismo periférico de levodopa invirtiendo los efectos antiparkinsonianos. No se deben administrar dosis superiores a 5mg/día de piridoxina a pacientes que estén siguiendo un tratamiento con levodopa sola.

La administración concomitante de isoniazida disminuye la eficacia del tratamiento con piridoxina.

La piridoxina es antagonizada por fármacos como penicilamina, hidralazina, cicloserina o esteroides anovulatorios.

La fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, adrenalina y rifampicina pueden aumentar el aclaramiento metabólico de los corticoides, originando un descenso de sus niveles sanguíneos y una disminución de su actividad farmacológica. Estas interacciones pueden interferir con el test de supresión de la dexametasona, por lo que los resultados obtenidos en estas situaciones deben ser interpretados con cuidado durante la administración de estos fármacos.

Se ha informado de la producción de falsos negativos en el test de supresión de dexametasona en pacientes que estaban tratados con indometacina.

El ácido acetilsalicílico, por su actividad hipoprotrombinémica, debe ser utilizada con precaución mientras se están tratando con corticoides. El tiempo de protrombina debe ser chequeado frecuentemente en pacientes que reciban anticoagulantes cumarínicos y corticoides a la vez, puesto que estos últimos alteran la respuesta de los anticoagulantes. Diferentes estudios han demostrado que,

normalmente, inhiben la respuesta a las cumarinas, aunque hay algunos estudios en los que se produce potenciación.

Se incrementa el riesgo de osteoporosis en pacientes que ya estén en tratamiento con corticoides para patologías como artritis reumatoide, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y en enfermedad inflamatoria intestinal.

Cuando los corticoides se administran concomitantemente con diuréticos depleccionadores de potasio, los pacientes deben ser examinados frecuentemente para evitar el desarrollo de hipopotasemia.

Los glucocorticoides pueden aumentar la concentración de glucosa en sangre; puede ser necesario ajustar la dosificación de hipoglucemiantes orales o de la insulina, o del glucocorticoide cuando se administre conjuntamente con alguno de estos medicamentos.

La dexametasona reduce los efectos de los antidiabéticos y potencia la hipopotasemia de diferentes diuréticos y glucósidos cardiotónicos. La acción del corticoide aumenta si se combina con estrógenos y disminuye si se usa con aminoglutemida, carbamazepina, fenitoína o rifampicina. Con indometacina hay una potenciación mutua de la toxicidad y con isoniacida una reducción de los niveles plasmáticos de esta última.

La dexametasona puede alterar los valores en sangre por aumentar el colesterol y glucosa, y disminuir el calcio, potasio y hormonas tiroideas. En orina puede aumentar la glucosa y puede alterar las pruebas cutáneas de tuberculina y pruebas con parche para alergia.

El uso simultáneo de bloqueantes beta-adrenérgicos con lidocaína puede hacer más lento el metabolismo de la lidocaína, debido al menor flujo de sangre hepático, aumentando el riesgo de toxicidad por lidocaína. La cimetidina puede inhibir el metabolismo hepático de lidocaína, lo que podría aumentar el riesgo de toxicidad. Se debe tener precaución en pacientes que estén recibiendo inhibidores de la monoaminoxidasa (MAO), antidepresivos tricíclicos o fenotiazinas.

La inhibición de la transmisión neuronal que producen los anestésicos locales puede potenciar o prolongar la acción de los bloqueantes neuromusculares si se absorben rápidamente grandes cantidades de anestésicos.

La inyección intramuscular de lidocaína puede provocar un incremento de los niveles de fosfoquinasa. Por lo tanto, la determinación de este enzima como diagnóstico de la presencia de infarto agudo de miocardio puede estar comprometido por la inyección intramuscular de lidocaína.

4.6 Embarazo y lactancia

La administración de dosis elevadas de piridoxina durante el embarazo se ha relacionado con la detección en neonatos de casos de dependencia a la piridoxina. Por lo tanto, no se recomienda la administración a mujeres gestantes.

No existen datos específicos de administración de corticoides en mujeres embarazadas, en los casos en que el beneficio terapéutico supere el potencial riesgo teratogénico, podría estar justificada la utilización, siempre bajo riguroso control médico. La dexametasona se ha utilizado en el parto prematuro para mejorar la madurez pulmonar del recién nacido.

Los niños nacidos de madres que han sido tratados con corticosteroides durante el embarazo deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de hipoadrenalismo.

La tiamina, piridoxina e hidroxocobalamina se excretan por la leche materna. Por lo tanto, no se recomienda la administración de Neurodavor Plus Inyectable durante la lactancia.

Dexametasona se excreta con la leche materna y, por lo tanto, el tratamiento prolongado con dosis elevadas podría afectar la función adrenal del lactante. También puede interferir con la producción endógena de corticosteroides o causar otros efectos adversos en el lactante.

La lidocaína se excreta en pequeñas cantidades por la leche materna tras la administración parenteral. Aunque se desconocen las posibles consecuencias en el lactante, el potencial de efectos adversos parece ser bajo.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria

No es probable que se produzcan efectos que puedan afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria. Por su contenido en lidocaína puede producir visión borrosa.

4.8 Reacciones adversas

En la mayor parte de los casos, las reacciones adversas secundarias a la administración de **corticoides** son una prolongación de la acción farmacológica y son más frecuentes con dosis altas, y en tratamientos prolongados.

Las reacciones adversas que se producen con incidencia menos frecuente son: reacción alérgica local, cataratas, hiperglucemia, retraso en la cicatrización de las heridas, disminución de la resistencia a las infecciones.

Con incidencia rara se puede presentar: reacción alérgica generalizada, infección en el lugar de inyección, ceguera repentina, escozor, entumecimiento, dolor u hormigueo en el lugar de la inyección o cerca del mismo; alteraciones psíquicas.

Se producen principalmente durante el uso a largo plazo y requieren atención médica: acné u otros problemas cutáneos, síndrome de Cushing, edema, desequilibrio endocrino, irritación gastrointestinal, síndrome hipopotasémico, osteoporosis o fracturas óseas, necrosis avascular de huesos largos, pancreatitis, úlcera péptica o perforación intestinal, cicatrices en el lugar de inyección, miopatía esteroide, estrías, ruptura de tendones, atrofia del tejido cutáneo o subcutáneo, atrofia muscular, hematomas no habituales heridas que no cicatrizan.

Los efectos secundarios a la administración de **vitaminas del grupo B** son poco frecuentes. Se han descrito reacciones de hipersensibilidad a las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂, que son más frecuentes tras la administración parenteral.

También se han descrito neuropatías tras la administración de dosis altas de piridoxina (superiores a 2 g) durante un largo periodo de tiempo (más de dos meses).

Los efectos adversos de **lidocaína** están, en la mayor parte de los casos, relacionados con la dosis, y pueden resultar de niveles plasmáticos altos originados por una dosis alta, por una absorción rápida o por una inyección accidental intravascular. Los efectos adversos que se pueden presentar son reacciones alérgicas y, con menos frecuencia, dolor en el lugar de la inyección o visión borrosa.

4.9 Sobredosificación

No es de esperar que la administración aguda de dosis elevadas de vitamina B produzca efectos tóxicos. En raras ocasiones puede aparecer shock anafiláctico.

La sobredosificación por corticoides puede producir ansiedad, depresión, confusión mental, espasmos o hemorragias digestivas, hiperglucemia, hipertensión arterial y edema. No hay un antídoto específico.

La semivida biológica de dexametasona en plasma es de 190 minutos. En estos casos está indicada la administración de fenobarbital, que reduce la vida media de la dexametasona en un 44%, además del tratamiento, sintomático y de soporte, que incluye oxigenoterapia, mantenimiento de la temperatura corporal, ingesta adecuada de líquidos y control de electrolitos en suero y en orina. El cuadro de hemorragia digestiva debe ser tratado de forma similar al de la úlcera péptica.

Al igual que otros anestésicos locales, debido a una excesiva dosificación, una rápida absorción o a la inadvertida inyección intravascular, se pueden presentar síntomas de intoxicación en forma de complicaciones respiratorias, circulatorias y convulsiones.

5. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Dexametasona es un corticoide fluorado de larga duración de acción, de elevada potencia antiinflamatoria e inmunosupresora y de baja actividad mineralcorticoide. Los glucocorticoides causan profundos y variados efectos metabólicos. También modifican la respuesta inmune a diversos estímulos. Inhibe la síntesis de prostaglandinas y leucotrienos, sustancias que median en los procesos vasculares y celulares de la inflamación y de la respuesta inmunológica. Dexametasona, como el resto de los glucocorticoides, se une a los receptores glucocorticoides citoplasmáticos, activándolos. Como consecuencia, se movilizan diferentes endopeptidasas neutras, inhibidores del activador de plasminógeno, lipocortina, etc. Entre los corticosteroides, la dexametasona es uno de los más potentes en su acción antiinflamatoria: 0,75 mg de dexametasona corresponden a 4 mg de metilprednisolona y triamcinolona, a 5 mg de prednisolona y prednisona, a 6 mg de deflazacort, a 20 mg de hidrocortisona y a 25 mg de cortisona acetato. Se han considerado como valores fisiológicos los correspondientes a 7,5 mg de prednisolona o sus equivalentes.

Las vitaminas del grupo B, hidroxocobalamina (vitamina B₁₂), tiamina (vitamina B₁) y piridoxina (vitamina B₆) se conocen también como vitaminas neurotropas. Las vitaminas B₁, B₆ y B₁₂ han evidenciado un efecto antinociceptivo en diversos modelos del dolor, y se ha demostrado que el efecto de una combinación de estas vitaminas resulta superior al efecto ejercido por cada una de las vitaminas individualmente. Las investigaciones electrofisiológicas realizadas indican que el mecanismo de la analgesia se debe a una influencia directa sobre las vías de transmisión nociceptiva en la médula espinal o en el tálamo.

La lidocaína es un anestésico local tipo amida. Bloquea tanto la iniciación como la conducción de los impulsos nerviosos al disminuir la permeabilidad de la membrana neural a los iones. Esto estabiliza reversiblemente la membrana e inhibe la fase de despolarización, lo que interrumpe la prolongación del potencial de acción y, consecuentemente, bloquea la conducción. Las acciones sobre el sistema nervioso central pueden producir estimulación y/o depresión. Las acciones sobre el sistema cardiovascular pueden producir depresión de la excitabilidad y de la conducción cardíaca, y como la mayoría de los anestésicos locales, vasodilatación periférica.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La dexametasona es un corticoide de larga duración de acción, sus efectos se mantienen hasta 72 horas. Su aclaramiento total varía entre 2,8 y 3,5 ml/min/kg. La semivida de eliminación es de 3 - 4 horas (límites de 3 a 6 horas en adultos) y la semivida biológica de 36 - 54 horas.

Tras la administración intramuscular, los niveles séricos máximos se alcanzan antes de una hora, se distribuye ampliamente por el organismo con un grado de unión a proteínas plasmáticas del 70%, difunde a través de las barreras placentaria y lactosanguínea, el volumen de distribución es de 2 L/kg, se metaboliza en hígado (hidroxilación) y se elimina por orina, un 8% en forma inalterada, y en menor cantidad por la bilis.

Las vitaminas B se absorben bien en el tracto gastrointestinal. La vitamina B₁₂ se une al factor intrínseco y pasa a la circulación sistémica. Para que se produzca la unión a los receptores es necesaria la presencia de calcio y de un pH superior a 5,4. La circulación enterohepática conserva la vitamina B₁₂ reabsorbiéndola de la bilis. Se une de manera muy elevada a unas proteínas plasmáticas específicas denominadas transcobalaminas. Se biotransforma en el hígado. Su vida media es de aproximadamente 6 días. La máxima concentración plasmática tras la administración intramuscular se alcanza a los 60 minutos. Se elimina por vía biliar. La piridoxina, vitamina B₆, se convierte en los eritrocitos en fosfato de piridoxal y en menor medida en fosfato de piridoxamina. La piridoxina no se une a las proteínas plasmáticas, pero el fosfato de piridoxal se une totalmente. Se almacena principalmente en el hígado y en menor grado en el músculo y en el cerebro. Se transforma en el hígado. Su vida media es de 15 a 20 días. La vía de eliminación es renal, casi totalmente como metabolitos. La tiamina, vitamina B₁, se metaboliza en el hígado y se elimina por vía renal, casi totalmente en forma de metabolitos. Las cantidades que exceden las necesidades diarias se excretan en la orina como producto inalterado y como metabolitos.

La lidocaína se absorbe completamente después de la administración parenteral. La velocidad de absorción depende de varios factores como el lugar y la vía de administración, de la dosis total administrada. La unión a proteínas plasmáticas es moderada. Atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria, posiblemente por difusión pasiva. Se metaboliza rápidamente en el hígado y los metabolitos y el fármaco inalterado se excretan por riñón. La biotransformación incluye N-dealquilación oxidativa, hidroxilación del anillo, división del enlace amida y conjugación. Los metabolitos resultantes tienen acción farmacológica y toxicológica similar, pero menos potente, que lidocaína. Aproximadamente el 90% de la dosis administrada se excreta en forma de varios metabolitos y menos del 10% de forma inalterada. La semivida de eliminación de lidocaína es de 1,5 a 1,8 horas en adultos.

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, cobalamina o hidroxocobalamina.

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

Dexametasona actúa sobre el eje hipotálamo-hipofisario, por lo que puede dar lugar a Síndrome de Cushing y osteoporosis. No obstante, esto puede ocurrir tras el empleo prolongado de dosis relativamente elevadas.

Aunque se ha detectado su efecto teratógeno y embriotóxico en diferentes especies animales, no hay estudios que permitan asociar estos hechos en la especie humana. No se ha detectado que dexametasona posea capacidad carcinógena.

No hay estudios con lidocaína en animales para evaluar el potencial mutagénico, cancerígeno o los efectos sobre la fertilidad.

6. DATOS FARMACEUTICOS

6.1 Lista de excipientes

P-Hidroxibenzoato de metilo, hidróxido sódico y agua purificada.

6.2 Incompatibilidades

No se han descrito.

6.3 Periodo de validez

2 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

No se requieren condiciones especiales de conservación. Conservar en su envase original.

6.5 Naturaleza y contenido del recipiente

6 ampollas de vidrio de 2,5 mL.

6.6 Instrucciones de uso/manipulación

Administrar exclusivamente por vía intramuscular.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorios Davur, S.L. Teide 4, Parque Empresarial La Marina. 28700 San Sebastián de los Reyes. Madrid

8. NÚMERO DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

48.981

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

Primera autorización: 6 de Marzo de 1.970

Revalidación de la autorización: 6 de Marzo de 2.000

10. FECHA DE REVISIÓN DEL TEXTO

Febrero 2005