



## 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:

Behtinol 1mg/ mL Solución Inyectable Intravenosa.

#### 2. PRINCIPIOS ACTIVOS:

a. Cada mL contiene:

b. Denominación Común Internacional	Cantidad	b. Denominación Común Internacional	Cantidad
Cisplatino	1mg		

#### 3. FORMA FARMACÉUTICA:

Solución Inyectable Intravenosa.

Solución clara, amarillo palido.

#### 4. DATOS CLÍNICOS:

##### • CONDICIONES DE USO

##### 4.1 Indicaciones Terapéuticas Aprobadas:

Esta indicado como terapia de combinación en pacientes con tumores metastásicos de:  
Testículos, ovario, pulmón, cabeza y cuello.

##### 4.2 Posologías Aprobadas:

Nota: No deberán usarse agujas o venoclisis que contengan piezas de aluminio que pudieran entrar para la preparación o administración del mismo. El aluminio reacciona con el producto causando la la formación de precipitados y una pérdida de potencia.

Tumores testiculares Metastásicos: la dosis usual para el tratamiento de cancer testicular en combinación con otros agentesquimioterapéuticos aprobado es de 15-20mg/m<sup>2</sup> IV, diariamente



## 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

durante 5 días consecutivos, 1 vez cada 3 o 4 semanas, son repetidos por 3 ciclos.

**Tumores Ováricos metastásicos:** La dosis usual para el tratamiento de tumores ováricos metastásicos en combinación con ciclofosfamida es de 50-100mg/m<sup>2</sup> IV por ciclo, una vez cada 3 o 4 semanas. La dosis de ciclofosfamida cuando es usado en combinación con el producto es de 600mg/m<sup>2</sup> IV una vez cada 4 semanas (Día 1). En una terapia de combinación Behtinol deberá administrarse y ciclofosfamida son administrados secuencialmente.

Como agente único, deberá administrarse a una dosis de 100mg/m<sup>2</sup> IV por ciclo, una vez cada 3 o 4 semanas.

**Tumores de la Vejiga metastásicos:** Deberá administrarse como agente único a una dosis de 50-100mg/m<sup>2</sup> IV por ciclo, una vez cada 3 o 4 semanas, dependiendo del grado de exposición anterior a la terapia de radiación y/o quimioterapia previa. Para pacientes fuertemente pre-tratados es recomendada una dosis inicial de 50mg/m<sup>2</sup> por ciclo, repetida cada 4 semanas.

**Otros tumores metastásicos (Pulmón, Cabeza, Cuello):** 50-100mg/m<sup>2</sup>, una vez cada 3 a 4 semanas.

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

Se administra por vía intravenosa, después de su reposición adecuada.

Los pacientes deben ser adecuadamente hidratados antes y por 24 horas luego de la administración de cisplatino para asegurar una buena producción de orina y minimizarla nefrotoxicidad.

**Hidratación previa al tratamiento:** la hidratación puede obtenerse mediante infusión iv de 2 litros de glucosa al 5% en 1/2 o 1/3 de solución salina normal perfundida en un periodo de 2 a 4 horas.

**Administración:** Cisplatino inyección puede adicionarse a 1 litro de solución compatible recomendados por la monografía de la droga, infundido por el periodo de tiempo deseado.

**Hidratación post-tratamiento:** es importante mantener una adecuada hidratación y producción de orina por 24 horas luego de la infusión.

### **b. Dosis Máxima Aprobada:**

No se ha descrito.

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

No se ha descrito.

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

No se ha descrito.

### **4.3 Vía de Administración:**

Intravenosa.

### **• RESTRICCIONES DE USO**



## 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

#### 4.4 Contraindicaciones:

1. Hipersensibilidad al cisplatino o a cualquiera de los componentes de la fórmula.
2. Pacientes con leucopenia, trombocitopenia y anemia severa.
3. Durante el tratamiento con este producto no deben emplearse antibióticos aminoglucósidos.
4. Lesión renal pre-existente.
5. Mielosupresión.
6. Pacientes con daños en la audición.
7. Vacunación con vacunas vivas atenuada y con vacuna antimalárica.
8. No se administre en pacientes con historia de reacciones alérgicas a compuestos de platino.

#### 4.5 Advertencias:

Producto de uso delicado que debe ser administrado en pacientes hospitalizados y exclusivamente por médicos con experiencia en quimioterapia antineoplásica.

El cisplatino es una sustancia de elevada toxicidad especialmente a nivel renal, otico y gastrointestinal; también produce toxicidad a nivel de la médula ósea y del sistema nervioso central, el paciente debe ser bien hidratado antes, durante y después de la infusión del medicamento si el médico lo considera necesario puede usar una infusión de manitol como medida complementaria.

Cisplatino produce nefrotoxicidad acumulativa la cual es potenciada por antibióticos aminoglucósidos.

En la dosificación recomendada, cisplatino no debe ser suministrado más frecuentemente que una vez cada 3 o 4 semanas.

Existen reportes de neuropatías severas en pacientes en quienes los regímenes son empleados usando dosis más altas de cisplatino o frecuencias de dosis mayores que las recomendadas. Esas neuropatías pueden ser irreversibles y son observadas como parestesias en una distribución media-guante, arreflexia y pérdida de propiocepción y sensación vibratoria.

También se ha reportado una pérdida de la función motora.

Se han reportado reacciones al cisplatino semejantes a las anafilácticas. Esas reacciones han ocurrido dentro de unos cuantos minutos de la administración a los pacientes con exposición previa a cisplatino, y han sido aliviadas por la administración de epinefrina, corticosteroides y antihistamina; se debe suspender la infusión si esto ocurre.

Puesto que la ototoxicidad de cisplatino es acumulativa, se debe realizar la prueba audiométrica antes de iniciar la terapia y antes de cada dosis subsiguiente de la droga. Cisplatino puede causar daño letal cuando es administrado a mujeres embarazadas.

##### a. Precauciones de empleo:

Antes y durante el tratamiento debe hacerse control de la función renal, hepática, hematológica y una evaluación clínica neurológica y gastrointestinal. Para reducir la toxicidad, antes de iniciar terapia citostática, debe hacerse una cuidadosa hidratación 24 horas antes y durante las 24 horas posteriores a la administración del fármaco.

En caso del que el médico lo considere necesario puede emplearse una infusión de manitol



## 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

como medida complementaria.

En pacientes con antecedentes de manifestaciones alérgicas a otros productos que contengan platino, deben ser objeto de una vigilancia clínica especial.

En caso de aparecer manifestaciones de tipo anafiláctica interrumpir inmediatamente la perfusión e iniciar el tratamiento sintomático adecuado. Durante su administración debe controlarse la diuresis y los niveles de electrolitos, en particular los de magnesio, ya que el fármaco puede producir hipomagnesemia.

Los dispositivos para la administración intravenosa deben estar exentos de aluminio, ya que el cisplatino se degrada en contacto con esa sustancia.

Debe monitorearse semanalmente:

1. Función renal (el nivel de creatinina plasmática debe ser inferior a 1,5mg/ 100mL y el BUN no mayor de 25mg/ 100mL).
2. Función hepática.
3. Hematología (las plaquetas deben ser mayores de 100.000/mm<sup>3</sup> y los glóbulos rojos superiores de 4.000/mm<sup>3</sup>).
4. El examen neurológico también debe ser realizado regularmente, así como gastrointestinal.

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

No se han descrito.

### **4.6 Interacción con otros medicamentos:**

Alopurinol, colchicina, probenecid, aminoglicósidos, anfotericina B, diuréticos, del ASA, bleomicina y metotrexate.

### **4.7 Otras interacciones:**

No se han descrito.

### **4.8 Interferencias con pruebas de diagnóstico:**

No se han descrito.

### **4.9 Embarazo:**

Si esta droga es usada durante el embarazo o si la paciente queda embarazada mientras está tomando esta droga, se le debe informar a la paciente sobre el riesgo potencial para el feto. Las pacientes deben ser advertidas de evitar quedar embarazadas. El producto no debe administrarse durante el embarazo cuando se sospeche su existencia.

### **4.10 Lactancia:**

No debe ser administrado durante la lactancia, de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica suspendase definitivamente la lactancia materna.

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



## 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.

#### 4.12 Reacciones Adversas:

1. Disfunción renal.
2. Pérdida de la audición.
3. Depresión de la médula ósea (leucopenia, trombocitopenia y anemia moderada).
4. Reacciones alérgicas, incluyendo reacciones anafilácticas.
5. Náuseas y vómitos severos.
6. Diarreas.
7. Neuropatías periféricas con parestesia.
8. Pérdida del apetito.
9. Elevación de las transaminasas (raro).
10. Trastornos de la condición cardíaca (raro).

#### 4.13 Sobredosis:

Deberá tenerse cuidado para prevenir una sobredosificación inadvertida de cisplatino. Una sobredosificación aguda con este fármaco puede resultar en falla renal, falla hepática, sordera, toxicidad ocular (incluyendo desprendimiento de la retina), mielosupresión significativa, náusea y vómitos intratables y neuritis. Además puede ocurrir la muerte después de una sobredosificación.

**Tratamiento:** No han sido establecidos antidotos demostrados contra una sobredosificación con cisplatino. La Hemodiálisis aún cuando es indicada 4 horas después de la sobredosificación, parece tener poco efecto para remover el platino del cuerpo, debido al grado alto y rápido de fijación proteica del cisplatino. el manejo de la sobredosificación deberá incluir medidas generales de respaldo para sostener al paciente a través de cualquier periodo de toxicidad que pudiese ocurrir.

##### a. Tratamiento Adultos:

No se ha descrito.

##### b. Tratamiento Niños:

No se ha descrito.

### 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS:

#### 5.1 Propiedades Farmacodinámicas:

Grupo Farmacoterapéutico: Agente Citostático. Tipo Alquilante.

Código ATC: L01X A01



## 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 Cisplatino es un complejo divalente inorganico de platino soluble en agua. El cisplatino parece entrar a la célula po difusión y dentro de la célula el complejo de platino reacciona con el ADN formando diferentes uniones cruzadas.

### 5.2 Propiedades Farmacocinéticas:

Una vez que el complejo de platino penetra a la célula por difusión. Los atomos de cloropueden ser desplazados directamente por la rección con nucleófilos tales como tioles; el desplazamiento de cloro por el agua libera moléculas cargadas positivamente y es probablemente responsable por la formación de especies activas de la droga. Posteriormente el complejo de platino reacciona con el ADN, formando uniones cruzadas intra y extra cadena de nucleótido; entre los puentes forman con mayor facilidad están los de guanina-guanina y guanina-adenosina. Esas uniones inhiben la replicación y transcripción del ADN y lleva a rupturas y errores de codificación.

Después de la administración intravenosa (20mg/ m<sup>2</sup> s.c.) de la droga, ella tiene una t<sub>1/2</sub> plasmática bifásic, la primera tiene una duración entre 25 a 50min; poeteriormente la concentración de la drogatotal, unida ylibre, cae con una vida media de 24 horas o más. Más del 90% del platino esta unido covalentemente a las proteínas plasmáticas.

La mayor concentración de platinose haya en los riñones, higado, intestino y testiculos, tiene una mala penetracion en el SNC.

La droga tiene una excreción urinaria lenta, alrededor de 25% en 24 horas, despues de 5 días aproximadamente un 43% se puede recoger en la orina.

### 5.3 Datos Preclínicos sobre seguridad:

Cisplatino es mutagénicoen bacterias y produce aberraciones cromosómicas en las células animales en cultivos de tejido. En ratones, cisplatino es teratogénico y embritóxico.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS:

### 6.1 Lista cualitativa de Excipientes:

Manitol  
Cloruro de Sodio  
Acido Clorhidrico  
Agua para Inyección

### 6.2 Incompatibilidades:

No se han descrito.

### 6.3 Periodo de Validez Aprobado:

24 meses comprobados.

### 6.4 Precauciones Especiales de Conservación:

No se ha 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

**6.5 Sistema Envase Cierre:**

Fraco Ampolla de Vidrio ámbar tipo I, con tapon de Clorobutilico, tapa Flip Off y sello de aluminio.

**a. Medida Dispensadora:**

No posee medida dosificadora.

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

No posee medida dosificadora.

**6.6 Presentaciones Aprobadas:**

frasco ampolla contentivo de 10, 50 y/o 100mL.

**a. Muestras Medicas Aprobadas:**

No posee muestras médicas.

**6.7 Conservación:**

Conservese a temperatura inferior a 30°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:**

White Chemicals India PVT Ltd., India.

**10. FABRICANTE ENVASADOR:**

No posee fabricante envasador.

**11. PROPIETARIO:**

Laboratorio Behrens, C.A.

**12. NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO:**

E.F.35.783



## 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

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

07 de Diciembre del 2006.

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

El registro se encuentra vigente.

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

07 de Diciembre del 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:

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**



## 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:

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:

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.



## 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 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.

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 interactuar 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



## 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**, 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.
- **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:



## 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

- 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:

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:**



## 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 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.

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.



## 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

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.

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



## 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

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

#### 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).





## 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. 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:

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:



## 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 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