



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

### RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DE LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA

#### 1. NOMBRE APROBADO PARA LA ESPECIALIDAD FARMACÉUTICA:

Doricum 7,5 mg Comprimidos Recubiertos

#### 2. PRINCIPIOS ACTIVOS:

a. Cada Comprimido recubierto contiene:

b. Denominación Común Internacional	Cantidad	b. Denominación Común Internacional	Cantidad
Midazolam	7,5 mg		

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA:

Comprimidos Recubiertos

#### 4. DATOS CLÍNICOS:

- CONDICIONES DE USO

##### 4.1 Indicaciones Terapéuticas Aprobadas:

Trastornos del ritmo del sueño.

Pre

medicación antes de la cirugía o procedimientos diagnósticos.

##### 4.2 Posologías Aprobadas:

Adultos: 7,5 - 15 mg

##### a. Modo de uso o Forma y Frecuencia de administración:

La duración del tratamiento oscila entre unos días y 2 semanas como máximo.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

El tratamiento no debe terminarse bruscamente. El proceso de retirada gradual de la medicación debe ajustarse a las necesidades de cada paciente.

### b. Dosis Máxima Aprobada:

-----

### c. En caso de insuficiencia renal:

En los pacientes con insuficiencia renal grave puede producirse acumulación del principal metabolito del midazolam, lo que causa una sedación más patente y prolongada. Por lo tanto, la dosis recomendada es 7,5 mg, pero en caso necesario deben considerarse dosis más bajas.

### d. En caso de insuficiencia hepática:

En caso de insuficiencia hepática, la dosis recomendada es de 7,5 mg. Doricum® debe usarse con mucha cautela en pacientes con insuficiencia hepática. En caso necesario debe considerarse dosis más bajas.

### 4.3 Vía de Administración:

Administración Oral

### • RESTRICCIONES DE USO

### 4.4 Contraindicaciones:

Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula y a las benzodiazepinas.

Mistenia gravis, glaucoma de ángulo cerrado.

Menores de 18 años.

Apnea del sueño.

Insuficiencia respiratoria grave.

Insuficiencia hepática y renal grave.

### 4.5 Advertencias:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica. No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia, ni durante la lactancia.

Manténgase fuera del alcance de los niños.

Este producto puede causar somnolencia. Durante su administración evitense actividades que impliquen coordinación y estado de alerta mental.

Con el uso de este producto no ingiera bebidas alcohólicas. No exceda la dosis prescrita.

Este medicamento no debe administrarse en pacientes con intolerancia a la lactosa y/o galactosa. La capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria puede verse afectada negativamente por la sedación, amnesia, dificultad en la concentración y deterioro de la función muscular que puede aparecer como consecuencia del tratamiento. Además, los períodos de



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

sueño insuficientes pueden incrementar el deterioro del estado de alerta. Se ha observado un incremento del riesgo de caídas y fracturas en los ancianos usuarios de benzodiazepinas.

Debe evitarse el uso de Doricum en pacientes con antecedentes de alcoholismo o drogadicciones.

Para mayor información, consulte el prospecto interno.

### a. Precauciones de empleo:

Su uso prolongado puede ocasionar dependencia. Pacientes con insuficiencia renal y/o hepática, distonía aguda.

Se debe extremar las precauciones en pacientes con miastenia grave. Dado el alto riesgo apnea, se aconseja extremar las precauciones al sedar a prematuros menores de 36 semanas gestacionales sin intubación endotraqueal. Es preciso vigilar estrechamente la frecuencia respiratoria y la saturación de oxígeno.

Para mayor información, consulte el prospecto interno.

### b. Información importante sobre algunos componentes del producto:

-----

### 4.6 Interacción con otros medicamentos:

Neurolépticos, sedantes, antidepresivos, hipnóticos, analgésicos opioides, anestésicos, antifúngicos, bloqueantes de los canales de calcio, alcohol, probenecid, macrólidos, inhibidores de la proteasa.

Se puede producir una potenciación del efecto depresor sobre el SNC al administrar concomitantemente antipsicóticos (neurolépticos), hipnóticos, ansiolíticos / sedantes, antidepresivos, analgésicos narcóticos, antiepilépticos, anestésicos y antihistamínicos sedantes. En el caso de los analgésicos narcóticos también se puede producir un aumento de la sensación de euforia, lo que puede incrementar la dependencia psíquica. Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente el citocromo P450) pueden potenciar la actividad de las benzodiazepinas. En menor grado, esto también es aplicable a aquellas benzodiazepinas que se metabolizan exclusivamente por conjugación. Evítese la administración concomitante de Doricum con alcohol o depresores del Sistema Nervioso Central. Un uso concomitante tal podría incrementar los efectos clínicos de Doricum, incluidos posiblemente sedación grave, así como depresión respiratoria o cardiovascular clínicamente importante.

### 4.7 Otras interacciones:

Para mayor información, consulte el prospecto interno.

### 4.8 Interferencias con pruebas de diagnóstico:

-----

### 4.9 Embarazo:



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

No debe ser administrado durante el embarazo o cuando sospeche su existencia. Para mayor información, consulte el prospecto interno.

#### 4.10 Lactancia:

Dado que el midazolam pasa a la leche materna, Doricum® no debe administrarse a madres lactantes.

#### 4.11 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:

Sedación, amnesia, disminución de la concentración y alteración funcional muscular pueden afectar negativamente a la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. Si la duración del sueño es insuficiente, aumenta la probabilidad de trastornos de la atención.

#### 4.12 Reacciones Adversas:

Oftalmológica: Diplopia.

Cardiopulmonares: depresión cardiopulmonar e hipotensión.

Neurológicas: depresión del SNC, sedación, somnolencia, confusión, hipo, hiporreflexia, ataxia, coma, amnesia, insomnio de rebote.

Reacciones psiquiátricas paradójicas: inquietud, agitación, irritabilidad, agresividad y con menos frecuencia: delirios, ira, pesadillas, alucinaciones, psicosis, comportamiento inadecuado y otros efectos conductuales.

Generales: debilidad.

Para mayor información, consulte el prospecto interno.

#### 4.13 Sobredosis:

Una sobredosis de Doricum® pocas veces llegan a ser potencialmente mortal si el medicamento se toma solo, pero puede causar arreflexia, apnea, hipotonía, hipotensión, depresión cardiorrespiratoria y, en raras ocasiones, coma.

**Tratamiento:** Se vigilarán las constantes vitales del paciente y se aplicarán las medidas de apoyo que requiera su estado. Los pacientes pueden requerir tratamiento sintomático de los efectos cardiorrespiratorios o centrales.

Si la depresión del SNC es intensa, puede considerar la administración de flumazenil (Lanexat®). Este medicamento sólo debe administrarse bajo estrecha vigilancia del paciente.

##### a. Tratamiento Adultos:

-----

##### b. Tratamiento Niños:

-----

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

### 5.1 Propiedades Farmacodinámicas:

Grupo Farmacoterapéutico: Inductor del sueño perteneciente a la clase de las benzodiacepina.

Código ATC: N05CD08

Doricum® es un inductor del sueño, caracterizado principalmente por la rapidez y la brevedad de su acción. También ejerce un efecto ansiolítico, anticonvulsivo y relajante muscular.

### 5.2 Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción: se absorbe rápida y completamente tras su ingestión oral.

Distribución: el 96-98% del midazolam se une a proteínas plasmáticas, en su mayor parte a la albúmina.

Metabolismo: casi todo el midazolam se elimina metabolizado. Menos del 1% de la dosis se elimina inalterada por la orina.

Eliminación: tomado una sola vez al día, el midazolam no se acumula. Se elimina por la orina.

### 5.3 Datos Preclínicos sobre seguridad:

Información disponible a solicitud de la Autoridad Sanitaria.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS:

### 6.1 Lista cualitativa de Excipientes:

Se informará en caso de riesgo en la seguridad e intolerancia a los excipientes Contiene lactosa.  
Ver prospecto interno.

### 6.2 Incompatibilidades:

-----

### 6.3 Periodo de Validez Aprobado:

5 años

### 6.4 Precauciones Especiales de Conservación:

Mantenga el envase en el embalaje externo para protegerlo de la luz.

### 6.5 Sistema Envase Cierre:

Blister de PVC / PE / PVDC / foil de aluminio

#### a. Medida Dispensadora:

-----

#### b. Uso correcto de la Medida Dispensadora:



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

---

### 6.6 Presentaciones Aprobadas:

Blister de PVC / PE / PVDC / foil de aluminio, contenido de 10, 20 y/o 30 comprimidos recubiertos, en estuche de cartón.

#### a. Muestras Medicas Aprobadas:

---

### 6.7 Conservación:

No conservar a temperatura mayor a 30°C.

### 6.8 Tipo de Dispensación:

Con Prescripción Facultativa

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

Productos Roche, S.A., Caracas - República Bolivariana de Venezuela

## 8. REPRESENTANTE:

Productos Roche, S.A., Caracas - República Bolivariana de Venezuela.

## 9. FABRICANTE:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.; Rio de Janeiro, Brasil.

## 10. FABRICANTE ENVASADOR:

Produtos Roche Químicos e Farmacêuticos S.A.; Rio de Janeiro, Brasil.

## 11. PROPIETARIO:

F. Hoffmann - La Roche S.A.; Basilea, Suiza

## 12. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO:

E.F. 25.169/09

## 13. FECHA DE AUTIZACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO:

12 de Abril de 1989

## 14. FECHA DE LA RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO:

26 de Noviembre de 2009

## 15. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:



## **Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"**

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

septiembre 2010

**INSTRUCCIONES DE LLENADO**



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

### 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Indicar el nombre tal como aparece en el oficio de aprobación del producto

**Ejemplo:**

Prueba 100 mg/mL Solución

### 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Declarar en los espacios correspondientes la denominación común internacional del o los principios activos presentes en la formulación y su concentración por unidad posológica. En caso de existir equivalencias con la sustancia base debe indicarla.

**Ejemplo:**

Cada 5 mL contienen:

Acetaminofen .....100 mg

Cafeína ..... 50 mg

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Indicar la forma farmacéutica y una breve descripción del producto.

**Ejemplo:**

Polvo para solución

Solución transparente de color rojo con aroma de frambuesa.

### 4. DATOS CLÍNICOS

- **CONDICIONES DE USO**

#### 4.1. Indicaciones Terapéuticas Aprobadas

**Ejemplo:**

Tratamiento sintomático de la fiebre y dolor de intensidad leve a moderada.

#### 4.2. Posologías Aprobadas

**Ejemplo:**

XXXXXXX 100 mg/mL Solución está destinado a su uso en niños entre 3 y 32 kg (aproximadamente de 0 a 10 años). Es necesario respetar las posologías definidas en función del peso del niño y, por tanto, elegir la dosificación adecuada en mL de la solución oral. La edad aproximada en función del peso se da a título informativo.

La dosis diaria recomendada de Acetaminofen es aproximadamente de 60 mg/kg/día, que se reparte en 4 ó 6 tomas diarias, es decir 15 mg/kg cada 6 horas ó 10 mg/kg cada 4 horas.

**a. Modo de uso o Forma y Frecuencia de administración:**

**Ejemplo:**

Para la administración de 15 mg/kg cada 6 horas, la pauta es la siguiente:

Hasta 4 kg (de 0 a 3 meses): 0,6 mL (60 mg), equiv. a 15 gotas.  
Hasta 8 kg (de 4 a 11 meses): 1,2 mL (120 mg), equiv. a 30 gotas.  
Hasta 10,5 kg (de 12 a 23 meses): 1,6 mL (160 mg)  
Hasta 13 kg (de 2 a 3 años): 2,0 mL (200 mg)  
Hasta 18,5 kg (de 4 a 5 años): 2,8 mL (280 mg)  
Hasta 24 kg (de 6 a 8 años): 3,6 mL (360 mg)





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

Hasta 32 kg (de 9 a 10 años): 4,8 mL (480 mg)

Estas dosis se pueden repetir cada 6 horas.

Si a las 3-4 horas de la administración no se obtienen los efectos deseados, se puede adelantar la dosis cada 4 horas, en cuyo caso se administrarán **10 mg/kg**.

Las tomas sistemáticas permiten evitar las oscilaciones de dolor o fiebre.

En niños, deben espaciarse con regularidad, **incluyendo la noche**, preferentemente cada 6 horas y manteniendo entre ellas un intervalo mínimo de 4 horas.

### b. Dosis Máxima Aprobada:

#### Ejemplo:

No tomar más de 500 mg diarios

### c. En caso de insuficiencia renal:

#### Ejemplo:

En caso de insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina inferior a 10 ml/min) el intervalo entre dos tomas será como mínimo de 8 horas.

### d. En caso de insuficiencia hepática:

#### Ejemplo:

No se han descrito

### 4.3 Vía de Administración:

#### Ejemplo:

Oral

En niños **menores de 3 años**, se recomienda dosificar la solución oral con el tapón cuentagotas que incluye el envase de 30 ml.

En niños **de 3 o más años**, se recomienda dosificar la solución oral mediante la jeringa para uso oral que incluyen los envases de 60 y 90 ml.

### 4.4 Contraindicaciones

#### Ejemplo:

Hipersensibilidad al Acetaminofen o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepatocelular grave.

Hepatitis vírica.

### 4.5 Advertencias

#### Ejemplo:

Las dosis mayores a las recomendadas implican un riesgo hepático grave. Deberá darse un antídoto lo antes posible (ver sección 4.9)

Para evitar el riesgo de sobredosificación, comprobar la ausencia de Acetaminofen en la composición de otros medicamentos que se estén tomando concomitantemente.

La dosis total de Acetaminofen no debe sobrepasar los 80 mg/kg en niños con un peso menor de 37 kg, y los 3 g al día en adultos y en niños con más de 38 kg (ver sección 4.9).

### a. Precauciones de empleo



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

### Ejemplo:

El Acetaminofen deberá utilizarse con precaución en el caso de:

- Insuficiencia hepatocelular
- Alcoholismo crónico
- Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $\leq 10$  ml/min (ver sección 4.2)
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia cardíaca grave
- Afecciones pulmonares
- Anemia

En niños tratados con 60 mg/kg/día de Acetaminofen, la asociación con otro antipirético sólo está justificada en casos de ineficacia.

En caso de fiebre alta, o signos de una infección secundaria o persistencia de los síntomas durante más de tres días, deberá realizarse una reevaluación del tratamiento.

Si el dolor se mantiene durante más de 3 días en niños o 5 días en adultos (2 días para el dolor de garganta) o la fiebre durante más de 3 días, o empeoran o aparecen otros síntomas, se debe interrumpir el tratamiento y consultar al médico.

Se recomienda precaución en pacientes asmáticos sensibles al ácido acetilsalicílico, debido a que se han descrito ligeras reacciones broncoespásticas con Acetaminofen (reacción cruzada) en estos pacientes, aunque solo se manifestaron en el 5% de los ensayados.

### b. Información importante sobre algunos componentes de Producto:

#### Ejemplo:

Este medicamento puede producir reacciones alérgicas porque contiene azorrubina (carmoisina). Puede provocar asma, especialmente en pacientes alérgicos al ácido acetilsalicílico.

### 4.6 Interacción con otros medicamentos

#### Ejemplo:

El Acetaminofen se metaboliza intensamente en el hígado, por lo que puede interaccionar con otros medicamentos que utilicen las mismas vías metabólicas o sean capaces de actuar, inhibiendo o induciendo, tales vías. Algunos de sus metabolitos son hepatotóxicos, por lo que la administración conjunta con potentes inductores enzimáticos (**rifampicina**, determinados **anticonvulsivantes**, etc.) puede conducir a reacciones de hepatotoxicidad, especialmente cuando se emplean dosis elevadas de Acetaminofen.

### 4.7 Otras interacciones

#### Ejemplo:

Entre las interacciones potencialmente más relevantes pueden citarse las siguientes:

- **Alcohol etílico**: potenciación de la toxicidad del Acetaminofen, por posible inducción de la producción hepática de productos hepatotóxicos derivados del Acetaminofen.

- Anticoagulantes orales (**acenocumarol**, **warfarina**): posible potenciación del efecto anticoagulante, por inhibición de la síntesis hepática de factores de coagulación. No obstante, dada la aparentemente escasa relevancia clínica de esta interacción en la mayoría de los pacientes, se considera la alternativa terapéutica analgésica con salicilatos, cuando existe terapia con anticoagulantes. Sin embargo, la dosis y duración del tratamiento deben ser lo más bajo posibles, con monitorización periódica del INR.

- Anticolinérgicos (**glicopirronio**, **propantelina**): disminución en la absorción del Acetaminofen, con posible inhibición de su efecto, por la disminución de velocidad en el vaciado gástrico.

- **Anticonceptivos hormonales/estrógenos**: disminución de los niveles plasmáticos de Acetaminofen, con posible inhibición de su efecto, por posible inducción de su metabolismo.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

- Anticonvulsivantes (**fenitoína, fenobarbital, metilfenobarbital, primidona**): disminución de la biodisponibilidad del Acetaminofen así como potenciación de la hepatotoxicidad a sobredosis, debido a la inducción del metabolismo hepático.
- **Carbón activado**: disminuye la absorción del Acetaminofen cuando se administra rápidamente tras una sobredosis
- **Cloranfenicol**: potenciación de la toxicidad del cloranfenicol, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- **Isoniazida**: disminución del aclaramiento de Acetaminofen, con posible potenciación de su acción y/o toxicidad, por inhibición de su metabolismo hepático.
- **Lamotrigina**: disminución de la biodisponibilidad de lamotrigina, con posible reducción de su efecto, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Metoclopramida y domperidona**: aumentan la absorción del Acetaminofen en el intestino delgado, por el efecto de estos medicamentos sobre el vaciado gástrico.
- **Probenecid**: incrementa la semivida plasmática del Acetaminofen, al disminuir la degradación y excreción urinaria de sus metabolitos.
- **Propranolol**: aumento de los niveles plasmáticos de Acetaminofen, por posible inhibición de su metabolismo hepático.
- Resinas de intercambio iónico (**colestiramina**): disminución en la absorción del Acetaminofen, con posible inhibición de su efecto, por fijación del Acetaminofen en intestino.
- **Rifampicina**: aumento del aclaramiento de Acetaminofen y formación metabolitos hepatotóxicos de éste, por posible inducción de su metabolismo hepático.
- **Zidovudina**: aunque se han descrito una posible potenciación de la toxicidad de zidovudina (neutropenia, hepatotoxicidad) en pacientes aislados, no parece que exista ninguna interacción de carácter cinético entre ambos medicamentos.

### 4.8 Interferencias con pruebas de diagnóstico:

#### Ejemplo:

El Acetaminofen puede alterar los valores de las siguientes determinaciones analíticas:

- Sangre: aumento (biológico) de transaminasas (ALT y AST), fosfatasa alcalina, amoníaco, bilirrubina, creatinina, lactato-deshidrogenasa (LDH) y urea; aumento (interferencia analítica) de glucosa, teofilina y ácido úrico. Aumento del tiempo de protrombina (en pacientes con dosis de mantenimiento de warfarina, aunque sin significación clínica). Reducción (interferencia analítica) de glucosa cuando se utiliza el método de oxidasa-peroxidasa.
- Orina: pueden aparecer valores falsamente aumentados de metadrenalina y ácido úrico.
- Pruebas de función pancreática mediante la bentiromida: el Acetaminofen, como la bentiromida, se metaboliza también en forma de arilamina, por lo que aumenta la cantidad aparente de ácido paraaminobenzoico (PABA) recuperada; se recomienda interrumpir el tratamiento con Acetaminofen al menos tres días antes de la administración de bentiromida.
- Determinaciones del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA) en orina: en las pruebas cualitativas diagnósticas de detección que utilizan nitrosonaftol como reactivo, el Acetaminofen puede producir resultados falsamente positivos. Las pruebas cuantitativas no resultan alteradas.

### 4.9 Embarazo

#### Ejemplo:

No se han descrito problemas en humanos. Aunque no se han realizado estudios controlados, se ha demostrado que el Acetaminofen atraviesa la placenta, por lo que se recomienda no administrar Acetaminofen salvo en caso de necesidad (categoría B de la FDA).

### 4.10 Lactancia



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

### Ejemplo:

No se han descrito problemas en humanos. Aunque en la leche materna se han medido concentraciones máximas de 10 a 15 µg/ml (de 66,2 a 99,3 µmoles/l) al cabo de 1 ó 2 horas de la ingestión, por parte de la madre, de una dosis única de 650 mg, en la orina de los lactantes no se ha detectado Acetaminofen ni sus metabolitos. La vida media en la leche materna es de 1,35 a 3,5 horas.

### 4.11 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

#### Ejemplo:

No se ha notificado ningún efecto en este sentido.

### 4.12 Reacciones adversas

#### Ejemplo:

Como en todos los medicamentos que contienen Acetaminofen, las reacciones adversas son raras o muy raras. Estas se describen a continuación:

Frecuencia estimada: Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ).

- **Generales:**

Raras: Malestar.

Muy raras: Reacciones de hipersensibilidad que oscilan, entre una simple erupción cutánea o una urticaria y shock anafiláctico.

- **Tracto gastrointestinal:**

Raras: Niveles aumentados de transaminasas hepáticas.

Muy raras: Hepatotoxicidad (ictericia).

- **Metabólicas:**

Muy raras: Hipoglucemia.

- **Hematológicas:**

Muy raras: Trombocitopenia, agranulocitosis, leucopenia, neutropenia, anemia hemolítica.

- **Sistema cardiovascular:**

Raras: Hipotensión.

- **Sistema renal:**

Muy raras: Piuria estéril (orina turbia), efectos renales adversos (véase sección 4.4).

### 4.13 Sobredosis

#### Ejemplo:

La sintomatología por sobredosis incluye mareos, vómitos, pérdida de apetito, ictericia, dolor abdominal e insuficiencia renal y hepática. Si se ha ingerido una sobredosis debe tratarse rápidamente al paciente en un centro médico aunque no haya síntomas o signos significativos ya que, aunque estos pueden causar la muerte, a menudo no se manifiestan inmediatamente después de la ingestión, sino a partir del tercer día. Puede producirse la muerte por necrosis hepática. Asimismo, puede aparecer fallo renal agudo. La sobredosis de Acetaminofen se evalúa en cuatro fases, que comienzan en el momento de la ingestión de la sobredosis.



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

Puede aparecer hepatotoxicidad. La mínima dosis tóxica es de 6 g en adultos y más de 100 mg/kg de peso en niños. Dosis superiores a 20-25 g son potencialmente fatales. Los síntomas de la hepatotoxicidad incluyen náuseas, vómitos, anorexia, malestar, diaforesis, dolor abdominal y diarrea. La hepatotoxicidad no se manifiesta hasta pasadas 48-72 horas después de la ingestión. Si la dosis ingerida fue superior a 150 mg/kg o no puede determinarse la cantidad ingerida, hay que obtener una muestra de Acetaminofen sérico a las 4 horas de la ingestión. En el caso de que se produzca hepatotoxicidad, realizar un estudio de la función hepática y repetir el estudio con intervalos de 24 horas. El fallo hepático puede desencadenar encefalopatía, coma y muerte.

Niveles plasmáticos de Acetaminofen superiores a 300 µg/ml, encontrados a las 4 horas de la ingestión, se han asociado con el daño hepático producido en el 90% de los pacientes. Éste comienza a producirse cuando los niveles plasmáticos de Acetaminofen a las 4 horas son superiores a 120 µg/ml o superiores a 30 µg/ml a las 12 horas de la ingestión.

La ingestión crónica de dosis superiores a 4 g/día puede dar lugar a hepatotoxicidad transitoria. Los riñones pueden sufrir necrosis tubular, y el miocardio puede resultar lesionado.

### Tratamiento:

#### Ejemplo:

En todos los casos se procederá a aspiración y lavado gástrico, preferiblemente dentro de las 4 horas siguientes a la ingestión.

Existe un **antídoto específico** para la toxicidad producida por Acetaminofen: la Nacetilcisteína. Se recomiendan 300 mg/kg de N-acetilcisteína (equivalentes a 1,5 ml/kg de solución acuosa al 20%; pH: 6,5), administrados **por vía I.V.** durante un período de 20 horas y 15 minutos, según el siguiente esquema:

#### a. Tratamiento Adultos

##### Ejemplo:

1. Dosis de ataque: 150 mg/kg (equivalentes a 0,75 ml/kg de solución acuosa al 20% de Nacetilcisteína; pH: 6,5), lentamente por vía intravenosa o diluidos en 200 ml de dextrosa al 5%, durante 15 minutos.

2. Dosis de mantenimiento:

a) Inicialmente se administrarán 50 mg/kg (equivalentes a 25 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 500 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 4 horas.

b) Posteriormente, se administrarán 100 mg/kg (equivalentes a 0,50 ml/kg de solución acuosa al 20% de N-acetilcisteína; pH: 6,5), en 1000 ml de dextrosa al 5% en infusión lenta durante 16 horas.

#### b. Tratamiento Niños

##### Ejemplo:

El volumen de la solución de dextrosa al 5% para la infusión debe ser ajustado en base a la edad y al peso del niño, para evitar congestión vascular pulmonar. La efectividad del antídoto es máxima si se administra antes de que transcurran 8 horas tras la intoxicación. La efectividad disminuye progresivamente a partir de la octava hora, y es ineficaz a partir de las 15 horas de la intoxicación. La administración de la solución acuosa de N-acetilcisteína al 20% podrá ser interrumpida cuando los resultados del examen de sangre muestren niveles hemáticos de Acetaminofen inferiores a 200 µg/ml. Efectos adversos de la N-acetilcisteína por vía IV: excepcionalmente, se han observado erupciones cutáneas y anafilaxia, generalmente en el intervalo entre 15 minutos y 1 hora desde el comienzo de la infusión.

Por **vía oral**, es preciso administrar el antídoto de N-acetilcisteína antes de que transcurran 10 horas desde la sobredosificación. La dosis de antídoto recomendada para los adultos es:

- una dosis única de 140 mg/kg de peso corporal.
- 17 dosis de 70 mg/kg de peso corporal, una cada 4 horas.

Cada dosis debe diluirse al 5% con una bebida de cola, zumo de uva, naranja o agua, antes de ser administrada, debido a su olor desagradable y a sus propiedades irritantes o esclerosantes. Si la dosis se vomita en el plazo de una hora después de la



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

administración, debe repetirse. Si resulta necesario, el antídoto (diluido con agua) puede administrarse mediante la intubación duodenal.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

#### 5.1. Propiedades Farmacodinámicas:

##### Ejemplo:

Grupo farmacoterapéutico: analgésicos y antipiréticos: anilidas  
Código ATC: N02BE01

El Acetaminofen es un fármaco analgésico que también posee propiedades antipiréticas. El mecanismo de la acción analgésica no está totalmente determinado. El Acetaminofen puede actuar predominantemente inhibiendo la síntesis de prostaglandinas a nivel del sistema nervioso central y en menor grado bloqueando la generación del impulso doloroso a nivel del sistema periférico. La acción periférica de la síntesis o de la acción de otras sustancias que sensibilizan los nociceptores ante estímulos mecánicos o químicos.

Probablemente, el Acetaminofen produce el efecto antipirético actuando a nivel central sobre el centro hipotalámico regulador de la temperatura, para producir una vasodilatación periférica que da lugar a un aumento de sudoración y de flujo de sangre en la piel y pérdida de calor. La acción a nivel central probablemente está relacionada con la inhibición de síntesis de prostaglandinas en el hipotálamo.

#### 5.2. Propiedades Farmacocinéticas

##### Ejemplo:

Por vía oral su biodisponibilidad es del 75-85%. Es absorbido amplia y rápidamente, las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en función de la forma farmacéutica con un tiempo hasta la concentración máxima de 0,5-2 horas. El grado de unión a proteínas plasmáticas es de un 10%. El tiempo que transcurre hasta lograr el efecto máximo es de 1 a 3 horas, y la duración de la acción es de 3 a 4 horas. El metabolismo del Acetaminofen experimenta un efecto de primer paso hepático, siguiendo una cinética lineal. Sin embargo, esta linealidad desaparece cuando se administran dosis superiores a 2 g. El Acetaminofen se metaboliza fundamentalmente en el hígado (90-95%), siendo eliminado mayoritariamente en la orina como un conjugado con el ácido glucurónico, y en menor proporción con el ácido sulfúrico y la cisteína; menos del 5% se excreta en forma inalterada. Su semivida de eliminación es de 1,5-3 horas (aumenta en caso de sobredosis y en pacientes con insuficiencia hepática, ancianos y niños). Dosis elevadas pueden saturar los mecanismos habituales de metabolización hepática, lo que hace que se utilicen vías metabólicas alternativas que dan lugar a metabolitos hepatotóxicos y posiblemente nefrotóxicos, por agotamiento de glutatión.

#### 5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

##### Ejemplo:

El Acetaminofen, a dosis terapéuticas, no presenta efectos tóxicos y únicamente a dosis muy elevadas causa necrosis centrolobulillar hepática en los animales y en el hombre. Igualmente a niveles de dosis muy altos, el Acetaminofen causa metahemoglobinemia y hemólisis oxidativa en perros y gatos y muy rara vez en humanos. Se han observado en estudios de toxicidad crónica, subcrónica y aguda, llevados a cabo con ratas y ratones, lesiones gastrointestinales, cambios en el recuento sanguíneo, degeneración del hígado y parénquima renal, incluso necrosis. Por un lado, las causas de estos cambios se han atribuido al mecanismo de acción y por otro lado, al metabolismo del Acetaminofen. Se ha visto también en humanos, que los metabolitos parecen producir los efectos tóxicos y los correspondientes cambios en los órganos. Además, se ha descrito casos muy raros de hepatitis agresiva crónica reversible durante el uso prolongado (ej. 1 año) con dosis terapéuticas. En el caso de dosis subtóxicas, pueden aparecer signos de intoxicación a las 3 semanas de tratamiento. Por lo tanto, Acetaminofen no deberá tomarse durante largos periodos de tiempo y tampoco a dosis altas. Investigaciones adicionales no mostraron evidencia de un riesgo genotóxico de Acetaminofen relevante a las dosis terapéuticas, es decir, a dosis no tóxicas.

Estudios a largo plazo en ratas y ratones no produjeron evidencia de tumores con dosis de Acetaminofen no hepatotóxicas.

Fertilidad: los estudios de toxicidad crónica en animales demuestran que dosis elevadas de Acetaminofen producen atrofia testicular e inhibición de la espermatogénesis; se desconoce la importancia de este hecho para su uso en humanos.

### 6. DATOS FARMACÉUTICOS:



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

### 6.1. Lista cualitativa de excipientes

**Ejemplo:**

Polietilenglicol 600  
Glicerol  
Esencia de frambuesa  
Sacarina sódica  
Azorrubina (carmoisina) (E-122)  
Ácido benzoico (E-210)  
Agua purificada

### 6.2. Incompatibilidades

**Ejemplo:**

No se han descrito.

### 6.3. Período de validez aprobado

**Ejemplo:**

36 meses

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

**Ejemplo:**

No se precisan precauciones especiales de conservación.

### 6.5. Sistema envase cierre

**Ejemplo:**

Frasco de polietileno tereftalato (PET), con tapón perforado de polipropileno y tapa a rosca de seguridad de polietileno del alta densidad (HDPE).

#### a. Medida dispensadora:

**Ejemplo:**

Jeringa de polipropileno para uso oral de 5 mL.

#### b. Uso correcto de la medida dispensadora:

**Ejemplo:**

- 1.- Introducir la jeringa, presionando en el orificio del tapón perforado.
- 2.- Invertir el frasco y retirar la dosis necesaria.
- 3.- Administrar directamente o diluir con agua, leche o jugo de frutas.
- 4.- La jeringa debe lavarse con agua después de cada toma.

Tápese bien el frasco después de cada administración.

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.

### 6.6 Presentaciones aprobadas:

**Ejemplo:**

Frasco contentivo de 30, 60 y 90 mL

#### a. Muestra medica aprobada



## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

### **Ejemplo:**

Frasco contentivo de 5 mL

### **6.7 Conservación:**

### **Ejemplo:**

Consérvese a temperaturas inferiores a 30° C

### **6.8 Tipo de dispensación:**

### **Ejemplo:**

Sin prescripción facultativa

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:**

### **Ejemplo:**

Laboratorio INHRR, C. A. Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos, Caracas - República Bolivariana de Venezuela. Código postal 1041. Teléfonos (0058-0212) 219-1654 / 219-1622. RIF G-20000101-1.

## **8. REPRESENTANTE:**

### **Ejemplo:**

Laboratorio INHRR, C. A. Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos, Caracas - República Bolivariana de Venezuela. Código postal 1041. Teléfonos (0058-0212) 219-1654 / 219-1622. RIF G-20000101-1.

## **9. FABRICANTE:**

### **Ejemplo:**

Laboratorio INHRR, C. A. Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos, Caracas - República Bolivariana de Venezuela. Código postal 1041. Teléfonos (0058-0212) 219-1654 / 219-1622. RIF G-20000101-1.

## **10. FABRICANTE ENVASADOR:**

### **Ejemplo:**

No posee fabricante envasador

## **11. PROPIETARIO:**

### **Ejemplo:**

Laboratorio INHRR, C. A. Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos, Caracas - República Bolivariana de Venezuela. Código postal 1041. Teléfonos (0058-0212) 219-1654 / 219-1622. RIF G-20000101-1.

## **12. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO:**

### **Ejemplo:**

E.F. 49.302

## **13. FECHA DE AUTORIZACIÓN REGISTRO SANITARIO**

### **Ejemplo:**

10 de Marzo de 1995





## Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Ciudad Universitaria UCV, Los Chaguaramos,  
Caracas - República Bolivariana de Venezuela Cod. 1041  
Teléfono: (0058-0212) 219.1622  
<http://www.inhrr.gob.ve>  
RIF: G-20000101-1

### 14. RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

**Ejemplo:**

10 de Marzo de 2002

### 15. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

**Ejemplo:**

Febrero 2010