



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:

CUTIVATE 0,05% CREMA TOPICA

2. PRINCIPIOS ACTIVOS:

a. Cada 100 g contiene:

b. Denominación Común Internacional	Cantidad	b. Denominación Común Internacional	Cantidad
Propionato de fluticasona (equivalente a la piel humana) (micronizado).	0,05 g		

3. FORMA FARMACÉUTICA:

Crema tópica

4. DATOS CLÍNICOS:

• CONDICIONES DE USO

4.1 Indicaciones Terapéuticas Aprobadas:

La preparación CUTIVATE en Crema se indica en adultos, niños mayores de 1 año. Tratamiento tópico de los procesos inflamatorios de dermatosis que son responden a corticoesteroides como dermatitis atópica y psoriasis como por ejemplo:

- Eccema, incluyendo eccemas atópicos, infantiles y discoides
- Prurigo nodular
- Psoriasis (con exclusión de psoriasis diseminada en placa)
- Neurodermatosis, incluyendo liquen simple
- Liquen plano
- Dermatitis seborreica
- Reacciones de sensibilidad por contacto



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

- Lupus eritematoso discoide
- Auxiliar en el tratamiento con esteroides sistémicos de la eritrodermia generalizada
- Reacciones a las picaduras de insectos
- Sarpullido

REDUCCIÓN DEL RIESGO DE RECIDIVA

La preparación CUTIVATE en Crema se indica en la reducción del riesgo de recidiva del eccema atópico crónico y recurrente, después de haber tratado eficazmente un episodio agudo.

4.2 Posologías Aprobadas:

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

TRATAMIENTO DE DERMATOSIS INFLAMATORIAS

En adultos, niños mayores de 1 año de edad, aplique una capa delgada de CUTIVATE en Crema en las áreas afectadas de la piel, una o dos veces al día (véase Advertencias y Precauciones).

REDUCCIÓN DEL RIESGO DE RECIDIVA

Después de haber tratado un episodio agudo con eficacia, se deberá reducir la frecuencia de la aplicación a un régimen posológico de una aplicación diaria, dos veces por semana y sin oclusión. Se deberá seguir aplicando el medicamento en todos los sitios previamente afectados, o en aquellos sitios donde se pudiera presentar una recidiva. Este régimen posológico deberá combinarse con el uso diario y rutinario de emolientes. Se deberá reevaluar la enfermedad de manera periódica (véase Advertencias y Precauciones).

b. Dosis Máxima Aprobada:

c. En caso de insuficiencia renal:

d. En caso de insuficiencia hepática:

4.3 Vía de Administración:

Tópica

• RESTRICCIONES DE USO

4.4 Contraindicaciones:

- Rosácea.
- Acné vulgar.
- Dermatitis peribucal.
- Infecciones cutáneas primarias de origen vírico (p.ej., herpes simple, varicela).
- Hipersensibilidad a cualquiera de los ingredientes.
- Prurito perianal y genital.



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 uso de la preparación CUTIVATE en Crema no se indica en el tratamiento de lesiones cutáneas primarias infectadas, ocasionadas por infecciones de origen micótico o bacteriano.
- Dermatitis en lactantes menores de tres meses de edad, incluyendo dermatitis y erupciones del pañal.
- Reacción local de vacunas y tuberculosis
- El vendaje oclusivo sobre las lesiones agudas en fase exudativa.

4.5 Advertencias:

Especialmente en lactantes y niños, la aplicación de dosis elevadas durante periodos prolongados y en áreas extensas de superficie corporal podría producir insuficiencia suprarrenal. Los niños y lactantes exhiben una mayor proporción de área de superficie corporal-peso corporal que los adultos. Por tanto, en comparación con los adultos, los niños y lactantes podrían absorber cantidades proporcionalmente mayores de corticoesteroides tópicos, siendo así más sensibles a una toxicidad sistémica. Al utilizar la preparación CUTIVATE en Crema, se debe tener cuidado en garantizar que la cantidad aplicada sea la mínima que brinde un beneficio terapéutico.

La cara, más que otras áreas del cuerpo, podría exhibir cambios atróficos posteriores a un tratamiento por periodos prolongados con corticoesteroides tópicos potentes. Esto debe tenerse presente al tratar enfermedades como psoriasis, lupus eritematoso discoide y eccema severo.

Si se aplica en los párpados, se debe tener cuidado en garantizar que la preparación no entre a los ojos, con la finalidad de evitar el riesgo de desarrollar irritación local o glaucoma.

Por diversas razones, los esteroides tópicos podrían ser peligrosos en presencia de psoriasis. Entre éstas se incluyen recidivas de rebote, desarrollo de tolerancia, riesgo de desarrollar psoriasis pustulosa generalizada y desarrollo de toxicidad local o sistémica ocasionada por un deterioro de la función protectora de la piel. Si se emplea en pacientes con psoriasis, es importante instituir una supervisión cuidadosa de los mismos.

Siempre se debe emplear una terapia antimicrobiana adecuada al tratar lesiones inflamatorias infectadas. Si el paciente experimenta algún tipo de diseminación infecciosa, es necesario suspender la terapia con corticoesteroides tópicos y administrar sistémicamente alguna terapia con agentes antimicrobianos.

Las infecciones de origen bacteriano proliferan por las condiciones de calor y humedad inducidas por los vendajes oclusivos, por lo cual se debe limpiar la piel antes de aplicar un vendaje nuevo.

Es demasiado improbable que se produzca una supresión sintomática del eje HHS (concentraciones plasmáticas matutinas de cortisol inferiores a 5 microg/dL), a partir del uso terapéutico de la preparación CUTIVATE en Crema, a menos que se apliquen más de 20 g al día y se trate más del 50% de la superficie corporal de un adulto.

La preparación CUTIVATE en Crema contiene el excipiente imidazolidinil urea (imidurea), el cual libera pequeñas cantidades de formaldehído como producto de degradación.

El formaldehído es capaz de ocasionar sensibilización o irritación alérgica al entrar en contacto con la piel.

a. Precauciones de empleo:

(Véase Precauciones)

b. Información importante sobre algunos componentes del producto:



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:

Ninguna notificada.

4.7 Otras interacciones:

4.8 Interferencias con pruebas de diagnóstico:

4.9 Embarazo:

La administración tópica de corticoesteroides a animales preñadas es capaz de ocasionar anomalías en el desarrollo fetal. Aún no se establece la pertinencia de este hallazgo en los seres humanos; sin embargo, la administración de propionato de fluticasona durante el embarazo sólo debe considerarse si el beneficio esperado para la madre excede cualquier posible riesgo para el feto.

4.10 Lactancia:

Aún no se investiga el grado de excreción del propionato de fluticasona en la leche materna humana. Al obtener concentraciones plasmáticas cuantificables en ratas lactantes de laboratorio, después de administrar dosis subcutáneas, hubo indicios de propionato de fluticasona en la leche. Sin embargo, es posible que las concentraciones plasmáticas observadas en pacientes, después de la aplicación cutánea de propionato de fluticasona a las dosis recomendadas, sean bajas.

4.11 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria:

Ninguno notificado

4.12 Reacciones Adversas:

A continuación se listan los efectos adversos por clase de sistema de órganos y frecuencia de incidencia. La frecuencia de incidencia se define como: muy común, ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$), no común ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$), rara ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$) y muy rara ($< 1/10,000$), con inclusión de casos aislados. Por lo general, los eventos muy comunes, comunes y no comunes se determinaron a partir de los datos obtenidos de estudios clínicos. Al asignar categorías de frecuencia a los efectos adversos derivados de los datos obtenidos de estudios clínicos, no se tomaron en cuenta las tasas observadas en los grupos tratados con placebo y con agentes comparativos, ya que estas tasas generalmente fueron similares a las observadas en el grupo bajo tratamiento activo. Los eventos raros y muy raros generalmente se determinaron a partir de datos espontáneos.

Infecciones e infestaciones

Muy rara: Infección secundaria.

Al utilizar corticoesteroides, se han producido notificaciones de infecciones secundarias, especialmente cuando se emplean vendajes oclusivos o cuando se encuentran implicados pliegues de la piel.

Trastornos del sistema inmunitario



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

Muy raro: Hipersensibilidad.

Si aparecen signos de hipersensibilidad, se deberá suspender la aplicación en forma inmediata.

Trastornos endocrinos

Muy raros: Características de hipercortisolismo.

El uso de grandes cantidades de corticoesteroides durante periodos prolongados, o el tratamiento de áreas extensas, podría ocasionar una absorción sistémica suficientemente significativa para producir las características del hipercortisolismo. Es más probable que este efecto se presente en lactantes y niños, así como en aquellos pacientes que empleen vendajes oclusivos. En los lactantes, el pañal podría desempeñar el papel de vendaje oclusivo (véase Advertencias y Precauciones).

Trastornos vasculares

Muy raro: Dilatación de los vasos sanguíneos superficiales.

Cualquier tratamiento intensivo y prolongado con preparaciones de corticoesteroides altamente activos es capaz de ocasionar una dilatación de los vasos sanguíneos superficiales.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy raros: Adelgazamiento, formación de estrías, hipertrichosis, hipopigmentación, exacerbación de dermatosis, psoriasis pustulosa.

Se han producido notificaciones de escozor local y prurito; sin embargo, en estudios clínicos, las tasas de incidencia de estos efectos adversos generalmente fueron similares a las observadas en los grupos tratados con placebo y con agentes comparativos.

Cualquier tratamiento intensivo y prolongado con preparaciones de corticoesteroides altamente activos es capaz de ocasionar cambios atróficos locales en la piel, como adelgazamiento, formación de estrías, hipertrichosis e hipopigmentación.

Al utilizar corticoesteroides, se han producido notificaciones de exacerbación de los signos y síntomas de las dermatosis y dermatitis alérgica por contacto.

El tratamiento de la psoriasis con algún corticoesteroide (o la suspensión del mismo) podría provocar la forma pustulosa de la enfermedad.

Común: Prurito.

No común: Escozor local.

4.13 Sobredosis:

Es demasiado improbable que se produzca una sobredosificación aguda, sin embargo, en caso de sobredosificación crónica o abuso, se podrían manifestar las características del hipercortisolismo.

En esta situación, se deberá suspender el tratamiento con esteroides tópicos de manera gradual y bajo la supervisión de un médico, debido al riesgo de insuficiencia suprarrenal.

Tratamiento:

a. Tratamiento Adultos:

b. Tratamiento Niños:

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

5.1 Propiedades Farmacodinámicas:



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

Grupo Farmacoterapéutico: Corticosteroide

Código ATC: D07AC17

5.2 Propiedades Farmacocinéticas:

Absorción

Después de su administración tópica u oral, su biodisponibilidad es muy baja debido a que experimenta una limitada absorción cutánea y gastrointestinal, así como un amplio metabolismo de primer paso. Su biodisponibilidad oral se aproxima al cero, debido a que experimenta una absorción deficiente y un amplio metabolismo de primer paso. Por tanto, el grado de exposición sistémica al propionato de fluticasona, a partir de cualquier tipo de ingestión de propionato de fluticasona en crema, será bajo.

Distribución

Los estudios sobre distribución han demostrado que: sólo pequeñas cantidades del compuesto administrado vía oral alcanzan la circulación sistémica y, asimismo, cualquier cantidad de propionato de fluticasona disponible sistémicamente experimenta una rápida eliminación biliar y se excreta en las heces.

El propionato de fluticasona no persiste en ningún tejido ni se fija a la melanina.

Metabolismo

La información farmacocinética obtenida en ratas y perros indica la existencia de una rápida eliminación y una amplia depuración metabólica. De igual manera, en el ser humano la depuración metabólica es extensa y, como consecuencia, la eliminación es rápida. Por tanto, el fármaco que ingresa a la circulación sistémica a través de la piel será inactivado en forma rápida. La ruta metabólica principal es la hidrólisis a un ácido carboxílico, el cual exhibe una actividad glucocorticoide o antiinflamatoria muy débil.

Eliminación: En todas las especies animales sometidas a pruebas, la ruta de excreción fue independiente de la vía de administración de propionato de fluticasona. La excreción es predominantemente fecal y se completa básicamente en un lapso de 48 horas.

5.3 Datos Preclínicos sobre seguridad:

Los estudios de reproducción sugieren que la administración de corticoesteroides a animales preñadas podría ocasionar anormalidades en el desarrollo fetal, incluyendo hendidura palatina/labio leporino. Sin embargo, en seres humanos, no hay indicios convincentes de que los corticoesteroides sistémicos ocasionen un aumento en la tasa de incidencia de anormalidades congénitas, como hendidura palatina o labio leporino. En un estudio realizado en ratas para evaluar la fertilidad y el desempeño reproductivo general, el propionato de fluticasona administrado vía subcutánea a hembras, a dosis de hasta 50 microgramos/kg al día, y a machos, a dosis de hasta 100 microgramos/kg al día (reducidas posteriormente a 50 microgramos/kg al día), no produjo efectos en el desempeño del apareamiento o la fertilidad. En un conjunto de análisis in vitro realizados en células bacterianas y de mamíferos, no se demostró que el propionato de fluticasona fuera mutagénico. En los estudios realizados a largo plazo para investigar el potencial carcinogénico del propionato de fluticasona, administrado vía tópica y oral, no se observaron indicios de carcinogenicidad.

6. DATOS FARMACÉUTICOS:

6.1 Lista cualitativa de Excipientes:



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

Parafina líquida
Alcohol cetosteárilico
Miristato de isopropilo
Cetomacrogol 1000
Propilenglicol
Imidurea (imidazolidinil urea)
Fosfato de sodio
Ácido cítrico monohidratado
Agua purificada.

6.2 Incompatibilidades:

Ninguna.

6.3 Periodo de Validez Aprobado:

24 Meses

6.4 Precauciones Especiales de Conservación:

Almacenar a temperaturas inferiores a 30°C.

No congelar.

6.5 Sistema Envase Cierre:

Tubo Colapsible de Aluminio con Tapa de Polipropileno

a. Medida Dispensadora:

b. Uso correcto de la Medida Dispensadora:

6.6 Presentaciones Aprobadas:

Contentivo de 10,15,25 y/o 30g en Estuche de Carton.

a. Muestras Medicas Aprobadas:

Contentivo de 3g

6.7 Conservación:

6.8 Tipo de Dispensación:

Con prescripción Facultativa

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN:



**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

GLAXOSMITHKLINEVENEZUELA, C.A, CALLE LUIS DE CAMOENS, N° 115-117, URB. LA TRINIDAD, CARACAS-REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA, APARTADO POSTAL 4641. TELEFONOS, (0058-0212) 945.21.22/FAX 943.33.33, RIF J-00021492-1

8. REPRESENTANTE:

GLAXOSMITHKLINEVENEZUELA, C.A, CALLE LUIS DE CAMOENS, N° 115-117, URB. LA TRINIDAD, CARACAS-REPUBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA, APARTADO POSTAL 4641. TELEFONOS, (0058-0212) 945.21.22/FAX 943.33.33, RIF J-00021492-1

9. FABRICANTE:

Glaxo Wellcome S.A., Brasil

10. FABRICANTE ENVASADOR:

Glaxo Wellcome S.A., Brasil

11. PROPIETARIO:

Glaxo Group LTD, Inglaterra

12. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO:

E.F. 29.246

13. FECHA DE AUTIZACIÓN DEL REGISTRO SANITARIO:

2 Junio 1997

14. FECHA DE LA RENOVACIÓN DE REGISTRO SANITARIO:

21 Enero 2002

15. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO:

GDS12/IPI02 (13/09/ 2006)



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:

Acetaminofen100 mg

Cafeína 50 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

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)
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:



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 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

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.



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

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.
- 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.



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

- **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

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:



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

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.

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.



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

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 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.



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

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:

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



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:

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

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:



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

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

14. RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Ejemplo:

10 de Marzo de 2002

15. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Ejemplo:

Febrero 2010