



## 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:

Oncotaxel 40 mg/ mL Solucion Concentrada Para Infusión Intravenosa

#### 2. PRINCIPIOS ACTIVOS:

a. Cada Frasco Ampolla contiene:

b. Denominación Común Internacional	Cantidad	b. Denominación Común Internacional	Cantidad
Docetaxel (como Docetaxel Trihidrato 0,08535g)	0,08g		

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA:

Solucion para Infusión Intravenosa

Solución clara viscosa, amarillo brillante.

#### 4. DATOS CLÍNICOS:

##### • CONDICIONES DE USO

##### 4.1 Indicaciones Terapéuticas Aprobadas:

Tratamiento del cáncer avanzado de mama y en el tratamiento del cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas.

Tratamiento del cáncer de ovario

Tratamiento del cáncer de mamas localmente avanzado o metastasico resistente a la quimioterapia citotóxica con una antraciclina.

Tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, no resecable con buen estado funcional, indicado como monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterapicos.



## 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

En combinación con cisplatino para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado, irresecable o metastasico, en quienes no han recibido quimioterapia previa.

En combinación con capecitabina para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastasico resistente a la quimioterapia citotóxica con antraciclinas.

Tratamiento del cáncer gástrico avanzado como monoterapia o tratamiento combinado con cisplatino y 5- Fluoracilo.

Tratamiento de pacientes con cáncer metastasico de mama en combinación con doxorubicina.

Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastasico andrógeno-independiente en combinación con prednisona

### 4.2 Posologías Aprobadas:

1.-Tratamiento del cáncer avanzado de mama y en el tratamiento del cáncer avanzado de pulmón de células no pequeñas; Tratamiento del cáncer de mamas localmente avanzado o metastásico resistente a la quimioterapia citotóxica con una antraciclina y en Tratamiento del cáncer gástrico avanzado como monoterapia o tratamiento combinado con cisplatino y 5-Fluoracilo: 75-100 mg/m<sup>2</sup> por infusión intravenosa de 1 hora, cada 3 semanas.

2.- Tratamiento del cáncer de ovario: 100 mg/m<sup>2</sup> cada 3 semanas.

3.- Tratamiento del carcinoma de células escamosas de cabeza y cuello localmente avanzado, no resecable con buen estado funcional, indicado como monoterapia o en combinación con otros agentes quimioterápicos; En combinación con cisplatino para el tratamiento del cáncer de pulmón de células no pequeñas localmente avanzado, irresecable o metastásico, en quienes no han recibido quimioterapia previa; En combinación con capecitabina para el tratamiento del cáncer de mama localmente avanzado o metastasico resistente a la quimioterapia citotóxica con antraciclinas; Tratamiento de pacientes con cáncer metastasico de mama en combinación con doxorubicina y Tratamiento de pacientes con cáncer de próstata metastasico andrógeno-independiente en combinación con prednisona: 75 mg/m<sup>2</sup> en infusión intravenosa cada 3 semanas.

**PREMEDICACIÓN:** a fin de reducir las reacciones adversas como lo es la retención de líquido, se recomienda que cada paciente deba ser premedicado con corticosteroides orales tales como dexametasona en una dosis de 16 mg/día durante 3 días, comenzando el día 1 antes de la administración de Docetaxel.

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

a) Preparación para la administración intravenosa: tomar el número de viales requeridos de Docetaxel del refrigerador, y dejarlos reposar por 5 minutos para que alcancen la temperatura ambiente. Retirar los contenidos completos del vial de solvente con una jeringa y transferirlos al vial de Docetaxel. Rotar suavemente cada vial con la premezcla de solución durante aproximadamente 15-45 segundos a fin de asegurar una mezcla completa del concentrado y el diluyente. La solución debe ser clara y homogénea. Puede existir la presencia de espuma, la cual se debe al Polisorbato 80. La solución de premezcla de Docetaxel contiene 10 mg de Docetaxel / ml, la misma deberá ser utilizada inmediatamente o almacenada en refrigeración entre 2°C y 8°C, sin congelar, o a temperatura ambiente durante un periodo máximo de 8 horas.

b) Preparación de la solución para infusión: asépticamente, retirar la cantidad requerida 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

solución de premezcla de Docetaxel con una jeringa calibrada e inyectar el volumen de premezcla dentro de una bolsa o frasco para infusión de 250 ml que contenga Cloruro de Sodio para Inyección IV al 0.9% ó Dextrosa para Inyección IV al 5%, a fin de producir una concentración final de 0.3 a 0.9 mg de Docetaxel / ml. La solución de infusión debe ser mezclada luego fuertemente mediante rotación manual. Si se requiere una dosis de docetaxel mayor de 200 mg, utilizar un mayor volumen de las soluciones para infusión de manera que no se obtenga una concentración superior a 0.74 mg/ml de docetaxel.

La infusión de Docetaxel debe ser inspeccionada visualmente para determinar la presencia de partículas o decoloración, siempre que la solución y el envase lo permitan. Si existe precipitación, entonces la solución debe ser desechada.

Administrar intravenosamente la solución para infusión de Docetaxel como una infusión de 1 hora, bajo condiciones de temperatura ambiente e iluminación normal.

No se recomienda el contacto del concentrado no diluido con el equipo plastificado de PVC ni con los aparatos usados para preparar soluciones para infusión.

c) Precaución en la Preparación y Administración: se deben considerar los procedimientos estándar para el manejo adecuado y la disposición de las drogas anti-cáncer. Se han editado algunas normas, sin embargo, se debe adoptar el siguiente procedimiento general. Docetaxel es un compuesto potencialmente tóxico y se debe tener cuidado mientras se esté manipulando y preparando la solución de Docetaxel.

Se recomienda el uso de guantes y ropa protectora y solo un experto debe reconstituir el agente. En el caso de que la solución de Docetaxel concentrada, la solución de premezcla o la solución de infusión estén en contacto directo con la piel, la piel debe ser lavada inmediatamente con agua y jabón. Si están en contacto directo con los ojos o mucosas sensibles, la membrana debe ser lavada inmediatamente y fuertemente con agua.

Se deben tomar precauciones adecuadas mientras se está ejecutando el esquema usado para reconstituir la solución.

**INSTRUCCIONES PARA SU USO / MANIPULACIÓN:** este es un agente Citotóxico potente. Usar solo después de leer las instrucciones en el prospecto interno.

Es peligroso tomar esta preparación, excepto bajo supervisión médica.

Mantener fuera del alcance de los niños.

**Reconstitución:** Reconstituir usando un solvente para Docetaxel Inyección Concentrada. Rotar el vial suavemente y dejar reposar la premezcla por 5 minutos. Usar la premezcla de Docetaxel para una dilución adicional.

### **b. Dosis Máxima Aprobada:**

No se han descrito.

### **c. En caso de insuficiencia renal:**

No se han descrito.

### **d. En caso de insuficiencia hepática:**

No se han descrito.



## 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

### 4.3 Vía de Administración:

Intravenosa.

### • RESTRICCIONES DE USO

### 4.4 Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al docetaxel o a cualquiera de los excipientes de la formula.

Embarazo y lactancia.

Neutropenia inferior a 1500 células /mm<sup>3</sup>.

### 4.5 Advertencias:

Se debe premedicar al paciente con corticosteroides, con la administración de la formula.

#### a. Precauciones de empleo:

NIÑOS: No se ha establecido la seguridad y efectividad de Docetaxel en pacientes pediátricos menores de 16 años.

ANCIANOS: NO se requiere ajustes de dosificación para su uso en ancianos.

OTROS: Docetaxel debe ser administrado bajo supervisión de un médico experimentado en el uso de agentes quimioterapéuticos para cáncer. Puesto que pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad significantes, el control apropiado de las complicaciones es posible solo cuando las facilidades de diagnóstico adecuado y tratamiento están realmente disponibles. Durante la infusión, se recomienda que las funciones vitales sean estrechamente monitoreadas. A fin de reducir la retención de líquido, todos los pacientes deben ser premedicados con corticosteroides orales como por ejemplo la Dexametasona en dosis de 16 mg por día por 4-5 días, comenzando 1 día antes de la administración de Docetaxel.

Los pacientes deben ser tratados con Docetaxel solo cuando el recuento de neutrófilo en línea base sea  $>1500/\text{mm}^3$ . El monitoreo frecuente del recuento sanguíneo completo debe ser realizado regularmente durante la terapia de Docetaxel. La dosis subsiguiente de Docetaxel debe ser reducida en caso de una neutropenia grado IV (recuento de neutrófilo  $<500/\text{mm}^3$ ) con una duración de 7 días o más.

Pueden ocurrir reacciones de hipersensibilidad unos cuantos minutos después del inicio de la infusión de Docetaxel. Los pacientes que han desarrollado reacciones de hipersensibilidad severa, no deben ser dosificados nuevamente con Docetaxel.

Se puede observar una neuropatía periférica en unos pocos pacientes durante la terapia con Docetaxel. Se sugiere una subsiguiente reducción de dosis en el caso de neuropatía periférica. Las reacciones de piel tales como eritema de piel localizado de las extremidades (dolor de la mano y la planta del pie) con edema, seguido por descamación, han sido reportados con la terapia de Docetaxel. Este tipo de toxicidad puede llevar a la interrupción o suspensión de la terapia.

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

No se han descrito.



## 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

#### 4.6 Interacción con otros medicamentos:

Estudios In vitro han mostrado que el metabolismo de Docetaxel puede ser modificado por la administración concomitante del compuesto que induce, inhibe o son metabolizados por el citocromo P450 3A4, tales como ciclosporina, terfenadina, ketoconazol, eritromicina y troleandromicina. Se debe tener cuidado con esas drogas cuando se están tratando pacientes con Docetaxel, ya que existe un potencial de interacción significativa.

#### 4.7 Otras interacciones:

No se han descrito.

#### 4.8 Interferencias con pruebas de diagnóstico:

No se han descrito.

#### 4.9 Embarazo:

Debido a que la seguridad de Docetaxel no ha sido establecida, las mujeres potencialmente fértiles deben ser advertidas de evitar quedar embarazadas durante la terapia con Docetaxel.

#### 4.10 Lactancia:

No se sabe si Docetaxel es excretado en la leche humana. Debido al potencial de Docetaxel para producir reacciones adversas serias en infantes lactantes, las madres deben discontinuar la lactancia antes de tomar la droga.

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

No se han descrito.

#### 4.12 Reacciones Adversas:

Hematológicas: Neutropenia, dosis limitante, anemia.

Dermatológicas: Síndrome mano- pie, rash, alopecia.

Gastrointestinales: Náuseas, vómitos, estomatitis, diarrea.

Otras: Neuropatía periférica, mialgias astenia, síndrome de retención de líquidos, reacciones de hipersensibilidad.

#### 4.13 Sobredosis:

No existe antídoto conocido para la sobredosis de Docetaxel. La complicación conocida de sobredosis incluye neutropenia, reacciones cutáneas y neuropatía sensitiva.

**Tratamiento:** El paciente debe ser mantenido en una unidad especializada, y las funciones vitales deben ser cuidadosamente monitoreadas en los casos de sobredosis y mialgias, hipertensión y reacciones en el sitio de la inyección



## 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

### a. Tratamiento Adultos:

No se han descrito.

### b. Tratamiento Niños:

No se han descrito.

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

### 5.1 Propiedades Farmacodinámicas:

Grupo Farmacoterapéutico: Taxanos

Código ATC: L01C D02

El docetaxel es un antineoplásico que pertenece a la familia de los taxoides.

El docetaxel actúa uniéndose a la tubulina libre en el citoplasma celular y promueve un ensamblaje estable de los microtubulos e inhibe su desensamblaje, por lo cual inhibe la mitosis celular.

### 5.2 Propiedades Farmacocinéticas:

Con una dosificación de 100mg/m<sup>2</sup> de superficie corporal en administración única durante una hora, cada 3 semanas, se presenta con una farmacocinética lineal y sugiere un modelo tri-compartamental con una eliminación de primer orden.

Docetaxel se une extremadamente a las proteínas plasmáticas (>95%) tanto IN VIVO como IN VITRO, preferiblemente a las glucoproteínas ácidas. El volumen aparente de distribución se estima en 67,3L/m<sup>2</sup>.

La biliar es la principal vía de excreción (aproximadamente 75% en 48 horas). La excreción renal es escasa (aproximadamente 5% en 24 horas). El clearance parece ser independiente de la edad, pero puede estar disminuido en casos de insuficiencia hepática (aproximadamente hasta un 33%)

### 5.3 Datos Preclínicos sobre seguridad:

No se han descrito.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS:

### 6.1 Lista cualitativa de Excipientes:

Polisorbato 80.

Ampolla Solvente: Alcohol 95% y Agua para Inyección.

### 6.2 Incompatibilidades:

No se han descrito.

### 6.3 Periodo de Validez Aprobado:



## 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

Para el Producto: 24 meses tentativos.

Para el Producto Reconstituido en el solvente: 08 horas.

Para el producto diluido en Cloruro de Sodio al 0,9% y Dextrosa al 5%: 8 horas.

### 6.4 Precauciones Especiales de Conservación:

Para el Producto diluido: almacenado a temperatura inferiores a 30°C

### 6.5 Sistema Envase Cierre:

Frasco Ampolla de Vidrio tubular transparente tipo I, con tapon de Butilo color gris, sello de seguridad de Aluminio y cubierta Flip Off color azul, acompañado de Frasco Ampolla de Vidrio tubular transparente tipo I, con tapon de Butilo color gris con sello de seguridad de Aluminio y cubierta Flip Off color azul contentivo de solvente.

#### a. Medida Dispensadora:

No posee medida dispensadora.

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

No posee medida dispensadora.

### 6.6 Presentaciones Aprobadas:

Estuche de carton contentivo con frasco ampolla del producto contentivo de 0,5 y/o 2mL, acompañado de frasco ampolla contentivo de 1,5 y/o mL de solvente.

#### a. Muestras Medicas Aprobadas:

No posee muestras médicas.

### 6.7 Conservación:

Conservese bajo refrigeración (2°C-8°C)

### 6.8 Tipo de Dispensación:

Con prescripción facultativa.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:

Laboratorio Behrens, C.A.

## 8. REPRESENTANTE:

Laboratorio Behrens, C.A.

## 9. FABRICANTE:

Okasa Pharma PVT Ltd., India.



## 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

**10. FABRICANTE ENVASADOR:**

No posee fabricante envasador.

**11. PROPIETARIO:**

Laboratorio Behrens, C.A.

**12. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO:**

E.F.36.874

**13. FECHA DE AUTIZACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO:**

25 de Febrero del 2008.

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

Se encuentra vigente el producto.

**15. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:**

25 de Febrero del 2008.





## **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



## 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

### INSTRUCCIONES DE LLENADO

#### 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)



## 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 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)  
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).



## 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

### a. Precauciones de empleo

#### 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.



## 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

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



## 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 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

#### 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



## 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

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.

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.



## 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

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 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.





## 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

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:

#### 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:



## 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 30, 60 y 90 mL

### **a. Muestra medica aprobada**

### **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**



## 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:**

10 de Marzo de 1995

#### 14. RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

**Ejemplo:**

10 de Marzo de 2002

#### 15. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

**Ejemplo:**

Febrero 2010