

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

1. NOMBRE DEL PRODUCTO FARMACEUTICO

GAVISCÓN INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL SOBRES

Registro I.S.P. N

2. COMPOSICION CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Ingrediente activo: Cada sobre contiene:

Cada sobre de 0,65 g contiene: 225 mg de Sodio Alginato de y 87,5 Potasio Alginato.

Excipientes: ***según lo aprobado en el registro sanitario***

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvo en sachet (sobre)

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Gaviscón Infantil ayuda a prevenir la regurgitación gástrica en **lactantes** donde no se ha establecido completamente la capacidad del esfínter del cardias.

Las indicaciones de uso son regurgitación gástrica y reflujo gastroesofágico en **lactantes** de 1 a 24 meses.

4.2 Posología y método de administración

Si los síntomas de su hijo persisten después de 7 días, consulte a su médico.

Para lactantes de 1 a 24 meses. Gaviscón Infantil no se debe usar en lactantes prematuros o menores de 1 mes de edad, a menos que un médico lo indique. No apto para niños mayores de 24 meses (2 años), adultos o ancianos.

Este producto está indicado para lactantes de 1 a 24 meses. **Se requiere supervisión médica**, en especial para lactantes de 1 a 12 meses.

La dosis y las instrucciones de mezclado dependen del peso del lactante y del método de alimentación que utilice:

Lactantes por debajo de 4.5 kg (10 lb): se debe usar un (1) sobre

Lactantes de más de 4.5 kg (10 lb): se deben usar 2 (dos) sobres

Abra el(los) sobre(s) y mezcle el contenido inmediatamente antes de usarlo como se indica a continuación:

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

Lactantes alimentados con biberón:	<ul style="list-style-type: none"> • Mezcle cada sobre con 115 mL (4 onzas de líquido) de alimento para leche en el biberón • Agite bien • Alimento de forma normal
Lactantes amamantados y otros lactantes de hasta 24 meses (2 años) de edad:	<ul style="list-style-type: none"> • Mezcle cada sobre con 5 mL (1 cucharadita) de agua hervida y enfriada hasta que se forme una pasta suave. • Agregue otros 10 ml (2 cucharaditas) de agua enfriada hervida y mezcle. • Para lactantes alimentados con leche materna, administre Gaviscon Infantil en la mitad de cada alimento o comida con una cuchara o un biberón. • Para todos los demás bebés, administre Gaviscon Infantil al final de cada comida con una cuchara o biberón.

No administre más de seis veces (máximo de 6 o 12 sobres dependiendo del peso de su hijo) **en 24 horas.**

Si la condición de su hijo persiste o empeora, consulte a su médico u otro profesional del cuidado de la salud inmediatamente.

No debe usar Gaviscon Infantil durante más de siete días sin consultar con su médico u otro profesional del cuidado de la salud.

Si su hijo toma más Gaviscon Infantil del que debería: Si su hijo toma demasiado Gaviscon Infantil, puede sufrir obstrucciones intestinales, enfermarse, perder el apetito, volverse irritable o cansado y débil.

Si accidentalmente administra demasiado Gaviscon Infantil, consulte a su médico u otro profesional de la salud **inmediatamente.**

Si olvida administrar Gaviscon Infantil: Si se omite una dosis, **no doble la dosis con el siguiente alimento.** Simplemente siga con la dosis recomendada.

Si tiene alguna duda adicional sobre el uso de este producto, consulte a su médico o farmacéutico.

Insuficiencia renal: No debe ser usado en el tratamiento de niños con insuficiencia renal conocida o si existe sospecha de ella.

Método de Administración:

Para uso oral después de haberlo mezclado con agua o leche de alimentación.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a alginato de sodio o alginato de potasio o a cualquiera de sus ingredientes listados en sección 6.1.
- Contraindicado en casos de obstrucción intestinal y en casos de diarrea establecida.
- No utilizar en situaciones de excesiva pérdida de agua, por ejemplo, fiebre, diarrea, vómitos o altas temperaturas ambientales. No utilizar en gastroenteritis donde el tratamiento apropiado es la rehidratación con reemplazo de líquidos.
- No utilizar en el tratamiento de niños con insuficiencia renal conocida o sospecha de ella por el contenido de sodio (aproximadamente 21 mg o 0.92 mmol por dosis) pudiendo aumentar el riesgo de hipernatremia.

4.4 Advertencias especiales y precauciones de uso.

Una revisión médica de la condición del paciente debe ser considerada después de 7 días de iniciado el tratamiento o antes, si los síntomas empeoran.

Cambios significativos o sostenidos en el tránsito intestinal o consistencia de las heces, por ejemplo, diarrea o constipación, deben ser investigados.

Siga las instrucciones de dosis exactamente para evitar una cantidad excesiva de producto por alimentación y el posible riesgo de hipernatremia.

No utilizar en el tratamiento de niños con insuficiencia renal conocida o sospecha de ella por el contenido de sodio (aproximadamente 21 mg o 0.92 mmol por dosis) pudiendo aumentar el riesgo de hipernatremia.

La hipernatremia debiese ser tratada con fluidos orales y monitoreo de los electrolitos del Infantil. Casos severos deben ser tratados bajo el uso cauteloso de soluciones hipo-osmóticas.

4.5 Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No utilizar con agentes espesantes o en formulas Infantil porque contiene un agente espesante, lo que podría llevar a un sobre espesamiento del contenido estomacal.

4.6 Fertilidad, Embarazo y lactancia

No relevante en ninguno de los casos.

4.7 Efectos sobre capacidad de conducir y de utilizar las maquinarias.

No aplicable.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

4.8 Efectos no deseados

Gaviscón Infantil tiene un mecanismo de acción físico, resultando en un espesamiento del contenido gástrico. Una excesiva concentración de Gaviscón Infantil puede originar una distensión gástrica.

Los eventos adversos que se han asociado con sodio alginato y magnesio alginato se dan a continuación, tabulados por sistema de clasificación de órganos y frecuencia. Las frecuencias se definen como: muy frecuentes ($\geq 1 / 10$); Frecuentes ($\geq 1 / 100$ y $< 1/10$); Poco frecuentes ($\geq 1 / 1000$ y $< 1/100$); Raras ($\geq 1 / 10.000$ y $< 1/1000$); Muy raras ($< 1 / 10.000$); No se tiene conocimiento (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, los eventos adversos se presentan en orden decreciente de seriedad.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos del sistema inmunitario	No conocido	Hipersensibilidad
Trastornos gastrointestinales	Muy raras	Constipación y diarrea
	No conocido	Obstrucción intestinal, flatulencia, distensión abdominal y acumulación de alimento y/o medicamento no digerido (bezoar).

4.9 Sobredosis

La sobredosis con Gaviscón Infantil puede llevar a la formación de una masa intragástrica. Han ocurrido casos raros en los que se ha desarrollado una masa intragástrica compuesta por Gaviscón Infantil y proteínas de la leche. La sobredosis puede haber contribuido al desarrollo de tales masas. La mayoría se resolvió espontáneamente cuando el niño ingresó en el hospital, se suspendió el tratamiento con Gaviscón Infantil y se instaló un régimen de ingesta adecuada de líquidos y monitoreo del balance de líquidos y electrolitos. Si la disolución espontánea de la masa no ocurre, **podría ser necesaria** la extracción **de esta** por medios quirúrgicos o endoscópicos.

Manejo: En caso de sobredosis, debe administrarse tratamiento sintomático.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

Grupo Fármaco terapéutica: Otros medicamentos para la úlcera péptica y la enfermedad del reflujo gastroesofágico (GORD). Código ATC: A02BX13.

El **mecanismo** de acción de Gaviscon Infantil es físico. Reaccionando con contenidos gástricos ácidos, para formar un gel viscoso que estabiliza la actividad estomacal reduciendo la incidencia de reflujo gastroesofágico.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

El **mecanismo** de acción del producto es físico y no depende de la absorción en el sistema circulatorio.

5.3 Datos preclínicos de seguridad

No se han informado hallazgos preclínicos relevantes para el prescriptor.

Para mayor detalle de eficacia, modo de acción, antecedentes científicos, ir a modulo 2.5 del CTD dossier, a continuación de este documento.

6. Particularidades Farmacéuticas

6.1 Lista de excipientes (según lo aprobado en el registro sanitario)

6.2 Incompatibilidades

No se conocen

6.3 Periodo de Vida Útil

X meses ***según lo aprobado en el registro sanitario***

6.4 Precauciones especiales en almacenamiento:

Almacenar a **no más de** ~~Tp~~ 30 °C

6.5 Naturaleza del envase.

Venta Público y Muestra Médica: Estuche de cartulina que contiene “n” dosis unitarias en sachet (sobres) unidos en pares. El sachet consiste en ***según lo aprobado en el registro sanitario***

6.6 Precauciones especiales de disposición

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

Gaviscón Infantil debe ser mezclado con leche o agua antes de administrar. Como el polvo es estéril el sachet no debe ser abierto hasta su uso.

6.7 Dueño de la licencia

Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited, Danson Lane, Hull, HU8 7DS, Inglaterra

Importado por Reckitt Benckiser Chile S.A. bajo licencia de Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited.
Distribuido por Droguería TW Logística, La Martina 400 Pudahuel.

Lista de abreviaturas

AE	Evento adverso
ANC	Capacidad de neutralización del ácido
ATC	Química terapéutica anatómica
CI	Intervalo de confianza
DF	Libre de medicamento
DG	Medicamento administrado
EMA	Agencia Europea de Medicamentos
ESPGHAN	Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
GOR	Reflujo gastroesofágico
GORD	Enfermedad por reflujo gastroesofágico
GP	Médico general
H2RA	Antagonista del receptor de histamina
IBD	Fecha de la primera autorización
ITT	Intención de tratar
LOS	Esfínter esofágico inferior
MAH	Titular de la autorización de comercialización
MII	Impedancia eléctrica intraluminal multicanal
NASPGHAN	Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátrica
NICE	Instituto Nacional de Salud y Excelencia Clínica
NOS	Sin especificar
NPI	Intervención no farmacológica.
OTC	De venta libre
PD	Farmacodinámica
PPI	Inhibidor de la bomba de protones
PSUR	Reporte periódico de actualización de seguridad
SAE	Acontecimiento adverso grave

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

SmPC	Resumen de las características del producto
SOC	Sistema de clase de órganos
TEAEs	Eventos adversos relacionados con el tratamiento
TLOSR	Relajaciones transitorias del esfínter esofágico inferior

2.5.1

Programa de desarrollo clínico

Gaviscón Infantil se lanzó originalmente en 1971 como un producto espesante gástrico no sistémico indicado para el reflujo gastroesofágico (GOR) Infantil. La fórmula contenía alginato de magnesio y alginato de sodio como ingredientes activos centrales, los cuales se espesaban con la exposición a contenidos gástricos ácidos en un gel viscoso que estabilizaba los contenidos del estómago, reduciendo así la incidencia de GOR a través de un modo de acción físico. El hidróxido de aluminio estaba presente solo como un antiácido y no tuvo efecto en el modo de acción físico. La capacidad teórica de neutralización de ácido (ANC) para Gaviscón Infantil que contiene hidróxido de aluminio fue de 4.3 mEq por sobre. En 1999, se reformuló el producto para eliminar el hidróxido de aluminio, y ésta sigue siendo la fórmula vigente. Un importante estudio clínico patrocinado por un solicitante que utilizó la fórmula libre de aluminio fue un estudio a doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, de grupos paralelos, de fase III en 90 pacientes con GOR recurrente realizado en medicina general, en 40 sitios de estudio del RU, véase **Miller 1999** (basado en el estudio **RMEX 01006/001**) abordado en la sección.

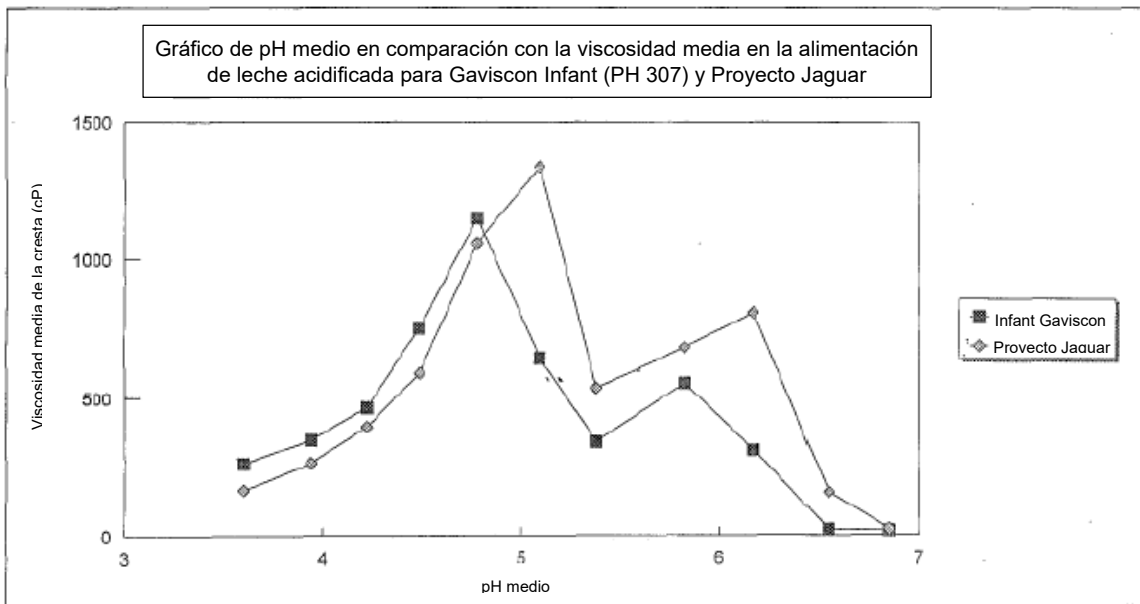
Se eliminó el hidróxido de aluminio para crear un producto con un perfil de seguridad mejorado para mitigar aún más el riesgo potencial de vómitos, diarrea u obstrucción intestinal y el deterioro renal debido al contenido de aluminio. Los datos de estudios clínicos anteriores realizados con la fórmula que contiene aluminio también se presentan en esta solicitud como datos de apoyo, debido a que se concluyó que ambas fórmulas tienen propiedades espesantes equivalentes. En resumen, estos incluyen un estudio continuo de supervisión de pH de 24 horas realizado por **Buts 1987 (RMEX 35015/4)**, un estudio a doble ciego controlado con placebo cruzado (**RMEX 35015/3**) y un estudio abierto multicéntrico (**RMEX 35015/2**).

Se probó la viscosidad para garantizar que Gaviscón Infantil (libre de hidróxido de aluminio) mantuviera el mismo rendimiento que la fórmula que contiene hidróxido de aluminio. El nivel de alginato total es comparable entre ambas fórmulas a 312.5 mg/sobre y la sílice coloidal es comparable a 50 mg/sobre. El manitol, que está presente en la fórmula como un diluyente, se incrementó en la fórmula de Gaviscón Infantil (libre de hidróxido de aluminio) a 287.5 mg/sobre para dar un peso adecuado de relleno al sobre. Se han realizado análisis in vitro para Gaviscón Infantil (libre de hidróxido de aluminio) y fórmulas que contienen

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

hidróxido de aluminio para comparar el pH y el perfil de viscosidad. Se calentó un total de 420 ml de agua desionizada en un vaso de precipitados de 600 ml a 37 °C y se agregaron 63.6 g de alimento lácteo plus de Cow and Gate mientras se mantenía la temperatura. Se dispersaron y se agitaron en el lácteo ocho sobres que contenían 5.2 g de Gaviscon Infantil (libre de hidróxido de aluminio – Proyecto Jaguar) o 6 g de la fórmula de Gaviscon Infantil que contiene hidróxido de aluminio. Mientras se agitaba se añadieron partes alícuotas de HCl de 0.5 M (5 ml). Después de la adición de cada alícuota de HCl se midió el pH y la viscosidad. Los perfiles de viscosidad en comparación con el pH fueron similares para ambos productos, como se muestra en la [figura 25-1](#) y se resume en un reporte interno de RB ([módulo 3.2.P.2](#), Desarrollo farmacéutico). Se concluyó que la eliminación del hidróxido de aluminio tenía un efecto insignificante en las propiedades espesantes y, por lo tanto, se consideraba que las fórmulas tenían una eficacia clínica equivalente.

Figura 25 - 1: Perfiles de viscosidad de pH medio para Gaviscon Infantil(fórmula vigente libre de hidróxido de aluminio y fórmula previa que contiene hidróxido de aluminio)



Fuente: [Módulo 3.2.P.2](#), Desarrollo farmacéutico

Clase farmacológica

Gaviscon Infantil pertenece al código ATC A02BX13 (otros medicamentos para la úlcera péptica y la enfermedad por reflujo gastroesofágico [GORD]). Los alginatos son polímeros de polisacáridos naturales aislados de algas pardas (Phacophyceae) y pueden clasificarse como fibra dietética. Su capacidad para formar

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

soluciones viscosas y geles, junto con su perfil de seguridad, han llevado a una variedad de usos en alimentos, cosméticos y productos farmacéuticos por más de 100 años. La capacidad de las fórmulas de alginato/bicarbonato para formar una esponja de retención gástrica flotante llevó al desarrollo inicial de Gaviscon como agente de contraste radiológico. En gastroenterología, los alginatos se utilizan predominantemente como barreras superficiales en el tratamiento de la acidez estomacal, el reflujo y la regurgitación en adultos y niños.

Mecanismo de acción

El mecanismo de acción de Gaviscon Infantil es físico. Al reaccionar con el contenido gástrico ácido para formar un gel viscoso, estabiliza la actividad estomacal y reduce la incidencia de GOR. Los polímeros de alginato consisten en ácidos manurónicos (ácido D-manurónico) y gulurónicos (ácido α -L-gulurónico) y sus sales y la farmacocinética no son sistémicas (es decir, el modo de acción es físico y no depende de la absorción en la circulación sistémica). Las preparaciones de alginato para el tratamiento de GOR están diseñadas para tomarse por vía oral. La interacción del alginato con los componentes de la alimentación Infantil o la leche materna en el compartimento gástrico, alginato de sodio y alginato de magnesio, depende tanto del pH como de la concentración. En ambientes de pH Infantil, la sal de alginato (magnesio o sodio) existe como un polisacárido aniónico, de los cuales los grupos de carboxilato interactúan con las proteínas presentes en la alimentación Infantil. Además, la presencia de iones de calcio divalentes en la alimentación Infantil promueve aún más el engrosamiento del entorno gástrico Infantil mediante la "reticulación" de estos iones divalentes entre los sitios de carboxilato aniónico en la cadena de polímero de alginato.

Antecedentes científicos

El GOR es un proceso involuntario en el que los contenidos gástricos se mueven hacia el esófago (**Kwok TC 2017**). Puede ocurrir con o sin regurgitación y vómitos y es un proceso fisiológico normal que ocurre en muchos Infantiles sanos. El GOR es un proceso fisiológico natural que se resuelve con el tiempo, con <5 % de los niños con vómitos o regurgitación en la infancia que continúan teniendo síntomas después de los 14 meses (**Tighe M 2014**). Con mayor frecuencia y severidad, el GOR puede volverse patológico y convertirse en GORD, donde fallan las alteraciones de varios mecanismos de protección, como la insuficiencia de aclaramiento y la amortiguación del reflujo, el vaciamiento gástrico retardado, las anomalías en la reparación epitelial y la disminución de los reflejos protectores neurológicos (**Vandenplas 2009**).

El GOR y la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GORD) se pueden diagnosticar utilizando el historial del paciente, una evaluación clínica exhaustiva y las mediciones antropométricas adecuadas. Se desconoce la prevalencia de la GORD en los Infantiles, ya que no es ético investigar a los Infantiles asintomáticos y no existe un método de diagnóstico estándar para la GORD. En la práctica clínica, en particular en los Infantiles,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

la distinción entre GOR y GORD puede ser difícil y, por lo tanto, puede denominarse también reflujo Infantil. El historial del paciente debe centrarse en la frecuencia de regurgitación diaria, el tipo de emesis y el volumen y la frecuencia de los alimentos, especialmente la leche y el tipo de alimento (Czinn 2013, Henry SM 2004). Los Infantiles amamantados y alimentados con fórmula tienen una frecuencia similar en el GOR fisiológico, aunque los Infantiles amamantados tienen episodios más cortos de reflujo (Hegar B 2008, Kwok TC 2017). Se debe alentar a las madres de Infantiles amamantados que presentan síntomas leves de reflujo a que continúen la lactancia materna (Drug and Therapeutic Bulletin, BMJ 2010) y una evaluación de lactancia materna realizada (por un profesional de la salud) como parte del proceso de tratamiento inicial, (NICE 2015).

El reflujo ocurre a menudo en neonatos e Infantiles prematuros (Huang RC 2002 y Vandenplas Y 2009) y no requiere tratamiento a menos que esté acompañado de retraso en el desarrollo, problemas respiratorios o molestias en los Infantiles (O'Connor NR 2009). Los síntomas más comunes asociados con el GOR son irritabilidad, tos, anorexia/rechazo de los alimentos, regurgitación y vómitos. Es más probable que los padres se preocupen cuando el vómito es frecuente, o cuando el Infante llora constantemente y con frecuencia buscan ayuda médica debido a la frecuente regurgitación (Vandenplas 2009, Lightdale 2013, Sherman 2009, Rudolph 2001, Martin 2002, Horvath 2008, Campanozzi 2009 y Hassall 2008). Las causas subyacentes del reflujo Infantil son multifactoriales; sin embargo, el mecanismo principal del reflujo fisiológico, sin complicaciones, es la inmadurez del desarrollo del esfínter esofágico inferior (LOS), el cual permite el movimiento retrógrado de los contenidos gástricos hacia el esófago. El mecanismo principal que conduce al GOR en la mayoría de los grupos de edad es la relajación inadecuada y transitoria del esfínter esofágico inferior (TLOSR) (Czinn 2013, Vandenplas 2009). El vaciamiento gástrico que conduce a un aumento del gradiente de presión gastroesofágica puede dar lugar a TLOSR; sin embargo, varios estudios han demostrado que el vaciamiento gástrico no se retrasó en los Infantiles con GORD (Omari 2002; Ewer 1996). Las anomalías anatómicas más graves, como la hernia diafragmática congénita o la atresia esofágica están fuera del alcance de la intervención de Gaviscon Infantil y requieren una intervención médica profunda.

Actualmente, las opciones de tratamiento para el GOR y la GORD incluyen intervención no farmacológica (NPI) (posicionamiento), agentes espesantes como la goma de algarroba y la goma garrofín, terapia con alginato, antagonistas de los receptores de histamina (H2RA) e inhibidores de la bomba de protones (PPI). Los espesantes del alimento son un tratamiento común para el GOR en Infantiles (Madhoun 2015; Dhillon 2004) y se cree que contribuyen a la reducción del reflujo del contenido gástrico en el esófago al aumentar la densidad y el peso del líquido, lo que ayuda a retener la alimentación en el estómago (Kwok TC 2017), lo cual ayuda a gestionar el movimiento retrógrado de los contenidos gástricos a través del esfínter esofágico inferior (LOS) inmaduro.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

DESCRIPCIÓN GENERAL DE LA BIOFARMACIA

El modo de acción de Gaviscon Infantiles físico, lo que produce un engrosamiento del contenido gástrico y no depende de la absorción en la circulación sistémica. Por esta razón, los estudios de biodisponibilidad/bioequivalencia no son relevantes para esta aplicación.

PANORAMA GENERAL DE LA FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Gaviscon Infantil tiene la clasificación de Producto químico terapéutico anatómico (ATC) A02BX: "otros medicamentos para la úlcera péptica y la enfermedad de GOR". Es una fórmula a base de alginato espesante.

Datos farmacodinámicos

Esta sección describe los resultados de los metaanálisis para diferentes espesantes de alimentos). En la sección, se describen los estudios clínicos en humanos publicados que incluyeron variable de resultado primaria de PD (por ejemplo, supresión del reflujo o impedancia del pH) y un brazo de tratamiento que utiliza la fórmula vigente de Gaviscon Infantil (libre de hidróxido de aluminio). Los resultados de los estudios de PD que utilizaron diferentes fórmulas que contienen alginato se describen como datos de apoyo.

Metaanálisis de espesantes de alimentos

Los estudios realizados en los últimos 20 años indican que el tratamiento con espesantes de alimentos reduce los síntomas observables del GOR (Kwok TC 2017). Dos revisiones de Cochrane (Craig WR 2004, Kwok TC 2017) identificaron estudios para revisar la eficacia de los alimentos espesados en la reducción del reflujo en niños menores de dos años (Craig 2004) e Infantiles de hasta 6 meses (Kwok 2017). En 2004, Craig *et al.*, evaluaron 20 ensayos con 771 niños (8 estudios sobre alimentos espesados, 5 evaluaron el efecto del posicionamiento sobre el reflujo y 7 evaluaron la metoclopramida) y encontraron que los alimentos espesados redujeron los signos externos de reflujo. Esta revisión no evaluó los espesantes a base de alginato (los estudios incluyeron alimentos evaluados espesados con almidón de arroz, goma de algarrobo y goma garrofín).

La revisión de Cochrane, completada por Kwok *et al.*, (incluyendo alginato) de 637 Infantiles de hasta 6 meses de edad que sufrían de GOR en 8 ensayos controlados aleatoriamente encontró evidencia de que en los Infantiles alimentados con fórmula, los alimentos espesados condujeron a 2 episodios menos de regurgitación por día (diferencia media de -1.97 episodios por día, intervalo de confianza (CI) del 95 %, -2.32 a -1.61; 6 estudios, 442 Infantiles). También encontró evidencia de que los Infantiles tenían 2.5 veces más probabilidades de ser asintomáticos en comparación con los Infantiles con GOR en alimentos no espesados (relación de riesgo 2.50; CI del 95 %, 1.38 a 4.51; número necesario para el tratamiento para un resultado beneficioso adicional de 5; CI del 95 %, 4 a 13; 2 estudios, 186 Infantiles). Dos estudios en 116 Infantiles

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

también encontraron que el uso de espesantes de alimentos mejoró los parámetros de la sonda del pH esofágico del índice de reflujo (es decir, porcentaje del tiempo $\text{pH} < 4$), el número de episodios de reflujo que duraron más de 5 minutos y la duración del episodio de reflujo más largo; el índice de reflujo fue un 5 % más bajo en Infantiles con alimentos espesados en comparación con el control. Los autores concluyeron que los cuidadores podrían considerar beneficiosos los resultados de los ensayos anteriores. La revisión no identificó datos suficientes para evaluar los resultados en Infantiles prematuros o amamantados (Kwok TC 2017).

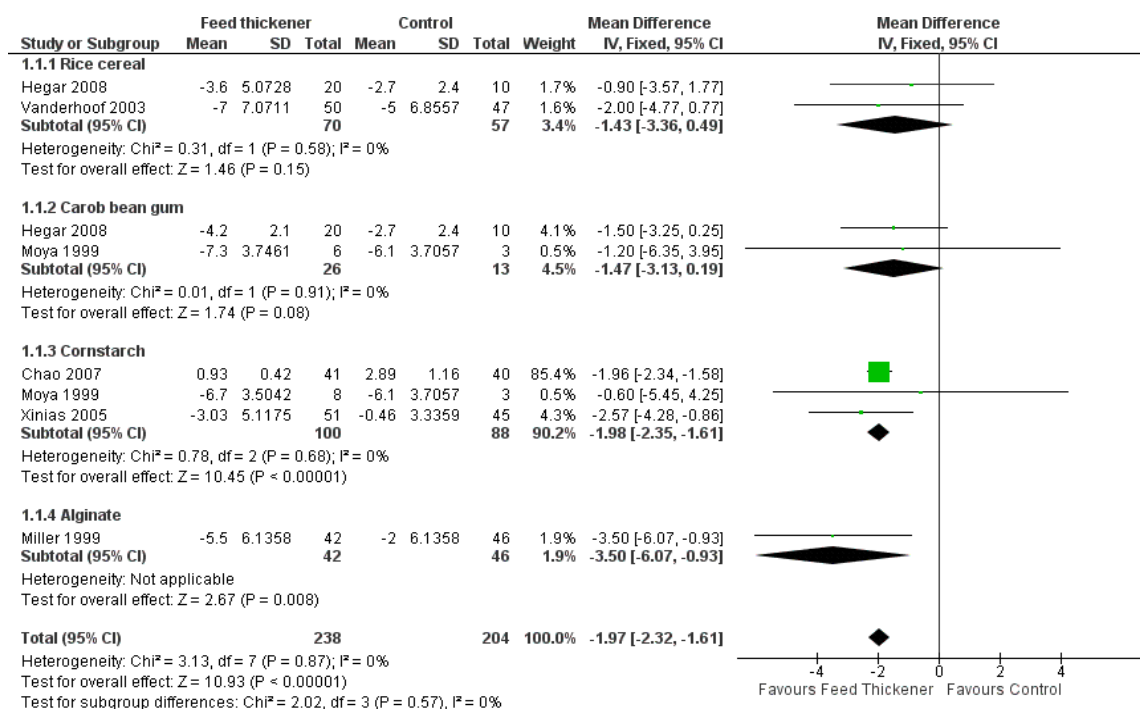
De manera similar, en las revisiones realizadas por Craig WR 2004, Carroll 2002, Horvath 2008 y Neu 2012, Kwok TC 2017 encontraron evidencia moderada de que los alimentos espesados mediante diversos medios tienen un efecto beneficioso en la reducción de los síntomas externos de los Infantiles alimentados con fórmula. Los autores señalan en su análisis, que solo los alimentos espesados con alginato y almidón de maíz demostraron una mejora estadísticamente significativa, tal como se ilustra en la figura 25-2.

Figura 25 - 2 Diagrama de bosque de comparación de estudios (reproducido de Kwok 2017)

Estudio o subgrupo	Espesante de alimento		Total	Peso	Diferencia media IV, fijado, CI del 95 %	Diferencia media IV, fijado, CI del 95 %
	Media	Media				
Cereal de arroz						
Subtotal (CI del 95 %)						
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 0.31$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.58$), $I^2 = 0\%$						
Prueba de efecto general: $Z = 1.46$ ($P = 0.15$)						
Goma de algarrobo						
Subtotal (CI del 95 %)						
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 0.01$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.91$), $I^2 = 0\%$						
Prueba de efecto general: $Z = 1.74$ ($P = 0.08$)						
Almidón de maíz						
Subtotal (CI del 95 %)						
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 0.78$, $\text{df} = 1$ ($P = 0.68$), $I^2 = 0\%$						
Prueba de efecto general: $Z = 10.45$ ($P = 0.00001$)						
Alginato						
Subtotal (CI del 95 %)						
Heterogeneidad: no aplica						
Prueba de efecto general: $Z = 2.67$ ($P = 0.08$)						
Total (CI del 95 %)						
Heterogeneidad: $\text{Chi}^2 = 3.13$, $\text{df} = 7$ ($P = 0.87$), $I^2 = 0\%$						
Prueba de efecto general: $Z = 10.93$ ($P < 0.00001$)						
Prueba de diferencias de subgrupo: $\text{Chi}^2 = 3.13$, $\text{df} = 7$ ($P = 0.87$), $I^2 = 0\%$						

Favorece el espesante de alimentos Favorece el control

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES



Una revisión previa de Cochrane (**Huang 2002**) intentó revisar los alimentos espesados pero no identificó ningún estudio que permitiera a los autores realizar una evaluación.

Estudios clínicos utilizando Gaviscon Infantil

Del Buono 2005

Del Buono 2005 investigó la eficacia de Gaviscon Infantil en GOR en Infantiles utilizando el pH combinado y la medición de impedancia intraluminal. Veinte Infantiles (edad media de 163.5 días, intervalo de 34-319 días) alimentados exclusivamente con biberón, con síntomas clínicamente sugerentes de GOR, se sometieron a estudios de 24 horas de impedancia intraesofágica de seis canales y supervisión de pH de doble canal, durante los cuales se aplicaron de forma ciega seis administraciones aleatorias (3 + 3) de Gaviscon Infantil (625 mg en 225 ml de leche) o placebo (manitol y solvitol N, 625 mg en 225 ml de leche). La media del número de eventos de reflujo/hora (1.58 v 1.68), los eventos de reflujo ácido/hora (0.26 v 0.43), el pH distal o proximal mínimo, el tiempo total de depuración del ácido por hora (tiempo con pH por debajo de un pH de 4) y la duración total del reflujo por hora no fue significativamente diferente después de la administración de Gaviscon Infantil que después de la del placebo. El punto álgido del reflujo fue ligeramente inferior después de la administración Gaviscon

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

Infantil (mediana del 66.6 % v 77.3 % de la longitud del esófago) en comparación con la del placebo. De los 747 eventos de reflujo detectados, 518 fueron no ácidos y 229 ácidos ($\text{pH} < 4$). La mediana del número de eventos de reflujo durante las primeras dos horas postprandiales fue menor después de la administración de Gaviscon Infantil que después de la del placebo en comparación con el tiempo que siguió a dos horas después de la administración ($p < 0.001$). Los resultados mostraron una diferencia marginal pero significativa entre Gaviscon Infantil y placebo en el reflujo promedio.

Estudios de apoyo

Buts 1987

Buts 1987 (RMEX 35015/4) estudió los efectos de Gaviscon Infantil sobre la frecuencia y la duración de los episodios de GOR en niños. Se asignó al azar a veinte Infantiles y niños con síntomas característicos de GOR a dos grupos que recibieron Gaviscon (diez pacientes, edad media: 21 meses) o un placebo (diez pacientes, edad media: 35 meses). Se realizó una supervisión continua de la sonda de pH del tercio esofágico inferior en todos los pacientes antes y después de ocho días de tratamiento. Antes del ensayo, las variables sensibles a la supervisión de pH del reflujo ácido (índice de Euler-Byrne, porcentaje del tiempo total de reflujo por 24 h, duración media y porcentaje del tiempo de reflujo durante el sueño, número total de episodios de reflujo por 24 h y número de episodios de reflujo por periodos postcibales de 2 h) fueron anormales en todos los pacientes evaluados. El esófragrama reveló GOR en 13 de los 20 pacientes; ninguno de los niños sometidos a una endoscopia presentó evidencia de esofagitis. Los episodios de regurgitación reportados por los padres disminuyeron durante la terapia con Gaviscon mientras que no se observó mejoría clínica en el grupo con placebo. No se observaron eventos adversos. Después de ocho días de tratamiento con Gaviscon, los resultados de todas las variables de supervisión del pH se redujeron significativamente ($P < 0.05$) entre -35 % y -62 % de los valores iniciales registrados. En el grupo tratado con placebo, no se observaron cambios significativos. Estos datos sugieren que se ha observado que Gaviscon es útil en el tratamiento médico del GOR en Infantiles y niños.

Vandenplas 1987

En un estudio no aleatorizado, los Infantiles de 6 a 8 semanas de edad con parámetros iniciales anormales de supervisión del pH experimentaron un engrosamiento de sus alimentos. El uso de espesantes de alimentos para Infantiles se asoció con una disminución en algunos de los síntomas asociados con el GOR, como regurgitación y mejora del sueño (**Vandenplas y 1987**).

Corvaglia 2011

Un estudio en treinta y dos Infantiles prematuros sintomáticos (edad gestacional media: 30 semanas) investigó la eficacia del alginato de sodio en el reflujo gastroesofágico en neonatos prematuros,

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

utilizando un control combinado de pH e impedancia durante 24 horas. Cada paciente se sometió a una medición continua y simultánea de 24 horas de pH instarofágico e impedancia eléctrica intraluminal multicanal (pH-MII) durante la cual se alimentó al lactante 8 veces. Se administró 4 veces una preparación de alginato de sodio con bicarbonato de sodio (Gaviscón Original)

en las comidas alternativas a la dosis de 0.25 mL kg⁻¹ por dosis (definida como el medicamento administrado ("DG")) y las otras cuatro comidas fueron de control (libre de medicamento ("DF")). Se alimentó con biberón a veinte de los Infantiles y se alimentó por sonda a los 12 restantes (se alimentó a todos los Infantiles con leche materna extraída y/o fórmula prematura estándar). El estudio encontró que el alginato de sodio disminuyó significativamente el número de episodios de reflujo gastroesofágico ácido detectados por la supervisión del pH (DG vs. DF: media 17.00 vs. 29.00, p = 0.002) y MII (DG vs. DF: 4.0 vs. 6.0, p = 0.050) y exposición esofágica ácida (DG vs. DF: 4.0 % vs. 7.6 %, p = 0.030), sin ninguna influencia sobre el reflujo gastroesofágico no ácido. Además, disminuyó la cantidad de reflujo gastroesofágico que llega al esófago proximal (DG vs. DF: 5.50 vs. 7.50, p = 0.030). Los autores concluyeron que los resultados eran prometedores dada una disminución efectiva de la acidez y la altura del reflujo en una preparación no sistémica con un perfil de seguridad significativamente mejor en comparación con los PPI y los bloqueadores H₂, comúnmente utilizados en los hospitales para controlar el reflujo en recién nacidos prematuros ([Corvaglia L 2011](#)).

Farmacocinética

Como se describe, el modo de acción de Gaviscón Infantiles físico y no depende de la absorción en la circulación sistémica. Por lo tanto, no se han realizado estudios de PK humana.

DESCRIPCIÓN GENERAL SOBRE EFICACIA

Estudios clínicos utilizando Gaviscón Infantil

Como se mencionó una preparación libre de aluminio de Gaviscón Infantiles la preparación más nueva y los siguientes estudios demuestran su eficacia. La fórmula de Gaviscón Infantil comprende los activos alginato de sodio (225 mg/sobre) y alginato de magnesio (87.5 mg/sobre).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

Miller 1999

Se diseñó un estudio realizado por **Miller 1999 (RMEX 01006/001)** para comparar la eficacia y la seguridad de la fórmula de Gaviscon Infantil libre de aluminio con un placebo compatible (un polvo blanco y fino empacado en sobres dobles y esterilizados) en Infantiles con GOR recurrente. El cegamiento de este estudio se consideró adecuado en una revisión reciente de Cochrane (**Kwok TC 2017**). Este fue un estudio a doble ciego, aleatorizado, de grupo paralelo realizado en 25 centros en el RU. De los 90 pacientes pediátricos reclutados en un entorno de práctica general, se asignaron 42 al azar para recibir Gaviscon Infantil y 48 para recibir el placebo. Se evaluó a los Infantiles antes del tratamiento y nuevamente después de siete y 14 días de tratamiento. Se consideró adecuado un período de tratamiento de 14 días debido al modo de acción no sistémico y la maduración del esfínter esofágico inferior en Infantiles. La duración también está alineada con las directrices del NICE (**NICE 2015**).

Se realizó un diagnóstico de reflujo utilizando al menos dos episodios de regurgitación por día durante 2 días antes del ingreso al estudio, y regurgitación/vómitos persistentes lo suficientemente graves como para ser un problema que requiera tratamiento. La demografía grupal fue similar. El estudio se llevó a cabo bajo el cuidado del HCP utilizando la vía de atención primaria que se consideró apropiada en ese momento. No se considera ético llevar a cabo la prueba de pH/IMP en Infantiles que no se considera que tengan una afección grave, pero los síntomas requieren tratamiento. Además, no existe un criterio de referencia para diagnosticar el GOR y, en la práctica, el diagnóstico de la GORD se basa principalmente en la opinión del médico.

Los análisis se basaron en la última observación válida, no faltante para cada variable para la población por intención de tratar (ITT) de 42 pacientes que recibieron Gaviscon Infantil y 46 que recibieron placebo. El resultado primario fue una medición reportada por los padres de la mediana del número o los episodios de vómitos/regurgitación, independientemente de la gravedad (como se especifica en el protocolo del estudio). Se resumió el número de episodios de vómitos/regurgitación previo al tratamiento y después de una y dos semanas y se analizaron las frecuencias en las evaluaciones de una y dos semanas mediante la prueba de la suma de intervalos de Wilcoxon que ajusta los niveles de pretratamiento (ajuste de van Elteren). Para la medición de eficacia primaria (número de episodios de vómitos/regurgitación), Gaviscon Infantil fue significativamente superior al placebo ($p = 0.009$). Para la medición de eficacia secundaria (severidad del vómito), se observó una tendencia a favor de Gaviscon Infantil ($p = 0.061$). Los pacientes que reciben Gaviscon Infantil

lograron evaluaciones superiores del resultado del tratamiento tanto de los investigadores ($p = 0.008$) como de los padres/tutores ($p = 0.002$) por igual. Además, Gaviscon Infantil logró una reducción significativamente mayor en la gravedad media de los episodios de vómitos registrados en un diario en comparación con el placebo ($p = 0.027$) y dio como resultado que más pacientes tuvieran al menos un

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

10 % de días sin síntomas ($p = 0.027$). El placebo no tuvo un efecto superior para ninguna de las variables medidas. Más de la mitad de los pacientes experimentaron algún evento adverso (AE), aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento ($p > 0.1$), y el AE representó la abstinencia en solo el 12.5 % de los pacientes (Gaviscón Infantil, $n = 4$; placebo, $n = 7$). Gaviscón Infantil, libre de aluminio, demostró una eficacia superior al placebo en el tratamiento del GOR recurrente en pacientes pediátricos. El perfil de seguridad de Gaviscón Infantil fue similar al del placebo.

La CSR se basó en casos observados (no con imputación de LOCF). La repetición del análisis utilizando un método estadístico para el conteo de respuestas (regresión binomial negativa) (LOCF) en la misma población de análisis utilizada para los análisis primarios proporcionó un valor de p estadísticamente significativo ($p = 0.01$) para una diferencia de tratamiento entre Gaviscón Infantil en polvo y placebo ajustando la severidad inicial. La proporción de episodios de vómitos en 24 horas de Gaviscón: placebo es de 0.61 (CI del 95 %: 0.43 a 0.88). El cambio medio en la frecuencia de regurgitación para Gaviscón Infantil fue de 5.5 mientras que el cambio para placebo fue de 2. Kwok *et al.*, vieron una reducción de 2 eventos de reflujo en el espesante de alimentos y mencionaron que esto probablemente sea clínicamente significativo para el cuidador (Kwok TC 2017). Además, 4 episodios de regurgitación al día "es un valor límite por encima del cual se debe recibir intervención médica (Vandenplas 2013). Además, el metaanálisis interno de la frecuencia de regurgitación después de una revisión sistemática de la literatura confirmó que una diferencia de 5-6 en la frecuencia de regurgitación se considera clínicamente relevante. La regurgitación es el síntoma más frecuente de GOR en los Infantiles. Por lo tanto, un cambio de 5.5 para la frecuencia de regurgitación con Gaviscón Infantil se considera clínicamente relevante y respalda la indicación terapéutica de regurgitación gástrica y GOR en Infantiles y niños pequeños.

Datos de apoyo

RMEX 35015/3

Este fue un estudio a doble ciego, cruzado, controlado con placebo de la eficacia de Gaviscón Infantil en la reducción de la regurgitación y los vómitos en los Infantiles. La eficacia de Gaviscón Infantil fue respaldada por un ensayo controlado a doble ciego que comparó el tratamiento con un placebo de lactosa en 12 Infantiles de 3 a 9 meses (RMEX 35015/3). Se excluyeron del estudio los pacientes con esofagitis grave, los que padecen cualquier trastorno esofágico distinto del reflujo, los Infantiles con intolerancia a la lactosa y los Infantiles con enfermedad renal o los que toman medicamentos que causan retención de sodio. Se utilizó un cuadro diario para que los padres registren el número, el tamaño y la frecuencia de los episodios de regurgitación o vómitos que ocurren cada día. Gaviscón Infantil redujo la frecuencia media de los episodios diarios de vómitos de 7.6 durante el período previo al tratamiento a un valor medio de 4.3, lo cual significa una reducción del 43 %.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

RMEX 35015/2

Se realizó un estudio abierto multicéntrico, **RMEX 35015/2**, en el RU, para evaluar la eficacia y la seguridad de Gaviscon Infantil en el tratamiento de la regurgitación idiopática en Infantiles. En todos los Infantiles, la regurgitación y los vómitos tenían que ocurrir al menos dos veces al día para ser considerados un problema de tratamiento. Se excluyó del estudio a los Infantiles prematuros y a aquellos que padecen cualquier trastorno esofágico que no sea el reflujo. Durante un período de dos semanas, se trató a los Infantiles con una dosis de medio a un sobre Gaviscon Infantil mezclado con cada alimento. El progenitor registró el número de episodios de regurgitación que ocurren diariamente. Inicialmente, y después de 7 y 14 días de tratamiento, el médico supervisor realizó una evaluación general. El médico también observó en esos momentos cualquier efecto no deseado. Los resultados de 42 Infantiles mostraron que Gaviscon Infantil es eficaz para reducir el número de episodios de vómitos durante un período de 14 días en 35 Infantiles (83 %). Después de 7 días, los síntomas se eliminaron en 11 pacientes completamente (26 %), y después de 14 días en 21 pacientes (50 %). Todos los Infantiles (excepto uno) crecieron y aumentaron de peso durante el período de tratamiento y los únicos efectos no deseados reportados fueron la alteración de la frecuencia intestinal en trece Infantiles. La evaluación global realizada por el médico al final del ensayo consideró que el 86 % de los Infantiles había mejorado gracias a Gaviscon Infantil.

Weldon 1972

El estudio de **Weldon 1972** evaluó el tratamiento del GOR en Infantiles. Se refirió a los pacientes de la Clínica General del Royal Children's Hospital Melbourne y de un asesor pediátrico. En todos los casos, la enfermedad actual fue el vómito persistente y el diagnóstico clínico se basó en un historial detallado. En algunos casos, los pacientes habían sido tratados previamente con posturas y medicamentos anticolinérgicos. Se habían probado agentes sedantes y espesantes, pero sin efectos satisfactorios. En todos los pacientes se confirmó el diagnóstico y se excluyeron otras afecciones mediante una comida con bario. Se estudiaron los electrolitos y el balance ácido-base antes de comenzar una fórmula patentada de Gaviscon (que contiene ácido algínico, trisilicato de magnesio, gel de hidróxido de aluminio e hidrogenocarbonato de sodio) y luego se repitieron de 1 a 2 semanas después. En cuatro casos, el estudio con bario se repitió luego de un período con Gaviscon, utilizando un medio de bario más Gaviscon, para determinar cualquier cambio radiológico. Se dio seguimiento clínico a los pacientes mientras eran tratados con Gaviscon Infantil. Se recomendó a los padres que mezclaran media cucharadita de Gaviscon Infantil con 120 ml de alimento preparado. De acuerdo con la respuesta, los padres anotaron en una tabla el número de veces que el lactante vomitó. Gaviscon Infantil fue bien tolerado en la mezcla de alimentación; tres Infantiles tuvieron un aumento transitorio en la frecuencia

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

de las acciones intestinales poco después de comenzar con Gaviscón, pero los movimientos eran de consistencia normal, y esto se estableció en pocos días en todos los casos. Gaviscón es un agente eficaz para el tratamiento sintomático del problema generalizado de GOR en Infantiles.

Conclusiones sobre la eficacia

En resumen, un estudio de grupos paralelos, multicéntrico y a doble ciego realizado por Miller 1999 (basado en **RMEX 01006/001**) para comparar la eficacia y seguridad de Gaviscón Infantil (fórmula vigente libre de aluminio) con placebo en Infantiles con GOR recurrente, concluyó que Gaviscón Infantil tenía una eficacia superior al placebo en el tratamiento del GOR. Un estudio controlado a doble ciego con un punto final de PD, **Buts 1987 (RMEX 35015/4)**, concluyó que Gaviscón Infantil reduce significativamente el GOR de ácido. Un estudio a doble ciego, cruzado, de placebo (**RMEX 35015/3**) de la eficacia de Gaviscón Infantil para reducir la regurgitación y los vómitos en los Infantiles concluyó que Gaviscón Infantil redujo la frecuencia de episodios diarios de vómitos en un 43 %. Un estudio abierto multicéntrico (**RMEX 35015/2**) en pacientes con antecedentes de regurgitación persistente o vómitos tratados durante 14 días con Gaviscón Infantil concluyó que Gaviscón Infantil es seguro y eficaz para el tratamiento de regurgitación idiopática y vómitos en Infantiles. Los ensayos patrocinados por la compañía, la evidencia bibliográfica y la experiencia posterior a la comercialización demostraron la eficacia de Gaviscón Infantil en el tratamiento del GOR en Infantiles de 0 a 2 años de edad utilizando medidas objetivas de reflujo.

DESCRIPCIÓN GENERAL SOBRE SEGURIDAD

Esta sección presenta los datos de seguridad y tolerabilidad generados en productos de alginato para el tratamiento de GOR en Infantiles, incluidos los estudios realizados por **Miller 1999** (utilizando Gaviscón Infantil libre de aluminio, basado en **RMEX 01006/001**) y estudios de respaldo que incluyen **Buts 1987 (RMEX 35015/4)**, **RMEX 35015/2** y **RMEX 35015/3**. Las características de diseño de los estudios que incluyen datos de seguridad se resumen en la [tabla 25 - 2](#).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

Tabla 25 - 2 Características de diseño de los estudios de seguridad para la GORD					
Estudio	N (intervalo de edad)	Parámetros de seguridad	Tratamientos y dosis	Diseño del estudio	Población
RMEX 35015/2	54 reclutados, 42 completados (1 a 24 semanas)	La seguridad se evaluó mediante efectos no deseados, retiros y parámetros de laboratorio clínico.	Gaviscón Infantil en polvo dosificado a la mitad de un sobre (1 - 2 gm) por alimento. durante 14 días	Un estudio abierto, multicéntrico.	Infantiles con antecedentes de regurgitación persistente o con vómitos.
RMEX 35015/3	14 reclutados, 12 completados (3 a 12 meses)	Se registraron todos los efectos no deseados reportados durante el período de tratamiento.	Se administró Gaviscón Infantil en polvo o placebo (lactosa) en sobres idénticos. Se tomaron aproximadamente cuatro sobres diariamente durante 3 semanas.	Un estudio a doble ciego, cruzado, controlado con placebo	Infantiles con GOR y vómitos.
Buts 1987 (RMEX 35015/4)	20 en total: 10 Infantiles y 10 niños (Infantiles de 0 a 2 años y niños de 2 a 14 años)	Se midió el nivel de sodio en el plasma antes y después del tratamiento.	Tratamientos: Brazo A: Gaviscón Infantil en polvo (2 g/sobre) o brazo B: placebo (lactosa) 2 g/sobre durante 1 semana Dosis: Infantiles (0-2 años): un sobre por cada 240 ml de alimentación con leche. Niños (2-14 años): un sobre disuelto en medio vaso de agua que se toma después de las comidas.	Un estudio a doble ciego controlado	Infantiles y niños con GOR
Miller 1999 (RMEX 01006/001)	90 reclutados, 88 Infantiles (1 a 12 meses)	Incidencia de efectos adversos	Tratamientos: Brazo A: Gaviscón Infantil libre de aluminio (cada sobre contenía 225 mg de alginato de sodio y 87.5 mg de alginato de magnesio) o brazo B, placebo durante 2 semanas. Dosificación: uno o dos sobres individuales por alimento/comida, dependiendo del peso del niño (un sobre si pesa <10 lb y dos sobres si es ≥10 lbs) y del método de alimentación (dos sobres si se toman sólidos).	Un estudio a doble ciego, aleatorizado, de grupos paralelos.	Infantiles con GOR recurrente.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

Eventos adversos característicos de la clase farmacológica

A continuación se presentan los eventos adversos que se han asociado con el alginato de sodio y el alginato de magnesio, tabulados por la clasificación y frecuencia de los órganos del sistema. Las frecuencias se definen como: muy comunes ($\geq 1/10$); común ($\geq 1/100$ y $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1000$ y $< 1/100$); raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1000$); muy raras ($< 1/10,000$); desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada agrupación de frecuencias, los eventos adversos se presentan en orden decreciente de gravedad.

Sistema de clase de órganos	Frecuencia	Eventos adversos
Trastornos del sistema inmunológico	Desconocido	Hipersensibilidad ¹
Trastornos gastrointestinales	Muy rara	Estreñimiento y diarrea ²
	Desconocido	Obstrucción intestinal, flatulencia, distensión abdominal y bezoar
<p>¹ Las reacciones de hipersensibilidad incluyen reacciones anafilácticas, prurito, erupción y urticaria.</p> <p>² Ha habido reportes de alteración en la consistencia de las heces, incluidos síntomas de estreñimiento y diarrea.</p>		

Alcance de la exposición

Se llevaron a cabo cuatro ensayos clínicos (**RMEX 35015/2**, **RMEX 35015/3**, **Buts 1987 (RMEX 35015/4)** y el de **Miller 1999** (basado en **RMEX 01006/001**), y se estima que el número de pacientes que la clínica expuso a los ensayos es de 178 (120 expuestos a alginato de sodio y alginato de magnesio (consulte la [tabla 25 – 3](#) a continuación)). Los datos de exposición posteriores a la comercialización se presentan en la sección.

Tabla 25 - 3 Exposición de los sujetos del ensayo clínico interno

Tratamiento	Número de sujetos
Producto medicinal	120
Comparador	0
Placebo	72
Total	178 ¹

14 pacientes estaban en un ensayo cruzado y se cuentan tanto en el medicamento como en el placebo. El total cuenta a estos pacientes solo una vez y, por lo tanto, es inferior a la suma del producto medicinal.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

y el placebo.

Descripción general de los eventos adversos

Datos de seguridad para Gaviscón Infantil

En el estudio de Miller 1999 (**RMEX 01006/001**), casi la mitad de los pacientes (50/88, 57 %) experimentaron una AE. No hubo diferencia significativa de tratamiento entre los dos grupos. Los AE más comunes fueron diarrea funcional, síndrome de dentición, emesis, pirexia de origen desconocido, estreñimiento, diarrea NOS, nasofaringitis cólica y aguda. Cuatro pacientes experimentaron AE que condujeron a la hospitalización, lo que se clasificó como evento adverso grave (SAE), pero el investigador evaluó todos estos eventos como no relacionados con la medicación del estudio.

Del Buono 2005 no comentó sobre la presencia o ausencia de AE.

Datos de seguridad de apoyo

En los estudios con Gaviscón Infantil(basados en aluminio), los AE más comunes reportados fueron estreñimiento, diarrea, emesis y síndrome de dentición.

En **RMEX 35015/2**, el tratamiento fue bien tolerado por todos los Infantiles y el único AE observado fue el estreñimiento o la alteración en la frecuencia intestinal en 13 Infantiles. Esto no se asoció con el consumo anormal de alimento o el uso excesivo de Gaviscón Infantil en los alimentos.

En **RMEX 35015/3** hubo pruebas de que el tratamiento con Gaviscón Infantil redujo la frecuencia media de los episodios diarios de vómitos de 7.6 durante el período de tratamiento previo a un valor medio de 4.3, una reducción del 43 %. En los cinco pacientes en los que fue posible obtener muestras de sangre repetidas no hubo evidencia de acumulación de sodio según los niveles plasmáticos de sodio y no se reportaron efectos adversos durante el ensayo.

En **Buts 1987 (RMEX 35015/4)**, los niveles de sodio en plasma se midieron antes y después del tratamiento con Gaviscón Infantil y placebo. No hubo evidencia de ningún aumento en el sodio plasmático después de la dosificación con Gaviscón Infantil (en solo 3 Infantiles evaluados).

En un estudio realizado por **Weldon y Robinson 1972** con Gaviscón Infantil (ácido algínico, trisilicato de magnesio, hidróxido de aluminio, bicarbonato de sodio) a una dosis de 1/2 - 1 cucharadita (2.5 - 5 g) de polvo por 120 ml de alimento fue bien tolerada. Debido a la preocupación por los altos niveles de electrolitos en suero de bicarbonato de sodio, se determinó que todos los parámetros eran normales (Na, K, Cl, HCO₃, pH) antes y después del tratamiento (1 - 2 semanas). 3 lactantes tuvieron un cambio transitorio en el hábito intestinal (mayor frecuencia), pero esto se calmó después de unos días.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

En un estudio realizado por **Forbes 1986**, se trató con Gaviscón líquido a 10 niños mientras se sometían a un control de pH de 24 horas. No se observaron efectos adversos en el estudio.

Un estudio realizado por **Greally 1992**, Gaviscón Infantil (1/2 sobre en 90 ml durante 4 semanas) fue bien tolerado y no hubo AE.

En el estudio de **Le Luyer 1992**, se demostró que la suspensión de Gaviscón (alginato de sodio, bicarbonato de sodio, carbonato de calcio) no tiene efectos secundarios con el medicamento durante cuatro semanas y la tolerancia se clasificó como buena o excelente.

En un estudio italiano, **Borrelli 2002**, se trató a 10 niños con Gaviscón suspensión (2 ml/kg/día). Después de 8 semanas de tratamiento, no hubo cambios significativos ($p > 0.05$) en el análisis bioquímico de sangre, incluidos los electrolitos séricos, y no hubo efectos secundarios clínicamente importantes.

En el estudio de **Atasay 2010**, se administró alginato de sodio a los recién nacidos prematuros con GORD cuatro veces al día. Con excepción del engrosamiento de las heces en 3 pacientes, no se observaron efectos secundarios.

Covaglia 2011 confirmó que en un estudio de 32 recién nacidos prematuros con una edad gestacional media de 30 semanas no se reportaron AE durante el período de estudio.

En un estudio, **Ummarino 2015**, no se registraron efectos adversos graves para ninguno de los tres tratamientos diferentes (Gastrotuss baby (alginato de magnesio y simeticona), fórmula espesada o reafirmación) mientras que un paciente tratado con alginato de magnesio más simeticona presentó estreñimiento.

Causalidad

Los eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE) fueron aquellos clasificados como "definitivamente", "probablemente" o "posiblemente" relacionados con el tratamiento. Los AE reportados para los estudios **RMEX 35015/2**, **RMEX 35015/3**, **Buts 1987** (**RMEX 35015/4**) no se relacionaron con el tratamiento. En el estudio **Miller 1999** (**RMEX 01006/001**) se consideró que dos AE en el grupo de Gaviscón Infantil tenían una posible relación con el tratamiento y se consideró probable un evento adverso relacionado con el tratamiento. En el grupo de placebo, tres pacientes con AE se clasificaron como posiblemente relacionados con el tratamiento y dos con AE se resumieron como probablemente relacionados con el tratamiento. La relación con el producto para todos los AE se describe en la [tabla 25 - 4](#).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

Tabla 25 - 4 Relación del evento adverso con el tratamiento

Tratamiento	Acontecimiento adverso	Relación con el medicamento en estudio
Gaviscón Infantil	Diarrea funcional	Posible
Gaviscón Infantil	Emesis	Posible
Gaviscón Infantil	Cólico	Posible
Gaviscón Infantil	Cólico Estreñimiento	Desconocido Desconocido
Placebo	Pirexia de origen desconocido Emesis	No relacionado No relacionado
Placebo	Exantema por pañales o toallitas Diarrea funcional	Posible Probable
Placebo	Rechazo de los alimentos	Probable
Placebo	Inquietud Rechazo de los alimentos Trastorno no orgánico del sueño, no especificado	Probable Probable Probable
Placebo	Emesis	Posible
Placebo	Emesis Condición eritematosa no especificada	Desconocido Desconocido
Placebo	Diarrea: sin especificar	Posible

Retiros

Ningún sujeto se retiró de los estudios con Gaviscón Infantil a base de aluminio **RMEX 35015/2**, **RMEX 35015/3** y **Buts 1987 (RMEX 35015/4)** debido a un AE. En el estudio libre de aluminio Miller 1999 (**RMEX 01006/001**) hubo 11 retiros de pacientes debido a un AE, de los cuales siete (emesis, pirexia de origen desconocido, inquietud, rechazo de alimentos, diarrea sin especificar (NOS) y diarrea funcional) fueron del grupo de placebo y 4 (emesis de diarrea funcional, cólico, estreñimiento y cólico) del de Gaviscón Infantil.

Eventos adversos graves

Se recibieron cinco SAE para el alginato de sodio y el alginato de magnesio de los estudios **RMEX35015/2**, **RMEX 35015/3**, **Buts 1987 (RMEX 35015/4)** y **Miller 1999 (RMEX 01006/001)**. En la [tabla 25 - 5](#) se presenta una tabulación resumida acumulativa para todos los SAE de los ensayos clínicos. No se identificaron problemas de seguridad.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

Tabla 25 - 5 Tabulación acumulativa adversa para todos los eventos adversos graves de los ensayos clínicos

AE SOC	AE PT	Total
Trastornos gastrointestinales	Hernia de hiato	1
	Vomito	1
Infecciones e infestaciones.	Crup infeccioso	1
	Gastroenteritis	1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	1
Total		5

AE = evento adverso, PT = pacientes tratados, SOC = clase de órganos del sistema

Signos vitales y hematología bioquímica sérica

No se realizó una supervisión de rutina de los parámetros de laboratorio clínico para **RMEX 35015/2** y **Miller 1999** (basado en **RMEX 01006/001**). Se midieron los niveles de sodio en plasma antes y después del tratamiento con Gaviscon Infantil con placebo para los estudios **Buts 1987 (RMEX 35015/4)** (datos presentados solo para 3 sujetos) y **RMEX 35015/3**. No hubo evidencia de ninguna anomalía ni inicialmente ni después del tratamiento con Gaviscon Infantil con placebo.

Sobredosis, potencial de dependencia, rebote y abuso

Sobredosis

Tras la revisión de los reportes recibidos de fuentes espontáneas, consultas de información médica, quejas de los clientes, análisis de medios digitales u otras fuentes de información disponibles para el titular de la autorización de comercialización, existen varios eventos relacionados con errores de medicación durante el intervalo de reporte del PSUR más reciente (22 de abril de 2013 a 21 de abril de 2016). Hubo tres casos en los que se administró un producto vencido, un caso de exposición accidental al producto y un caso de exposición accidental al producto por parte de un niño, un caso de sobredosis accidental, un caso de administración de medicamentos por vía incorrecta, un caso de técnica incorrecta en el proceso de uso del producto y dos casos de circunstancia o información que pueden conducir a un error de medicación. No se han identificado nuevos riesgos o tendencias (PSUR 2016).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

Tabla 25 - 6 Acontecimientos acumulativos relacionados con errores de medicación.

Término preferido	N° de AE
El niño se expuso accidentalmente al producto	13
Sobredosis accidental	5
Error de administración del medicamento	2
Horario inadecuado de administración del medicamento	3
Administración de dosis incorrecta	1
Duración incorrecta de la administración del medicamento	6
Vía incorrecta de la administración del medicamento	4
Error de prescripción del medicamento	1

Se han producido casos raros en los que se ha desarrollado una masa intragástrica que comprende Gaviscon Infantil y proteínas de la leche. La sobredosis puede haber contribuido al desarrollo de tales masas. La mayoría se resolvió de forma espontánea cuando el niño ingresó en el hospital, se suspendió el tratamiento con Gaviscon Infantil y se inició un régimen de ingesta adecuada de líquidos y la supervisión del balance de líquidos y electrolitos. Si no se produce una resolución espontánea de la masa, puede ser necesaria la extracción por medios quirúrgicos o endoscópicos.

En varios de los casos, el producto se había administrado a un niño menor de un año de edad, y no hubo confirmación de que hubiera sido recomendado por un médico (aunque esto no significa necesariamente que un médico no lo haya indicado, simplemente que faltaba la confirmación). El CCDS aconseja: no debe utilizarse en Infantiles prematuros o Infantiles menores de un año, excepto bajo supervisión médica. En varios de los casos, el producto había sido formado con una cantidad incorrecta de agua o con leche de fórmula. En otros casos, el producto se usó por un período más largo del que se indica en el etiquetado.

Abuso

No aplicable a este producto.

Dependencia y rebote

Si bien no se han realizado estudios que evalúen el retiro o el rebote, los efectos del retiro o el rebote no se consideran probables y esto se apoya en la ausencia de cualquier efecto reportado relacionado con estos efectos.

Experiencia mundial de comercialización

Como este medicamento ya se ha comercializado, todos los datos disponibles relevantes posteriores a la comercialización.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

El reporte periódico de actualización de seguridad (PSUR) adjunto a esta solicitud resume los datos de seguridad recibidos en todo el mundo por el titular de la autorización de comercialización (MAH) de los productos Gaviscon Infantil que contienen alginato de sodio y alginato de magnesio durante un período de reporte específico. También se incluyeron en los reportes todos los reportes de caso recibidos relacionados con Gaviscon Infantil o alginato de sodio y alginato de magnesio no especificados donde se desconocen los detalles del nombre o la marca del producto, pero que pueden haber sido parte de la gama Gaviscon Infantil de productos que contienen alginato de sodio y alginato de magnesio.

Durante el período que abarca este PSUR (22 de abril de 2013 a 21 de abril de 2016), el TAC recibió un total de 86 reportes de caso, que se resumen en la [tabla 25 - 7](#) a continuación.

Tabla 25 - 7 Resumen de reportes de caso

Total de reportes de caso recibidos por el MAH	86
Reportes de caso de fuentes confirmadas médicamente	36*
Reportes de caso de fuentes no confirmadas médicamente	50
^a 29 de autoridades reguladoras, 7 de profesionales de la salud ^b Paciente/consumidor u otro no profesional de la salud	

De los 36 reportes de caso recibidos de fuentes confirmadas médicamente, no se incluyeron en la lista 9 reportes de caso graves, no se incluyeron reportes de caso graves, 14 reportes de caso fueron graves y desconocidos, 10 reportes de caso no fueron graves y no enlistados, un reporte de caso no fue grave, y 2 reportes de caso fueron no graves.

Estos 86 reportes de caso contenían 223 AE, de los cuales:

- 74 AE fueron graves y no enlistados
- 1 fue grave y enlistado
- 61 AE fueron graves y desconocidos
- 59 fueron no graves y no enlistados
- 2 fueron no graves y enlistados
- 26 AE fueron no graves y desconocidos

La exposición del paciente se calculó en términos de pacientes tratados (PT). La fórmula utilizada para el cálculo de los pacientes tratados es la siguiente: pacientes tratados = número de paquetes fabricados y distribuidos en el mercado. Sobre la base de este supuesto de un paciente expuesto por paquete

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

fabricado y distribuido en el mercado, se ha calculado la exposición del paciente y se estima como se muestra en la [tabla 25 - 8](#). Durante el período de reporte vigente del PSUR, se estima la exposición al alginato de sodio y al alginato de magnesio en 6,191,450 pacientes.

Tabla 25 - 8 Exposición global y específica por país de los pacientes con Gaviscón Infantil durante el período del reporte: 22 de abril de 2013 a 21 de abril de 2016 ²

País	Número de paquetes vendidos durante el período del reporte	Pacientes tratados
Australia	169,148	169,148
Irlanda	296,868	296,868
Nueva Zelanda	138,203	138,203
Sudáfrica	9,360	9,360
Turquía	586,80	586,080
RU	4,991,791	4,991,791
Total	6,191,450	6,191,450

Fuente: **PSUR 2016**

La exposición histórica al alginato de sodio y al alginato de magnesio se ha estimado resumiendo los datos en los PSUR históricos, los cuales están disponibles desde el 22 de abril de 2010 hasta el 21 de abril de 2013 y se estiman en 5,945,750 pacientes.

Desde la IBD del 9 de septiembre de 1971 hasta el 2 de julio de 2001, se calculó una estimación de la exposición acumulada extrapolando los datos de exposición de un PSUR anterior reciente a la IBD y se obtuvo una cifra de 76,468,951 paquetes vendidos. La exposición total estimada desde la IBD hasta el final del período de notificación vigente del PSUR (21 de abril de 2016) es de 88,606,151 pacientes tratados.

No se tomaron acciones relacionadas con la seguridad de este producto, el perfil riesgo-beneficio sigue siendo positivo. Los riesgos conocidos y las contraindicaciones de este producto se describen en detalle en el etiquetado del producto y el SPC.

Consideraciones de seguridad en grupos especiales

La guía emitida por la Agencia Europea de Medicamentos (Comité de Evaluación de Riesgos de Farmacovigilancia [PRAC] el 23 de abril de 2015) recomendó que se actualice el etiquetado de los medicamentos para aclarar el contenido de sodio para pacientes y profesionales de la salud (HCP) ([EMEA 2015c](#)). Como el MAH, RB ha adoptado este enfoque y esta información ahora se presenta en el SmPC y en el prospecto para el paciente de una manera que es significativa o inmediatamente comprensible para los pacientes o los HCP, según las recomendaciones.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

Gaviscón Infantil contiene 23.92 mg de sodio por sobre, lo que equivale a aproximadamente el 1 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por adultos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2 g/día, equivalente a 5 g de sal/día). La dosis máxima diaria de 12 sobres en 24 horas es equivalente al 14 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS para el consumo de sodio (OMS 2012). Gaviscón Infantil se considera alto en sodio, por lo tanto, los riesgos potenciales con respecto al contenido de sodio se indican claramente en el PIL y el SmPC, acción tomada para minimizar el riesgo. El uso de Gaviscón Infantil debe ser considerado cuidadosamente para Infantiles que se encuentran en una dieta restringida

baja en sal, por ejemplo, con conocido o con sospechas de deterioro de la función renal, en tanto que el contenido de sodio puede aumentar el riesgo de hipernatremia. Esto se describe con más detalle en el módulo 2.7.4.

La contraindicación propuesta para Gaviscón Infantiles la siguiente:

- Hipersensibilidad al alginato de sodio, al alginato de magnesio, al(los) principio(s) activo(s), o a cualquiera de los excipientes incluidos en el SmPC.
- En casos de obstrucción intestinal y en casos de diarrea establecida.
- No debe utilizarse, excepto por recomendación de un médico u otro profesional de la salud.
- No debe utilizarse en situaciones en las que es probable una pérdida excesiva de agua, por ejemplo: fiebre, diarrea, vómitos o temperatura ambiente elevada.
- No debe utilizarse con gastroenteritis, donde el tratamiento adecuado es la rehidratación con reemplazo de líquidos.
- No debe usarse cuando se trate a Infantiles con un conocido o con sospechas de deterioro de la función renal, ya que el contenido de sodio (aproximadamente 23.92 mg por sobre) puede aumentar el riesgo de hipernatremia.

La hipernatremia se debe tratar con líquidos orales y se deben controlar los electrolitos del Lactante.

Los casos graves deben tratarse con el uso cauteloso de soluciones hipoosmóticas.

El estreñimiento es un efecto secundario potencial muy raro (definido como una frecuencia de 1/10,000) de la ingestión de alginato de magnesio y alginato de sodio. Hubo 104 reportes de estreñimiento, 12 de los cuales fueron graves, a pesar de una exposición global desde IBD de 88.6 millones de pacientes (PSUR 2016). Se recomienda que siempre se investiguen los cambios significativos o sostenidos en el hábito intestinal o la consistencia de las heces, por ejemplo: la diarrea o el estreñimiento.

La interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción no se debe utilizar con agentes

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

espesantes o preparaciones de leche Infantil que contengan un agente espesante, ya que esto podría provocar un engrosamiento excesivo del contenido del estómago.

Bezoares por Gaviscón

El bezoar por Gaviscón fue descrito por primera vez por **Hewitt y Benham 1976**. También se han reportado complicaciones similares en el uso del gel de hidróxido de aluminio en el neonato. La experiencia en los dos pacientes (**Sinaasappel 1984**) donde se realizaron repetidos estudios con bario sugiere que tal intervención activa es innecesaria. No se han reportado casos de bezoar por Gaviscón desde la introducción de la fórmula libre de aluminio.

Tres casos de bezoar por Gaviscón son los siguientes:

- 1- Nació una niña por parto vértice espontáneo a término, su peso al nacer fue de 3550 g. A la edad de 6 días, se aplicó Gaviscón para controlar los vómitos persistentes, pero no hubo mejoría. Ocho días después, un examen de tránsito esofágico mostró GOR más una gran

masa móvil irregular en el estómago que se creía que era un bezoar por Gaviscón. Se detuvo el tratamiento con Gaviscón y los vómitos se resolvieron con la adición de Nestargel a los alimentos. La repetición del examen de tránsito esofágico tres semanas después mostró que el bezoar había sido solucionado.

- 2- Se ingresó un niño a la edad de 6 meses con vómitos persistentes. Se inició el tratamiento con Gaviscón Infantil en una dosis de un sobre con cada alimento, pero los vómitos persistieron y dos días después se realizó un examen de tránsito esofágico. Se vio una gran masa móvil que llenaba gran parte del cuerpo y el antro del estómago, y se pensó que su aspecto era el de un bezoar. Se detuvo el tratamiento con Gaviscón y los vómitos se resolvieron con la alimentación en una silla y la adición de sólidos a la dieta. Tres semanas después, tras la repetición del examen de tránsito esofágico, no se encontró el bezoar.
- 3- El tercer caso ocurrió en un niño varón con acidosis láctica de etiología desconocida. Se ingresó a los 3 meses de edad con letargo, vómitos y negativa a alimentarse. Una esofagografía mostró un GOR notable y se inició el tratamiento con medio sobre de Gaviscón Infantil con cada alimento. Desarrolló distensión abdominal y los vómitos se agravaron. Una radiografía simple de abdomen y un examen de tránsito esofágico mostraron la presencia de dos bezoares móviles muy grandes, por lo cual se detuvo el tratamiento con Gaviscón. Los estudios con bario no se repitieron debido a su mal estado clínico relacionado con la acidosis láctica.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

Conclusiones sobre seguridad

El perfil general riesgo-beneficio del alginato de sodio y del alginato de magnesio es positivo. De los ensayos patrocinados por la compañía, la evidencia documentada y la experiencia posterior a la comercialización demuestran que Gaviscon Infantiles seguro en el tratamiento del GOR.

No se han encontrado datos de seguridad para este producto, una combinación de dosis fija de alginato de sodio y alginato de magnesio. La evaluación de los reportes de caso recibidos por Reckitt Benckiser durante el PSUR más reciente (período del reporte: 22 de abril de 2013 - 21 de abril de 2016) no reveló ninguna nueva inquietud de seguridad para el producto (**PSUR 2016**).

El modo de acción de Gaviscon Infantiles físico, lo que produce un engrosamiento de los contenidos gástricos, lo que restringe su movilidad a través del **Esfinter esofágico inferior** (LOS) inmaduro. Una concentración excesiva de Gaviscon Infantil puede causar distensión gástrica. La consecuencia más probable de una sobredosis de Gaviscon Infantiles que puede conducir a la formación de una masa intragástrica. En caso de sobredosis, debe administrarse tratamiento sintomático.

CONCLUSIONES SOBRE RIESGOS Y BENEFICIOS

Esta sección proporciona una evaluación integral y crítica de la eficacia clínica y los datos de seguridad disponibles para Gaviscon Infantil.

Contexto terapéutico

Actualmente, las opciones de tratamiento para el GOR y la GORD siguen una ruta e incluyen intervención no farmacológica (NPI), tales como reducir la frecuencia y el volumen de alimentación y/o proporcionar al Lactante después de las comida, agentes espesantes como el almidón de arroz, goma de algarroba y goma garrofín, terapia con alginato, antagonistas de los receptores de histamina (H2RA) e inhibidores de la bomba de protones (PPI). Gaviscon Infantil está previsto para posicionarse en el mercado entre los espesantes de alimentos y los medicamentos sistémicos, como los PPI, y este enfoque está respaldado por las directrices clínicas nacionales del RU para los Infantiles amamantados y los alimentados con fórmula (**NICE 2015**). En la sección **2.5.6.1.3** se proporciona una discusión crítica de las terapias vigentes disponibles.

Este producto está indicado para uso en Infantiles y niños pequeños (intervalo de edad: 1 a 24 meses) con regurgitación gástrica y reflujo gastroesofágico.

El GOR es un proceso involuntario en el que los contenidos gástricos se mueven hacia el esófago (**Kwok TC 2017**). Puede ocurrir con o sin regurgitación y vómitos y es un proceso fisiológico normal que ocurre en muchos Infantiles sanos. El GOR es un proceso fisiológico natural que se resuelve con el tiempo, con

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

<5 % de los niños con vómitos o regurgitación en la infancia que continúan teniendo síntomas después de los 14 meses (**Tighe M 2014**). Con mayor frecuencia y severidad, el GOR puede volverse patológico y convertirse en GORD, esto se describe más adelante en la sección 2.5.1.6. La guía emitida en 2015 por el NICE es que el GOR es muy común (afecta al menos al 40 % de los Infantiles) y generalmente comienza antes de que el lactante tenga 8 semanas de edad, puede ser frecuente (el 5 % de los afectados tiene 6 o más episodios cada día), generalmente se vuelve menos frecuente con el tiempo (se resuelve en el 90 % de los Infantiles afectados antes de que tengan 1 año de edad) y generalmente no necesita más investigación o tratamiento (**NICE 2015**).

Hoy en día, el tratamiento de las condiciones en los subconjuntos pediátricos de la población sigue siendo un desafío en Europa. En 2010, la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) realizó una encuesta de medicina pediátrica en toda la UE y descubrió que varias áreas estaban sustancialmente subrepresentadas en términos de la disponibilidad de tratamientos específicos desarrollados para una población pediátrica. En consecuencia, varias clases de medicamentos tuvieron en Europa un uso comúnmente extraoficial y no autorizado, las PPI y las H2RA fueron la tercera clase más común (después de los antiarrítmicos y los antihipertensivos). Entre las afecciones destacadas, la gastroenterología se destacó como un área importante que carece del desarrollo de la medicina pediátrica. Un ejemplo común es la prescripción de PPI a los Infantiles para tratar el reflujo, contrariamente a la posología establecida y en dosis determinadas por el médico general (GP) debido a la falta de datos específicos de intervalo de dosis (**EMA 2010b, EMA 2011b**). La falta de medicamentos autorizados y el consecuente uso extraoficial es un problema importante en la población pediátrica debido a la dificultad en la realización de ensayos clínicos, sobre todo debido al menor tamaño del mercado y al número relativamente bajo de pacientes, lo que es aún más difícil en las poblaciones neonatales y lactantes debido a la vulnerabilidad de los recién nacidos e incluso a un número menor de pacientes (lo que resulta en una gran variabilidad en el tratamiento de los Infantiles) (**EMA 2016**).

Datos de prescripción posterior a la comercialización en el RU

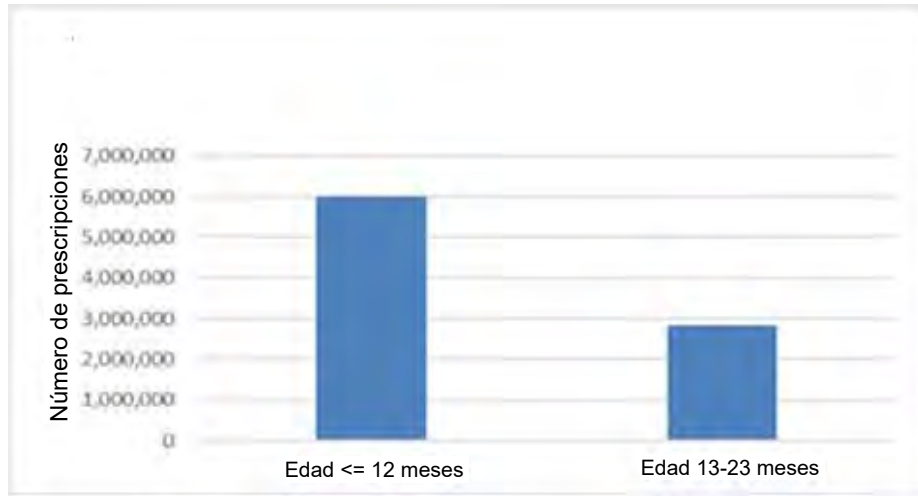
El uso de espesantes para la supresión del reflujo es común en el RU y se indica en la guía del NICE, tal como se discutió anteriormente en este documento (**NICE 2015**). Los datos de prescripción recientes de Gaviscon Infantil en el RU proporcionan evidencia anecdótica adicional al uso generalizado y la confianza en el producto exhibido por los profesionales médicos. Los datos de pacientes longitudinales de la IMS en el RU se recopilan electrónicamente durante la noche a partir de las prácticas del RU que utilizan el software Vision. Durante marzo de 2016, se recopilaron datos de aproximadamente 400 prácticas que utilizan el software Vision, y de estas prácticas se utilizaron 150 (798 GP) dentro del panel estándar (que tiene datos de más de 3.27 millones de pacientes). En la **figura 25 - 3** se muestran los datos que

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

presentan el número de prescripciones de Gaviscon Infantil recetadas para Infantiles de 12 meses y menores y de 13 a 23 meses para el período de abril de 2011 a marzo de 2016. En total, se prescribió el 63.5 % del total de prescripciones durante este período a Infantiles de 12 meses o menos, en comparación con el 30.0 % prescrito a los de 13 a 23 meses. Por lo tanto, estos datos muestran que el número de prescripciones menores de 1 año duplicó las prescripciones de 1 a 2 años. En el RU, Gaviscon Infantil está indicado para niños de 1 a 2 años y está disponible sin prescripción médica, mientras que el uso en Infantiles menores de 12 meses está bajo supervisión médica.

Esta evidencia también sugiere que la intervención todavía es necesaria con frecuencia y que una proporción considerable de Infantiles (6 millones de niños menores de 1 año entre abril de 2011 y marzo de 2016) no respondieron a las intervenciones no farmacológicas, el cual es el primer paso dentro de la guía del NICE (**NICE 2015**). Las condiciones vigentes de registro de productos en el RU requieren la prescripción del HCP para su administración a un niño menor de 1 año de edad.

Figura 25 - 3 Número de pacientes que han tenido al menos 1 prescripción de Rx de Gaviscon Infantil en polvo en el período de abril de 2011 a marzo de 2016



Enfermedad o condición

En Infantiles, la línea que define dónde el GOR hace la transición a GORD sigue sin estar clara (**Kwok TC 2017, Tighe M 2014**), ya que los síntomas de GORD no son sensibles ni específicos, y pueden variar extensamente. El tratamiento empírico es frecuente y es difícil demostrar una relación causal con respecto a los síntomas (**Salvatore 2017**). Se desconoce la prevalencia de la GORD en los Infantiles, ya que no es ético investigar a los Infantiles asintomáticos y no existe un método de diagnóstico estándar

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

para la GORD.

Las recomendaciones conjuntas de la Sociedad Norteamericana de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (NASPGHAN) y la Sociedad Europea de Gastroenterología, Hepatología y Nutrición Pediátricas (ESPGHAN) definieron la enfermedad por reflujo gastroesofágico (GORD) como un reflujo de contenido gástrico que causa síntomas problemáticos o complicación, o ambos (**Vandenplas 2009, Rosen 2018**). Debido a la naturaleza subjetiva de la notificación de los síntomas del GOR (la dependencia de la observación del cuidador y la falta de un criterio de referencia objetivo) sigue siendo difícil de alcanzar una definición clara de "problemático" (Kwok TC 2017). Sherman *et. al.*, en su revisión de un consenso global, basado en la evidencia, sobre la definición de la enfermedad por reflujo gastroesofágico en la población pediátrica, define los síntomas problemáticos como los efectos adversos sobre el bienestar del paciente pediátrico (**Sherman P 2009**). También se ha sugerido que la regurgitación más de cuatro veces al día durante más de un período de dos semanas en Infantiles entre las tres semanas y los seis meses de edad debe ser designada como "problemático" (**Kwok TC 2017, Vandenplas Y 2015**). Como se discutió, el espectro de la severidad de los síntomas del GOR a la GORD es difícil de definir, y los "síntomas problemáticos" que se usan como el indicador de la progresión a la GORD son en sí difíciles de definir. Las frecuentes revisiones de las directrices clínicas publicadas a nivel mundial y la falta de definiciones amplias dentro de la comunidad médica resaltan las dificultades para proporcionar un enfoque de "criterio universal" para una población pediátrica/Infantil.

La regurgitación es el síntoma más frecuente del GOR en los Infantiles. Prevalencia de regurgitación o GOR en las crestas de los Infantiles a los 4 meses de edad, con 50 % a 85 % de los Infantiles que tienen regurgitación al menos una vez al día (**Kwok TC 2017**). En el GOR fisiológico, la regurgitación se produce en gran medida en el período postprandial y no produce ningún síntoma adverso; a estos Infantiles a veces se les llama "Infantiles con episodios de regurgitación inocua" (**Czinn 2013**). Sin embargo, no todos los Infantiles entran en esta categoría.

Gaviscón Infantil está diseñado para ofrecer una opción de tratamiento no sistémico eficaz para el tratamiento inicial del reflujo Infantil para profesionales de la salud y padres. Particularmente, donde los Infantiles experimentan regurgitación frecuente asociada con el LOS inmaduro, lo que conduce a una angustia marcada, y que continúa a pesar del uso inicial de enfoques no farmacológicos o de estilo de vida. Gaviscón Infantil está previsto para posicionarse en el mercado entre los espesantes de alimentos y los medicamentos sistémicos, como los inhibidores de la bomba de protones (PPI), este enfoque de tratamiento paso a paso está respaldado por las directrices clínicas nacionales del RU para los Infantiles amamantados y alimentados con fórmula (**NICE, 2015**). Como la enfermedad en la mayoría de los casos es autolimitada con la edad, es importante que este producto esté disponible para una amplia gama de Infantiles, con una edad de indicación de 1 - 24 meses, Gaviscón Infantil puede ofrecer un alivio efectivo

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

del reflujo Infantil durante la prevalencia máxima generalmente observada en el grupo de edad <6 meses, pero también en los casos menos frecuentes de reflujo Infantil observados en el grupo de edad >12 meses.

Terapias vigentes

Las terapias vigentes incluyen intervención no farmacológica (NPI) (la cual reduce la frecuencia de alimentación, el volumen y la posición del lactante después de las tomas), agentes espesantes como el almidón de arroz, la goma de algarroba y la goma garrofín, la terapia con alginato, los antagonistas de los receptores de histamina (H2RA) y el inhibidor de la bomba de protones (PPI). Se proporciona una revisión crítica por clase de terapia.

Los tratamientos no farmacológicos son los pasos iniciales recomendados por el NICE en el RU para el tratamiento del GOR/GORD Infantil. Los pasos iniciales incluyen cambiar la frecuencia y el volumen de la alimentación, y el manejo posicional, con la excepción de cuando los Infantiles están durmiendo. Se deber revisar el historial de alimentación para los Infantiles amamantados y los alimentados con biberón con regurgitación frecuente asociada con una angustia marcada, y el apoyo apropiado ofrecido por los HCP según sea necesario antes de cualquier aumento en la terapia ofrecida. Si no tiene éxito, las recomendaciones son probar la introducción de una fórmula espesada para Infantiles alimentados con biberón. Si el GOR y la angustia Infantil continúan, se recomienda introducir un período de prueba de 1 -2 terapias con alginato, que sea compatible tanto con Infantiles amamantados como con los alimentados con biberón. La guía vigente del RU recomienda el uso de la terapia con alginato para el tratamiento del reflujo Infantil problemático en un enfoque gradual, siguiendo la colocación o los alimentos espesados (Infantiles amamantados e Infantiles alimentados con fórmula, respectivamente), lo que confirma el reconocimiento de la terapia y la confianza de las autoridades sanitarias en el RU en su eficacia.

Varios metaanálisis y revisiones independientes confirmaron un metaanálisis independiente de la eficacia de los alimentos espesados en la reducción de los síntomas observables de reflujo (**Craig WR 2004, Kwok 2017, Neu 2012, Horvath 2008, Carroll 2002**). Entre los espesantes comunes, solo se ha encontrado que las fórmulas que contienen alginato y almidón de maíz ofrecen un beneficio estadísticamente significativo (**Kwok 2017**). En **2.5.3.1.1**, se proporcionan los resultados de un metaanálisis de Cochrane. En resumen, la evidencia clínica disponible sugiere que existe un claro beneficio para los alimentos espesados, con un beneficio constante observado con respecto a los síntomas observables de reflujo. Además, la revisión de Cochrane más reciente establece que de todos los agentes espesantes disponibles, solo se observa significación estadística en fórmulas que contienen alginato y almidón de maíz. En Infantiles prematuros, se ha encontrado que una fórmula de alginato y bicarbonato es eficaz para reducir los episodios de reflujo ácido (**Corvaglia 2011**).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

Las revisiones de Cochrane también resaltan una necesidad no atendida, ya que se encuentra que los alimentos espesados son eficaces para reducir los síntomas observables de reflujo en los Infantiles alimentados con biberón, sin embargo, los espesantes de alimentos sin alginato no son aplicables para los Infantiles alimentados con leche materna. De los 8 estudios revisados recientemente por **Kwok TC 2017**, solo **Miller 1999** incluyó Infantiles amamantados (BF), y descubrió que Gaviscon Infantil tiene un efecto beneficioso estadísticamente significativo tanto en los BF como en los alimentados con biberón. Dada la importancia de ayudar a las madres a amamantar, especialmente durante los primeros meses de vida de un Infante, la disponibilidad de un tratamiento eficaz para controlar el reflujo (cuya angustia puede contribuir a las decisiones de interrumpir la lactancia) en Infantiles alimentados con leche materna es de suma importancia.

Los medicamentos H2RA e PPI son agentes de acción sistémica que interfieren con la secreción de ácido y tienen serias consideraciones contra su uso en Infantiles (como la taquifilaxis en el uso crónico de H2RA y los efectos de rebote en los PPI). Los últimos tratamientos también son más beneficiosos en el tratamiento de condiciones relacionadas con el ácido de la GORD, en oposición al reflujo Infantil problemático. Existe un aumento en el uso de supresores de ácido para controlar la sospecha de GORD en pacientes pediátricos; sin embargo, ninguna de las terapias está aprobada para el tratamiento de Infantiles menores de un año de edad, también existe una gran preocupación por la sobre prescripción de supresores de ácido, particularmente de los PPI (**Lightdale 2013**). Los supresores de ácido no reducen la incidencia de la frecuencia de regurgitación, ya que no afectan los procesos fisiológicos asociados con el reflujo. El reflujo Infantil generalmente no es un problema relacionado con el ácido, a menos que exista una esofagitis manifiesta y, por lo tanto, cambiar la acidez estomacal por sí sola no evitará el reflujo o la regurgitación. Gaviscon Infantil proporciona un tratamiento farmacológico no sistémico a los no respondedores de la intervención inicial (como el posicionamiento y los alimentos espesados). Los espesantes del alimento son un tratamiento común del GOR en Infantiles (**Madhoun 2015; Dhillon 2004**) y se cree que contribuyen a la reducción del reflujo del contenido gástrico en el esófago al aumentar la densidad y el peso del líquido, lo que ayuda a retener el alimento en el estómago (**Kwok TC 2017**), lo cual ayuda a gestionar el movimiento retrógrado de los contenidos gástricos a través del LOS inmaduro.

En el tratamiento de la GORD típica (no asociada con esofagitis o condiciones erosivas por el ácido), los PPI no son mejores que el placebo. Ningún ensayo de tratamiento controlado con placebo, en el que la inscripción se basó en los síntomas "típicos" de la GORD, ha demostrado una mejoría de los síntomas en los Infantiles (**Vandenplas 2009**). En Europa, hasta la fecha, no hay PPI aprobados para uso en niños menores de 1 año (en la UE solo omeprazol y esomeprazol están aprobados para uso en niños en general) ya que existen riesgos para el uso de reacciones ácidas, interacciones entre medicamentos, hipergastrinemia inducida por medicamentos e hipoclorhidria inducida por medicamentos (**Vandenplas 2009**).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

Tampoco se prefieren los H2RA como alternativa en los Infantiles, es porque exhiben taquifilaxis en uso crónico. En algunos Infantiles, la terapia H2RA causa irritabilidad, sacudidas de la cabeza, dolor de cabeza, somnolencia y otros efectos secundarios que, si se interpretan como síntomas persistentes de GORD, podrían dar como resultado un aumento inadecuado de la dosis. Los H2RA, especialmente la cimetidina, se asocian con un mayor riesgo de enfermedad hepática y la cimetidina con ginecomastia (**Vandenplas 2009**).

Beneficios

El perfil de seguridad de una terapia con alginato que tiene un modo de acción no sistémico se considera más seguro que un tratamiento sistémico con licencia, principalmente en adultos. La mayoría de los medicamentos PPI/H2RA no están indicados en Infantiles, porque los estudios clínicos se realizaron en una población adulta, por lo tanto, los riesgos del uso extraoficial en una población Infantil no están bien establecidos. La guía clínica por parte de las autoridades del RU es que los tratamientos farmacológicos no deben ofrecerse para tratar la regurgitación manifiesta cuando los síntomas ocurren de manera aislada, e incluso si la regurgitación es recurrente, no deben ofrecerse PPI/H2RA a menos que en combinación con otros síntomas como dificultades de alimentación inexplicables, comportamiento angustiado o perturbación del crecimiento. Las directrices del NICE apoyan el uso de alginatos como parte de un enfoque de atención escalonada, por lo tanto, ampliar la disponibilidad de este producto en otros países facilitará el acceso a aquellos Infantiles con una necesidad clínica, según lo indican los HCP. En resumen, las autoridades sanitarias donde se comercializa actualmente el producto no han planteado problemas de seguridad y el perfil de riesgo-beneficio sigue siendo favorable, lo que respalda su uso seguro en la población pediátrica (**PSUR 2016**).

Un estudio reportó que se encontró que el 69 % de los episodios de reflujo detectados en Infantiles no eran ácidos (**Del Buono 2005**). A pesar de esto, las prescripciones emitidas para el PPI para Infantiles que sufren de reflujo problemático se han incrementado significativamente en los últimos años (**NASPGHAN, 2009, Barron 2007**), ya que las terapias supresoras de ácidos se han convertido en un pilar del tratamiento del reflujo. Por lo tanto, un subconjunto vulnerable de la población continúa expuesto a medicamentos para adultos, no diseñados para una aplicación pediátrica debido a la escasez de alternativas específicas, especializadas y optimizadas. Una ventaja de Gaviscón Infantil como terapia basada en alginato es que tiene un modo de acción físico.

Gaviscón Infantilestá indicado para el tratamiento de los síntomas de GOR/GORD en **lactantes** (amamantados y alimentados con biberón), sin embargo, puede tener efectos beneficiosos más allá de la indicación directa. Los síntomas más comunes del GOR son irritabilidad, tos, anorexia/rechazo de los alimentos, regurgitación y vómitos, que claramente afectan el estado nutricional y el crecimiento potencial si no se tratan. Por lo tanto, el tratamiento del GOR sintomático con Gaviscón Infantil conduce

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

a una mayor retención gástrica de la fórmula/leche materna, por lo que se puede esperar que tenga un efecto secundario positivo en el estado nutricional general. Además, el tratamiento puede tener beneficios más amplios para la familia/cuidadores inmediatos. Está bien establecido que el sueño interrumpido regular puede tener un efecto adverso en la salud mental, como resultado del aumento del estrés, la ansiedad, la incomodidad y la interrupción de las actividades diarias. Por lo tanto, si los síntomas de GOR están bajo un mejor control, esto puede llevar a un mejor sueño (para el progenitor/cuidador y para el niño).

Riesgos

Si se utilizan de acuerdo con las advertencias indicadas en la información del producto, las cantidades de alginato de sodio utilizadas en Gaviscon Infantil se consideran seguras. Este medicamento no sistémico contiene 23.92 mg (0.92 mmol) de sodio por sobre, equivalente al 1 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS. La dosis máxima diaria (12 sobres) de este producto es equivalente al 14 % de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada por la OMS. Esto está por debajo del límite establecido para un alto "índice de sodio en la directriz para excipientes en el etiquetado y en el prospecto de los medicamentos para uso humano (definido como 17 mmol [391 mg]) que equivale a aproximadamente el 20 % del máximo de ingesta dietética diaria para adultos de 2 g de sodio recomendada por la OMS (**Excipient 2017**). Aunque parece que los niveles de sodio están por debajo del límite de la declaración de la directriz, el lenguaje de advertencia de riesgo apropiado está presente en el PIL y el SPC.

Todas las advertencias y contraindicaciones necesarias se describen, según sea necesario, en el etiquetado del producto.

El estreñimiento es un efecto secundario potencial muy raro (definido como una frecuencia de 1/10,000, descrito en la sección 2.5.5.1) de la ingesta de alginato de magnesio y alginato de sodio. Hubo 104 reportes de estreñimiento, 12 de los cuales fueron graves, a pesar de una exposición mundial desde la IBD de 88.6 millones de pacientes (**PSUR 2016**). Se recomienda que siempre se investiguen los cambios significativos o sostenidos en el hábito intestinal o la consistencia de las heces, por ejemplo: la diarrea o el estreñimiento.

Existe un riesgo potencial de diagnóstico erróneo de los síntomas del GOR, cuando en realidad podría ser causado por una alergia a la proteína de la leche de las vacas no mediada por la IgE. Si se sospecha de una alergia a la proteína de la leche de las vacas no mediada por la IgE, la directriz del NICE para la GORD Infantil (NICE 2015) proporciona orientación. La misma directriz también brinda a los HCP orientación adicional sobre los síntomas de "alarma", algunos de los cuales pueden ser síntomas típicos del GOR (por ejemplo: regurgitación/vómitos), que pueden reflejar otras afecciones subyacentes.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

En términos de la adecuación de la evaluación del riesgo, el tamaño de la muestra determina la cantidad de información disponible y, por lo tanto, determina en parte la precisión o el nivel de confianza en nuestras estimaciones de la muestra. Una estimación siempre tiene un nivel asociado de incertidumbre, que depende de la variabilidad subyacente de los datos, así como del tamaño de la muestra. Cuanto mayor sea el tamaño de la muestra, mayor será la información disponible y se reducirá la incertidumbre. En este caso, el tamaño de la muestra en la población total de ensayos clínicos es relativamente pequeño, y la calidad de la información varía, pero según la evidencia disponible, no hay ninguna sugerencia vigente para indicar una posible señal dañina. Como se describe en la sección 2.5.5.6, la exposición de la comercialización en todo el mundo desde la IBD hasta el final del período de reporte vigente del PSUR es extensa (21 de abril de 2016), y se estima en 88,606,151 pacientes, por lo que los datos de vigilancia de seguridad posteriores a la comercialización también respaldan un riesgo-beneficio positivo para este producto.

~~Evaluación sobre riesgo-beneficio~~

~~La evaluación riesgo-beneficio se ha realizado desde la IBD sobre la base de los datos disponibles para el solicitante. Gaviscon Infantil ha estado en el mercado por más de 40 años y tiene una amplia experiencia posterior a la comercialización en aproximadamente 88.6 millones de pacientes tratados hasta la fecha, con muy pocos AE notificados en comparación con la exposición del producto. Los datos posteriores a la comercialización son compatibles con un buen perfil de seguridad y no se han identificado nuevos problemas de seguridad durante las actividades de detección de señales de rutina. No ha habido retiros/revocaciones o suspensiones de autorizaciones de comercialización existentes, ni cambios en la población/indicación meta o cambios en la fórmula debido a preocupaciones de seguridad.~~

~~El perfil de riesgo/beneficio positivo se ha demostrado con respecto a su eficacia y seguridad a través de ensayos clínicos, literatura publicada y experiencias posteriores a la comercialización.~~

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

REFERENCIAS

ATASAY, B., ERDEVE, O., ARSAN, S., & TÜRMEN, T. (2010). Effect of sodium alginate on acid gastroesophageal reflux disease in preterm Infants: a pilot study. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 50(11), 1267-1272.

BARRON, J. J., TAN, H., SPALDING, J., BAKST, A. W. & SINGER, J. 2007. Proton pump inhibitor utilization patterns in Infants. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 45, 421-427.

BUTS, JP., BARUDI,C., OTTE, JB., 1987. Double-blind controller study on the efficacy of sodium alginate (Gaviscón) in reducing gastroesophageal reflux assessed by 24 h continuous pH monitoring in Infants and children. *Eur J Pediatr*;146:156-8. (based on RB study RMEX 35015/4)

BORRELLI, O, REA, P., BUENO DE MEQUITA, M., AMBROSINI, A., MANCINI, V., DI NARDO, G., AND CUCCHIARA, S. (2002). Efficacy of combined administration of an alginate formulation (Gaviscón) and lansoprazole for children with gastroesophageal reflux disease. *Ital JPediatr* 28: p. 304-309.

CAMPANOZZI, A., BOCCIA, G., PENSABENE, L., PANETTA, F., MARSEGLIA, A., STRISCIUGLIO, P., BARBERA, C., MAGAZZÙ, G., PETTOELLO-MANTOVANI, M. & STAIANO, A. 2009. Prevalence and natural history of gastroesophageal reflux: paediatric prospective survey. *Paediatrics*, 123, 779-783.

CARROLL, AE, GARRISON, MM, CHRISTAKIS, DA. (2002) A systematic review of nonpharmacological and nonsurgical therapies for gastroesophageal reflux in Infants. *Archives of Paediatrics & Adolescent Medicine*;156(2):109-13.

CORVAGLIA L., ACETI, A., MARIANI, E., .2011. The efficacy of sodium alginate (Gaviscón) for treatment of gastroesophageal reflux in preterm Infants. *Aliment Pharmacol Ther*; 33:466-70.

Czinn, S; Blanchard S (2013). Gastroesophageal Reflux Disease in Neonates and Infants. *Pediatric Drugs*, 15 (1) p.19-27.

CRAIG WR, HANLON-DEARMAN A, SINCLAIR C, TABACK SP, MOFFATT M (2004). Metoclopramide, thickened feedings, and positioning for gastro-oesophageal reflux in children under two years. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2004, Issue 4.

DEL BUONO, R., WENZL, T. G., BALL, G., KEADY, S., & THOMSON, M. (2005). Effect of Gaviscón Infantilon gastro-oesophageal reflux in Infants assessed by combined intraluminal impedance/pH. *Archives of disease in childhood*, 90(5), 460-463.

DHILLON, A.S., EWER, A.K., 2004, Diagnosis and management of gastro-oesophageal reflux in preterm Infants in neonatal intensive care units. *Acta Paediatrica*;93(1):88-93.

DRUG AND THERAPEUTICS BULLETIN 2010. Managing gastro-oesophageal reflux in Infants. *BMJ* ;341:C 4420.

EMA 2010b. Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe(European Medicines Agency, EMA/794083/2009).

EMA 2011b. Report on the survey of all paediatric uses of medicinal products in Europe (European Medicines Agency, EMA/761434/2010).

EMA 2016. 10-Year Report To The European Commission General Report On The Experience Acquired As A Result Of The Application Of The Paediatric Regulation (European Medicines Agency, EMA/231225/2015).

EWER A.K., DURBIN G.M., MORGAN M.E. et. al. (1996) Gastric emptying and gastroesophageal reflux in pre-term Infants. *Arch Dis Child Fetal Neonatal*;75:F117-121.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

EMA 2018, Excipient guideline, March 2018. VOLUME 2C Guidelines, Excipients in the labelling and package leaflet of medicinal products for human use.

FORBES, D., HODGSON, M., AND HILL, R. (1986). The effects of Gaviscon and metoclopramide in gastroesophageal reflux in children. *J Ped Gastroenterol Nutr*5: p. 556-559.

GREALLY, P., HAMPSON, F.J., MACFAYDEN, U.M., AND SIMPSON, H. (1992). Gaviscon and Carobel compared with cisapride in gastro-oesophageal reflux. *Arch Dis Child* 67: p.618-621.

HASSALL, E. 2008. Talk is cheap, often effective: symptoms in Infants often respond to nonpharmacologic measures. *The Journal of paediatrics*, 152, 301-303.

HEWITT, G. J., and E. S. BENHAM. (1976) "A complication of Gaviscon in a neonate—'the Gavisconoma'." *Journal of Paediatrics and Child Health* 12, no. 1: 47-48.

HUANG RC, FOREBS DA, DAVIES MW. 2002 Feed thickener for newborn Infants with gastroesophageal reflux. [Cochrane Review]. In: *The Cochrane Library*, Issue 3, Oxford: Update Software.

HEGAR, B., DEWANTI, N.R., KADIM, M., ALATAS, S., FIRMANSYAH, A., VANDENPLAS, Y. 2008, Natural evolution of regurgitation in healthy Infants. *Acta Paediatr*. 98: 1189–1193.

HENRY SM. 2004. Discerning differences: gastroesophageal reflux and gastroesophageal reflux disease in Infants. *Adv Neonatal Care*.;4(4):235-247.

HORVATH, A., DZIECHCIARZ, P. & SZAJEWSKA, H. 2008. The effect of thickened-feed interventions on gastroesophageal reflux in Infants: systematic review and meta-analysis of randomized, controlled trials. *Paediatrics*, 122, e1268-e1277.

KWOK, TC., OJHA, S., DORLING, J. 2017. Feed thickener for Infants up to six months of age with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 12. Art. No.: CD003211.

LE LUYER, B., MOUGENOT, J.F., MASHAKO, L., CHAPOY, P., OLIVES, J.P., MORALI, A., CHEVALLIER, B., GINIES, J.L., DUPONT, C., AND DAGORNE, M. (1992). Multicentre study of sodium alginate in the treatment of regurgitation in Infants. *Ann Pediatr (Paris)* 39(10): p. 635-640.

LIGHTDALE, J. R., GREMSE, D. A., HEITLINGOR, L. A., CABANA, M., GILGOR, M. A., GUGIG, R. & HILL, I. D. 2013. Gastroesophageal reflux: management guidance for the paediatrician. *Paediatrics*, 131, e1684-e1695.

MADHOUN, L.L., SILER-WURST, K.K., SITARAM, S., JADCHERLA, S.R. (2015), Feedthickening practices in NICUs in the current era: variability in prescription and implementation patterns. *Journal of Neonatal Nursing*;21(6):255–62.

MARTIN, A. J., PRATT, N., KENNEDY, J. D., RYAN, P., RUFFIN, R. E., MILES, H. & MARLEY, J. 2002. Natural history and familial relationships of Infantile spilling to 9 years of age. *Paediatrics*, 109, 1061-1067.

MILLER, S., 1999. Comparison of the efficacy and safety of a new aluminum-free paediatric alginate preparation and placebo in Infants with recurrent gastro-oesophageal reflux. *Curr Med Res Opin*;15: 160–8. (Based on RB Study Report: RMEX 01006/001)

NEU, M., CORWIN, E., LAREAU, SC, MARCHEGGIANI-HOWARD, C. (2012) A review of nonsurgical treatment for the symptom of irritability in Infants with GERD. *Journal for Specialists in Paediatric Nursing*;17(3):177–92.

NICE, 2015. Gastro-oesophageal reflux disease in children and young people: diagnosis and management. [Online] Available at: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng1/chapter/1> [Accessed 05 March 2018].

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES

OMARI T., BARNETT C.P., BENNINGA M.A. et al.. (2002) Mechanism of gastroesophageal reflux in pre-term and term Infants with reflux disease. *Gut*;51:475-479

O'CONNOR NR.2009. Infantil formula. *Am Fam Physician*. 79(7):565-570.

ORENSTEIN SR, MAGILL HL, BROOKS P. (1987) Thickening of Infantile feedings for therapy of gastroesophageal reflux. *Journal of Paediatrics*;110:181-6.

Periodic Safety Update Report 2016: Reporting period (22 Apr 2013 to 21 Apr 2016) for the fixed dose combination of sodium alginate and magnesium alginate.

PRAC, 2015 (cited as EMEA 2015c): PRAC recommendations on signals issued by the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (reference: EMA/PRAC/234960/2015).

RUDOLPH, C. D., MAZUR, L. J., LIPTAK, G., BAKER, R., BOYLE, J., COLLETTI, R., GORSON, W. & WERLIN, S. 2001. North American Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition. Guidelines for evaluation and treatment of gastroesophageal reflux in Infants and children: recommendations of the North American Society for Paediatric Gastroenterology and Nutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 32, S1-S31.

PSUR 2016, Reckitt Benckiser Healthcare UK Limited Periodic Safety Update Report for calcium carbonate for the period 22nd April 2013 to 21 April 2016. Date of Report: 2016.

ROSEN, R., VANDENPLAS, Y., SINGENDONK, M., CABANA, M., DILORENZO, C., GOTTRAND, F., GUPTA, S., LANGENDAM, M., STAIANO, A., THAPAR, N., TIPNIS, N. & TABBERS, M. 2018. Pediatric Gastroesophageal Reflux Clinical Practice Guidelines: Joint Recommendations of the North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 66, 516-554.

SALVATORE S., VANDENPLAS Y. (2017) *Epidemiology*. In: Vandenplas Y. (eds) *Gastroesophageal Reflux in Children*. Springer.

SINAASAPPEL, M., W. J. Den Ouden, I. Luyendijk, and H. J. Degenhart. (1984) "Increased vomiting induced by an antiemetic drug." *Archives of disease in childhood* 59, no. 3: 272-274.

SHERMAN, P. M., HASSALL, E., FAGUNDES-NETO, U., GOLD, B. D., KATO, S., KOLETZKO, S., ORENSTEIN, S., RUDOLPH, C., VAKIL, N. & VANDENPLAS, Y. 2009. A global, evidence-based consensus on the definition of gastroesophageal reflux disease in the paediatric population. *The American journal of gastroenterology*, 104, 1278-1295.

TIGHE M., AFZAL, NA., BEVAN, A., HAYEN, A., MUNRO, A., BEATTIE, RM. (2014) Pharmacological treatment of children with gastro-oesophageal reflux. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 11.

UMMARINO, D., Miele, E., Martinelli, M., Scarpato, E., Crocetto, F., Sciorio, E., & Staiano, A. (2015). Effect of magnesium alginate plus simethicone on gastroesophageal reflux in Infants. *Journal of paediatric gastroenterology and nutrition*, 60(2), 230-235.

VANDENPLAS Y, SACRE L (1987). Milk-thickening agents as a treatment for gastroesophageal reflux. *Clinical Paediatrics*;26:66-8.

VANDENPLAS, Y., RUDOLPH, C. D., DI LORENZO, C., HASSALL, E., LIPTAK, G., MAZUR, L., SONDEHEIMER, J., STAIANO, A., THOMSON, M. & VEEREMAN-WAUTERS, G. 2009. Paediatric gastroesophageal reflux clinical practice guidelines: joint recommendations of the North American Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (NASPGHAN) and the European Society for Paediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition (ESPGHAN). *Journal of paediatric gastroenterology and nutrition*, 49, 498-547

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
GAVISCON INFANTIL POLVO PARA SUSPENSIÓN ORAL EN SOBRES**

VANDENPLAS, Y., LELUYER, B., CAZAUBIEL, M., HOUSEZ, B. & BOCQUET, A. 2013. Double-blind comparative trial with 2 antiregurgitation formulae. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*, 57, 389-393.

VANDENPLAS, Y., 2014 Management of Paediatric GERD. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.* 11, 147–157;

VANDENPLAS Y., ALARCON, P. 2015 Updated algorithms for managing frequent gastrointestinal symptoms in Infants. *Beneficial Microbes*;6(2):199–208.

WELDON, A.P. AND ROBINSON, M.J. (1972). Trial of Gaviscon in the treatment of gastroesophageal reflux of infancy. *Aust Paediatr J* 8: p. 279-281.

WHO, 2012. Guideline: Sodium intake for adults and children. Geneva, World Health Organization (WHO), 2012.

RB-sponsored Clinical Study Reports

RB Study Report: RMEX 35015/2: An open multicentre GP study on Infantil Gaviscon in treating regurgitation and vomiting in Infants, report date: 04 May 1982

RB Study Report: RMEX 35015/3: A double-blind, cross-over placebo study of the efficacy of Infantil Gaviscon in reducing regurgitation and vomiting in Infants, report date: 11 July 1985

RB Study Report: RMEX 35015/4: A double-blind controlled study of the efficacy of Infantil Gaviscon Powder or placebo in reducing gastroesophageal reflux in Infants and children as assessed by 24-hour continuous pH monitoring in the lower oesophagus, report date: 17 July 1985 (published as Buts 1987).

RB Study Report: RMEX 01006/001: A double-blind, multi-centre, parallel group study in general practice to compare the efficacy and safety of a new formulation of Infantil Gaviscon® with placebo in Infants with recurrent gastro-oesophageal reflux, report date: 02 February 1996 (published as Miller 1999).