



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1838

BUENOS AIRES, 21 ABR 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-020486-09-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CÓNSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma ABBOTT PHARMACEUTICALS PR LTD representada en el país por ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada NIASPAN / ACIDO NICOTINICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500mg - 750mg - 1000mg, aprobada por Certificado N° 51.591.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN Nº **1838**

Que a fojas 142 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada NIASPAN / ACIDO NICOTINICO, aprobada por Certificado N° 51.591 y Disposición N° 4904/04, propiedad de la firma ABBOTT PHARMACEUTICALS PR LTD representada en el país por ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., cuyos textos constan de fojas 60 a 71, 72 a 83 y 84 a 95.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 4904/04 los prospectos autorizados por las fojas 60 a 71, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo de la presente.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N°

6077/97

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 51.591 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4°. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-020486-09-1

DISPOSICION N°

6077/97

js

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **1838** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 51.591 y de acuerdo a lo solicitado por la firma ABBOTT PHARMACEUTICALS PR LTD representada en el país por ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: NIASPAN / ACIDO NICOTINICO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA 500mg - 750mg - 1000mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4904/04.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-005294-04-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 4844/08.-	Prospectos de fs. 60 a 71, 72 a 83 y 84 a 95, corresponde desglosar de fs. 60 a 71.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma ABBOTT PHARMACEUTICALS PR LTD representada en el país por ABBOTT LABORATORIES ARGENTINA S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 51.591 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de.....de 2010


21 ABR 2010

Expediente N° 1-0047-0000-020486-09-1

DISPOSICIÓN N°

js




DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



PROYECTO DE PROSPECTO

NIASPAN COMPRIMIDOS

Listas N° K807, K808, K809

ÁCIDO NICOTÍNICO

Comprimidos de liberación prolongada - Venta bajo receta - Industria Estadounidense

FORMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada comprimido de liberación prolongada contiene:

NIASPAN 500 mg: Ácido Nicotínico 500 mg, excipientes (povidona, hipromelosa, Ácido esteárico).

NIASPAN 750 mg: Ácido Nicotínico 750 mg, excipientes (povidona, hipromelosa, Ácido esteárico).

NIASPAN 1000 mg: Ácido Nicotínico 1000 mg, excipientes (povidona, hipromelosa, Ácido esteárico).

ACCION TERAPEUTICA

Hipolipemiente.

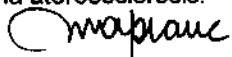
INDICACIONES

La terapéutica con agentes modificadores de los lípidos debe ser solamente uno de los componentes de la intervención sobre múltiples factores de riesgo en individuos con un riesgo significativamente aumentado de enfermedad vascular arterioesclerótica debida a hiperlipidemia.

Niaspan 500, 750 y 1000 mg está indicado como complemento de la dieta cuando la respuesta a una dieta restringida en grasas saturadas y colesterol y otras medidas no farmacológicas solas no sean adecuadas. Previo al inicio del tratamiento debería descartarse que la hipercolesterolemia sea producto de un secundarismo de, por ejemplo, diabetes mellitus poco controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemias, enfermedad hepática obstructiva, otras medicaciones, alcoholismo y deberían determinarse el perfil lipídico y los valores de colesterol total, HDL colesterol y triglicéridos.

Está indicado:

- 1) Como tratamiento accesorio de la dieta, para reducir los niveles elevados de colesterol total, LDL colesterol, Apo B y triglicéridos e incrementar el HDL colesterol en pacientes con hiperlipidemia primaria (heterocigota familiar y no familiar) y dislipidemia mixta (Frederickson tipo IIa y IIb), cuando la respuesta a una dieta apropiada no sea adecuada.
- 2) En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio e hiperlipidemia, en función de reducir el riesgo de infarto de miocardio no fatal recurrente.
- 3) En pacientes con antecedentes de enfermedades coronarias e hiperlipidemia, administrado en combinación con resinas quelantes del Ácido biliar, está indicado para retardar la progresión, o promover la regresión de la aterosclerosis.


Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.,


Dra. Celina Marún
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.



en combinación con resinas quelantes de ácidos biliares, en pacientes **adultos** con hiperlipidemia primaria (tipo IIa), **para reducir los niveles elevados de colesterol total y de LDL colesterol.**

5) Como tratamiento accesorio en pacientes adultos que presenten niveles muy altos de triglicéridos séricos (hiperlipidemia tipos IV) y V), que presenten riesgo de pancreatitis y que no respondan adecuadamente a una dieta determinada para controlar el cuadro.

6) Niaspan en combinación con Lovastatina o **Simvastatina** está indicado para el tratamiento de la **hiperlipidemia** primaria (heterocigótica familiar y no familiar) y para la dislipidemia mixta (Tipos IIa y II de Fredrickson) **cuando la monoterapia con Ácido Nicotínico de liberación prolongada, Simvastatina o Lovastatina, se considera inadecuada.**

FARMACOLOGÍA CLÍNICA

Propiedades farmacodinámicas: El mecanismo de acción por el cual el Ácido Nicotínico modifica los perfiles lipídicos no está totalmente dilucidado. Sin embargo, está reconocido que el Ácido Nicotínico inhibe la liberación de ácidos grasos libres desde el tejido adiposo, lo que resulta en una menor cantidad de ácidos grasos libres para ser ofrecidos al hígado. Dado que menor cantidad de ácidos grasos libres son transportados hacia el hígado, menor cantidad también es esterificada a triglicéridos y entonces incorporados a las VLDL. Esto puede llevar a una menor formación del LDL. Mediante el aumento de la actividad de la lipoproteín lipasa, el Ácido Nicotínico puede aumentar el grado de remoción de los triglicéridos de los quilomicrones del plasma; de esta manera, el Ácido Nicotínico, disminuye el grado de síntesis hepática de VLDL y subsecuentemente de LDL. Aparentemente, esto no afecta la excreción fecal de grasas, esteroides, o ácidos biliares.

A la dosis de mantenimiento recomendada, el Ácido Nicotínico de liberación prolongada (pero no la nicotinamida) provocan una reducción de la relación colesterol total/ HDL [-17, a -27%], LDL [-8 a -16%], triglicéridos [-14 a -35%] con un incremento del HDL [16% a 26%]. Además de la reducción antes mencionada de los niveles de LDL, el Ácido Nicotínico provoca un cambio en la composición del LDL - de partículas densas pequeñas (principal lipoproteína aterogénica) - a partículas de mayor tamaño y mayor flotabilidad (menos aterogénicas). El incremento del HDL también está asociado con un cambio en la distribución de las sub-fracciones HDL incluyendo un aumento del índice HDL2 a HDL3, siendo el efecto protector del HDL principalmente debido al HDL2. Más aún, el Ácido Nicotínico aumenta los niveles séricos de la apolipoproteína A1 (Apo 1), una de las dos principales lipoproteínas de HDL, mientras que disminuye las concentraciones de la apolipoproteína B-100 (Apo B), el principal componente proteico de las fracciones VLDL y LDL, las cuales se sabe juegan importantes roles en la aterogénesis. Los niveles séricos de lipoproteína a [Lp(a)], que presenta gran analogía con LDL pero que es considerada como un factor independiente de riesgo para la enfermedad coronaria, están también significativamente reducidos por el Ácido Nicotínico de liberación prolongada. El efecto beneficioso del Ácido Nicotínico de liberación prolongada sobre la morbilidad y la mortali-

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.,

Dra. Celina Marín
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.



no ha sido directamente evaluados. Sin embargo, existen datos relevantes disponibles con el **Ácido Nicotínico de liberación inmediata.**

Propiedades farmacocinéticas

Absorción: El **Ácido Nicotínico** es rápido y extensamente absorbido cuando se lo administra por vía oral (como mínimo un 60-76% de la dosis). Las concentraciones pico a estado constante del **Ácido Nicotínico** fueron 0.6, 4.9, y 15.5 microgramos/ml luego de dosis de 1000, 1500 y 2000 mg de **Ácido Nicotínico de liberación prolongada una vez al día** (administrados como dos comprimidos de 500 mg, dos de 750 mg y dos de 1000 mg, respectivamente). Los estudios de biodisponibilidad con una dosis única han demostrado que las diferentes concentraciones de **Ácido Nicotínico de liberación prolongada no son intercambiables entre sí.** El tiempo para alcanzar las concentraciones plasmáticas máximas de **Ácido Nicotínico** fue de alrededor de 5 horas después de la administración de **Ácido Nicotínico de liberación prolongada.** Para reducir el riesgo de malestar gastrointestinal, se recomienda la administración del **Ácido Nicotínico de liberación prolongada con una comida de bajo contenido en grasa o de una comida ligera.**

Distribución: Los estudios utilizando **Ácido Nicotínico** radiomarcado en ratones mostraron que el **Ácido Nicotínico** y sus metabolitos se concentran en el hígado, riñón y tejido adiposo.

Metabolismo: El perfil farmacocinético del **Ácido Nicotínico** es complicado debido a un rápido y extenso metabolismo de primer paso, el cual es específico de la especie y de la dosis. En seres humanos, una de las vías (Vía 1) es a través de un paso de simple conjugación con glicina, para formar **Ácido Nicotínico** (ANU). El **Ácido Nicotínico** es entonces excretado en la orina, aunque puede haber una pequeña cantidad de metabolismo reversible, nuevamente a **Ácido Nicotínico.** Existe evidencia que sugiere que el metabolismo del **Ácido Nicotínico** a través de esta vía produce el rubor. La otra vía metabólica (Vía 2) resulta en la formación de **Nicotinamida adenina dinucleótido (NAD).** Un predominio de metabolismo por la Vía 2 puede llevar a una hepatotoxicidad. No está claro si la **Nicotinamida** es formada como un precursor de o siguiendo la síntesis de **NAD.** La **Nicotinamida** es posteriormente metabolizada al menos a **N-metilnicotinamida (MNA)** y **Nicotinamida N-óxido(NNO).** **MNA** es posteriormente metabolizada a otros dos componentes, **N-metil-2-piridona-5-carboxamida (2PY)** y **N-metil-4-piridona-5-carboxamida (4PY).** La formación de **2PY** parece ser predominante sobre la formación de **4PY** en seres humanos. A las dosis utilizadas para tratar la hiperlipidemias, estas vías metabólicas son saturables, lo cual explica la relación no lineal entre la dosis de **Ácido Nicotínico** y las concentraciones plasmáticas luego de la administración de dosis múltiples de **Ácido Nicotínico de liberación prolongada.** La **nicotinamida** no tiene una actividad hipolipidémica; no se conoce la actividad de otros metabolitos.

Eliminación: El **Ácido Nicotínico** y sus metabolitos son rápidamente eliminados en la orina. Luego de una dosis sola o de dosis múltiples, aproximadamente el 60-76% de la dosis administrada como **Áci-**


Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.


Dra. Celina Marún
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.



El ácido nicotínico de liberación prolongada fue recuperado en orina como Ácido Nicotínico y como metabolitos; hasta un 12% fue recuperado como Ácido Nicotínico sin modificar luego de dosis múltiples. La relación de metabolitos recuperados en la orina fue dependiente de la dosis administrada.

Diferencias entre sexos: Las concentraciones plasmáticas de ácido Nicotínico y sus metabolitos en estado constante luego de la administración de Ácido Nicotínico de liberación prolongada son generalmente mayores en mujeres que en hombres, con la magnitud de la diferencia variable con la dosis y el metabolito. La recuperación del Ácido Nicotínico y sus metabolitos en orina, sin embargo, es generalmente similar en hombres y en mujeres, indicando que la absorción es similar para ambos sexos. La diferencia entre sexos observada en los niveles plasmáticos de Ácido Nicotínico y sus metabolitos puede deberse a diferencias género específicas en el índice metabólico o en el volumen de distribución.

Uso en pediatría: No se han realizado estudios farmacocinéticos en esta población (≤16 años)

Uso en geriatría: No se han realizado estudios farmacocinéticos en esta población (> 65 años)

Interacciones medicamentosas

Lovastatina: Cuando el Ácido Nicotínico de liberación prolongada 2000 mg y Lovastatina en dosis de 40 mg fueron co-administradas, el Ácido Nicotínico de liberación prolongada aumentó la C_{max} y el AUC de la Lovastatina en 2% y en 14% respectivamente, y disminuyó la C_{max} y el AUC de la Lovastatina ácida en 22% y en 2% respectivamente. La Lovastatina redujo la biodisponibilidad del Ácido Nicotínico de liberación prolongada en 2-3% (ver Interacciones medicamentosas).

Simvastatina: Cuando se coadministraron 2000 mg de Ácido Nicotínico de liberación prolongada con 40 mg de Simvastatina, el Ácido Nicotínico de liberación prolongada aumentó la C_{max} y el AUC de la Simvastatina en 1% y 9% respectivamente, y la C_{max} y el AUC de la Simvastatina ácida en 2% y 18%, respectivamente. La Simvastatina redujo la biodisponibilidad del Ácido Nicotínico de liberación prolongada en 2% (ver Interacciones medicamentosas)

Quelantes de ácidos biliares: Se llevó a cabo un estudio que investigó la capacidad de unión al Ácido Nicotínico del Colestipol y de la Colestiramina. Alrededor del 98% del Ácido Nicotínico disponible se unió al Colestipol, con una unión del 10 al 30% de unión a la Colestiramina (ver Interacciones medicamentosas)

POSOLOGÍA - FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Niaspan 500, 750 y 1000 mg debe ser administrado antes de irse a dormir, luego de una comida ligera con bajo contenido graso y las dosis deberán individualizarse de acuerdo a la respuesta del paciente.

Dosis inicial: El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas e **incrementarla gradualmente**. A continuación se detalla el esquema de dosificación recomendado:

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marín
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.



ESQUEMA DE TITULACIÓN INICIAL	Semana(s)	Dosificación	Dosis diaria de Ácido Nicotínico
	1	Niaspan 500 mg - 1 comprimido al acostarse	500 mg
	2	Niaspan 500 mg - 1 comprimido al acostarse	500 mg
	3	Niaspan 750 mg - 1 comprimido al acostarse	750 mg
↓	4-7	Niaspan 500 mg - 2 comprimidos al acostarse	1000 mg
		Niaspan 750 mg - 2 comprimidos al acostarse	1500 mg
		Niaspan 1000 mg - 2 comprimidos al acostarse	2000 mg

Dosis de mantenimiento: La dosis de mantenimiento recomendada es de 1000 mg (2 comprimidos de 500 mg) a 2000 mg (2 comprimidos de 1000 mg) una vez al día al acostarse, dependiendo de la respuesta y de la tolerancia del paciente. Si la respuesta a 1000 mg diarios es inadecuada, la dosis puede ser incrementada a 1500 mg diarios y subsiguientemente a 2000 mg diarios. La dosis diaria no debe incrementarse en más de 500 mg en cualquier período de cuatro semanas después de la titulación inicial a 1000 mg. La dosis máxima es de 2000 mg diarios. Las concentraciones de las diferentes presentaciones tienen diferente biodisponibilidad, y por lo tanto no son intercambiables. Ácido Nicotínico de liberación prolongada no debe ser reemplazado por otras presentaciones de Ácido Nicotínico (ver Precauciones y Advertencias)

En pacientes tratados previamente con otros productos conteniendo Ácido Nicotínico, los comprimidos de Niaspan deben ser iniciados con el esquema de titulación inicial recomendado. La dosis de mantenimiento deberá ser individualizada de acuerdo a la respuesta del paciente.

Si el tratamiento con Ácido Nicotínico de liberación prolongada es discontinuado por períodos prolongados, la restitución de la terapéutica debe incluir una titulación ascendente de la dosis. Los comprimidos de Niaspan no deben ser partidos, triturados o masticados antes de ser tragados.

Insuficiencia renal: No se han realizado estudios en pacientes con función renal disminuida; Niaspan Comprimidos debe ser utilizado con precaución en pacientes con nefropatías.

Insuficiencia hepática: No se han realizado estudios en pacientes con insuficiencia hepática. Niaspan Comprimidos debe ser utilizado con precaución en pacientes con antecedentes de enfermedad hepática y en quienes consumen cantidades importantes de alcohol (ver Precauciones y Advertencias). Niaspan Comprimidos está contraindicado en pacientes con disfunción hepática significativa (ver Contraindicaciones)

Pacientes ancianos: No es necesaria un ajuste de la dosis.

Pacientes pediátricos: No ha sido establecida la seguridad y eficacia de la terapéutica con Ácido Nicotínico en niños y en adolescentes. No se recomienda su uso en estas poblaciones.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marín
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel. 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366



Los datos de estudios clínicos sugieren que las mujeres tienen una mayor respuesta hipolipemiante que los hombres a dosis equivalentes de Niaspan.

CONTRAINDICACIONES

Niaspan 500, 750 y 1000 mg **está contraindicado en pacientes con:**

- Hipersensibilidad al Ácido Nicotínico o a otro excipiente de la formulación (*ver Precauciones y Advertencias*)
- Insuficiencia hepática significativa
- Úlcera péptica activa.
- Hemorragia arterial.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Niaspan Comprimidos de liberación prolongada no debe ser reemplazado por otros preparados de Ácido Nicotínico. Cuando se cambie de otros preparados de Ácido Nicotínico a Niaspan Comprimidos de liberación prolongada, la terapia debe iniciarse con el esquema de titulación recomendado.

Hígado: Los preparados de Ácido Nicotínico han sido asociados con tests anormales de la función hepática. Algunos pacientes tratados con productos conteniendo Ácido Nicotínico de acción prolongada en lugar de una forma de acción inmediata, han presentado insuficiencia hepática severa, incluso necrosis hepática fulminante. Debido a que la farmacocinética del Niaspan 500, 750 y 1000 mg es diferente a otras preparaciones de Ácido Nicotínico, Niaspan 500, 750 y 1000 mg no debería ser reemplazado por otras preparaciones (Ver Posología y Administración). **También deberá consultarse la información para la prescripción de los inhibidores de la HMG-CoA reductasa por sus precauciones y advertencias.** Se recomienda precaución cuando se administre a pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol y/o con antecedentes de insuficiencia hepática. Se ha observado aumento de las transaminasas hepáticas con el tratamiento de Niaspan 500, 750 y 1000 mg; que es reversible luego de la suspensión del mismo. Deben realizarse controles hepáticos en forma periódica en todos los pacientes tratados con esta medicación y en particular en caso de antecedentes y/o síntomas de insuficiencia hepática, por ejemplo, ictericia, náuseas, fiebre y/o malestar. Si los niveles de transaminasas muestran evidencias de progresión, particularmente si aumentan a tres veces el límite superior normal, Niaspan 500, 750 y 1000 mg debe ser discontinuado.

Músculo-esqueléticos: Se han reportado en forma espontánea episodios de rabdomiólisis en pacientes bajo tratamiento combinado de Niaspan (≥ 1 g/ día) e inhibidores de la HMG-CoA reductasa). Los médicos que contemplen una terapia combinada con inhibidores de la HMG-CoA reductasa y Niaspan deberían evaluar cuidadosamente los riesgos y beneficios potenciales y monitorear de cerca a los pacientes ante la aparición de síntomas de rabdomiólisis, por ejemplo, dolor, flaccidez o debilidad muscular, particularmente en los meses iniciales del tratamiento y durante cualquier período de incremento de dosis de cualquiera de los agentes. Debería determinarse los niveles de creatinfosfoquinasa sérica (CPK) y potasio sérico **en tales si-**

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.,

Dra. Celina Marún
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

18387



Antes de iniciar el tratamiento combinado en aquellos pacientes con factores con predisposición a la rabdomiólisis como en los casos de:

- Insuficiencia renal.
- Hipotiroidismo.
- Alcoholismo.
- Pacientes mayores de 70 años.
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares.
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con fibratos o **inhibidores de la HMG-CoA reductasa**.

Debe considerarse la presencia de daño muscular en cualquier paciente que presente mialgia difusa, debilidad muscular y/o incremento marcado de los niveles de CPK (más de cinco veces el límite superior normal); bajo estas circunstancias el tratamiento debe ser discontinuado. Se recomienda consultar la información del **inhibidor de la HMG-CoA reductasa** que se administre. **El riesgo de miopatía y rabdomiólisis está incrementado cuando la Lovastatina o la Simvastatina son coadministradas con Ácido Nicotínico de liberación prolongada, particularmente en ancianos y en pacientes con diabetes, insuficiencia renal, o hipotiroidismo no controlado.**

Intolerancia a la glucosa: El tratamiento con Ácido Nicotínico puede elevar los niveles de glucemia en ayunas. Se deberán monitorear frecuentemente los niveles de glucemia, para asegurarse que la droga no está produciendo efectos adversos. Los pacientes diabéticos, o diabéticos potenciales, deberán ser controlados estrechamente dado que puede presentarse una intolerancia a la glucosa relacionada con un aumento de la dosis de Niaspan. Pueden ser necesarios ajustes en la dieta y/o en la terapia hipoglucemiante debido a que Niaspan 500, 750 y 1000 mg puede incrementar la intolerancia a la glucosa.

Angina inestable e infarto agudo de miocardio: Debe administrarse con precaución a pacientes con angina inestable o en la fase aguda de un infarto de miocardio, particularmente cuando estos pacientes, además, estén recibiendo drogas vasoactivas como nitratos, **bloqueantes de los canales del calcio** o bloqueantes adrenérgicos.

Ácido úrico: **Se han observado niveles elevados de Ácido úrico durante la terapéutica con Ácido Nicotínico de liberación prolongada.** Es recomendable el monitoreo de los pacientes con predisposición a padecer gota.

Coagulación: Pacientes sometidos a cirugía o recibiendo anticoagulantes deben ser supervisados cuidadosamente, ya que Niaspan 500, 750 y 1000 mg puede reducir el recuento plaquetario e incrementar el tiempo de protrombina. **El tratamiento con Ácido Nicotínico de liberación prolongada ha estado asociado con reducciones pequeñas pero estadísticamente significativas, dosis dependiente del recuento de plaquetas (promedio de -11% con 2000 mg). Además, el tratamiento con Ácido Nicotínico de liberación prolongada ha estado asociado con aumentos pequeños pero estadísticamente significativos del tiempo de protrombina (promedio de aproximadamente + 4%).**

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marun
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Hipercolesterolemia: Es recomendable monitorear los niveles de fósforo en pacientes con riesgo de hipofosfatemia. Niaspan 500, 750 y 1000 mg ha sido asociado a reducciones en los niveles de fósforo.

Otros: Pacientes con antecedentes de ictericia, enfermedades hepatobiliares o úlcera péptica deben ser observados de cerca.

Conducción de vehículos y uso de maquinaria: Niaspan 500, 750 y 1000 mg no tiene o tiene una influencia insignificante sobre la capacidad para conducir o manejar maquinaria peligrosa.

Embarazo: Embarazo Categoría C: No se han realizado estudios en animales con Ácido Nicotínico o con Niaspan 500, 750 y 1000 mg. Se desconoce si el Ácido Nicotínico a dosis típicas, empleado para los trastornos lipídicos, puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas o puede afectar la capacidad reproductiva. Si una mujer recibiendo Ácido Nicotínico para el tratamiento de una hipercolesterolemia primaria (tipos IIa ó IIb) queda embarazada, debe interrumpirse el tratamiento. Si una mujer tratada con Ácido Nicotínico para el tratamiento de una hipertrigliceridemia (tipos IV ó V) queda embarazada, debe evaluarse la continuidad del tratamiento en forma individual según riesgos y beneficios.

Lactancia: Niaspan 500, 750 y 1000 mg no debe ser empleado durante la lactancia ya que el Ácido Nicotínico es excretado en la leche materna.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Anticoagulantes: Cuando el Ácido Nicotínico de liberación prolongada se administre concomitantemente con anticoagulantes, se deberá monitorear estrechamente el tiempo de protrombina y el recuento de plaquetas.

Antihipertensivos: El Ácido Nicotínico puede potenciar los efectos de los agentes bloqueantes ganglionares por ejemplo, nicotina transdermal o drogas vasoactivas como nitratos, bloqueantes cálcicos o bloqueantes beta-adrenérgicos, resultando en hipotensión postural.

Quelantes de Ácidos biliares: Se llevó a cabo un estudio in vitro, investigando la capacidad de unión del Colestipol y de la Colestiramina al Ácido Nicotínico. Alrededor del 98% de la Niacina disponible se unió al Colestipol, con una unión a la Colestiramina del 10 al 30%. Estos resultados sugieren que se deberá dejar transcurrir un intervalo de 4 a 6 horas, o el mayor tiempo posible, entre la administración de las resinas de unión a los ácidos biliares y la administración de Niaspan.

Interacciones con pruebas de laboratorio: La Niacina puede producir falsas elevaciones de algunas determinaciones fluorométricas de catecolaminas plasmáticas y urinarias. También puede dar reacciones falsas positivas con la solución de sulfato cúprico (reactivo de Benedict) en los tests de glucosuria.

Inhibidores de la HMG-CoA reductasa: Ver Advertencias y Precauciones - Musculoesqueléticos. **La combinación de Ácido Nicotínico con inhibidores de la HMG- CoA reductasa puede aumentar el riesgo de**

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marín
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.



de rabdomiolisis. También deberá consultarse la información sobre la prescripción del inhibidor de la HMG-CoA reductasa.

Aspirina: La administración concomitante puede disminuir el clearance metabólico del Ácido Nicotínico. La importancia clínica de este hallazgo, es poco clara.

Otras drogas: La ingestión concomitante de alcohol y bebidas calientes puede aumentar los efectos colaterales de rubor y prurito, por lo que las mismas deberán evitarse cerca de la ingestión de Niaspan 500, 750 y 1000 mg. Las vitaminas y otros suplementos nutricionales que contengan altas dosis de Niacina o compuestos relacionados, tales como la nicotinamida, pueden potenciar los efectos adversos de Niaspan.

REACCIONES ADVERSAS

Rubor: En los estudios clínicos realizados, los episodios de rubor (por ejemplo, calor, enrojecimiento, picazón y/o cosquilleo) fueron los efectos adversos emergentes más comunes (reportados en 88% de los pacientes). En esos estudios, menos del 6 % de los pacientes discontinuaron el tratamiento con Ácido Nicotínico de liberación prolongada debido al rubor. En los estudios comparativos de Ácido Nicotínico de liberación prolongada con productos de Ácido Nicotínico de liberación inmediata, se observó que el número de pacientes que presentaban rubor era similar y que los pacientes bajo tratamiento con Ácido Nicotínico de liberación prolongada presentaban menor número de episodios. Luego de 4 semanas de terapia de mantenimiento a dosis de 1500 mg, la frecuencia de aparición de rubor promedió 1.88 eventos por paciente. Las reacciones de rubor generalmente se presentan durante la etapa temprana del tratamiento en la fase de titulación. Se cree que son mediadas por la liberación de prostaglandinas D2 y la tolerancia a este efecto usualmente se desarrolla en el curso de varias semanas. En casos aislados, el rubor puede ser más severo e ir acompañado por síntomas como mareo, taquicardia, palpitaciones, **disnea**, sudoración, escalofríos y/o edema, que en raros casos puede conducir al síncope. De presentarse este cuadro, debe administrarse el tratamiento médico necesario.

Reacciones de hipersensibilidad: Raramente, se han reportado este tipo de reacciones. Las reacciones de hipersensibilidad pueden presentarse, por ejemplo, como un **exantema generalizado**, rubor, urticaria, erupción **vesiculobullosa**, angioedema, **laringoespasma**, **disnea**, hipotensión y colapso **circulatorio**. **El tratamiento médico deberá administrarse de acuerdo a la necesidad.**

Las siguientes reacciones adversas se han observados en los estudios clínicos realizados, o durante el manejo de rutina de los pacientes, tratados usualmente con dosis de 1000, 1500 y 2000 mg diarios de Ácido Nicotínico de liberación prolongada. En general, los efectos adversos se presentaron más frecuentemente en mujeres que en hombres. **Se presentan por sistema orgánico y agrupados por frecuencia (muy común $\geq 1/10$; común $\geq 1/100$, $< 1/10$; infrecuente $\geq 1/1000$, $< 1/100$; raros $\geq 1/10000$, $< 1/1000$; muy raros $< 1/10000$, incluyendo reportes aislados). Ver la siguiente tabla.**

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.,

Dra. Celina Marín
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.



Reacciones adversas

Sistema orgánico	Muy frecuentes $\geq 1/10$	Frecuentes $\geq 1/100, < 1/10$	Infrecuentes $\geq 1/1000, < 1/100$	Raras $\geq 1/10000, < 1/1000$	Muy raras $< 1/10000$, incluyendo reportes aislados
Trastornos del sistema inmunitario					Hipersensibilidad
Trastornos metabólicos y nutricionales					Anorexia, gota
Trastornos psiquiátricos				Insomnio, nerviosismo	
Trastornos del sistema nervioso			Cefalea, mareos	Síncope; Parestesia	Migraña
Trastornos oculares				Deterioro visual	Ambliopía, edema macular
Trastornos cardíacos			Taquicardia, palpitaciones		Fibrilación auricular, arritmia
Trastornos vasculares	Rubor			Hipotensión ortostática, hipotensión	Colapso
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales			Disnea	Rinitis	
Trastornos gastrointestinales		Diarrea, náusea, vómitos, dolor abdominal, dispepsia		Flatulencia, eructación	Úlcera péptica
Trastornos hepatobiliares					Ictericia
Trastornos de piel y de tejido subcutáneo	Sensación de calor	Rash, prurito	Hiperhidrosis, rash generalizado, urticaria, xerodermia	Dermatitis bullosa, rash máculopapular	Hiperpigmentación cutánea, acantosis nigricans.
Trastornos músculoesqueléticos, óseos y del tejido conectivo				Espasmos musculares, mialgia, miopata, debilidad muscular.	
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración	Eritema		Dolor, estenias, escalofríos, edema periférico	Dolor de pecho, edema facial	
Investigaciones			Aumento de TGO, TGP, fosfatasa alcalina, bilirrubina, LDH, amilasa plasmática, CPK, glucemia, ácido úrico, plaquetopenia; tiempo de protrombina prolongado; hipofosfatemia		

Reacciones adversas de la experiencia post comercialización

Las siguientes reacciones adversas han sido reportadas en la experiencia post comercialización con **Ácido Nicotínico de liberación prolongada**. Las mismas se presentan por sistema orgánico.

Trastornos del sistema nervioso: sensación de quemazón, sensación de quemazón en piel.

Trastornos oculares: visión borrosa.

Trastornos hepatobiliares: Hepatitis

Trastornos de piel y de tejido subcutáneo: Decoloración de la piel

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Los pacientes serán advertidos de:

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marun
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.



tomar Niaspan al acostarse, después de haber ingerido una comida ligera con bajo contenido de grasa. No se recomienda administrar Niaspan con el estómago vacío.

- Observar cuidadosamente el régimen posológico prescripto, incluyendo el esquema de titulación, de manera de minimizar los efectos secundarios (Ver Posología – Forma de Administración).
- El rubor es un efecto secundario frecuente durante la terapia con Ácido Nicotínico, la que habitualmente disminuye luego de varias semanas de uso continuado. El rubor puede variar en severidad, puede permanecer por varias horas luego de la administración y más probablemente ocurrir durante el sueño si se toma al acostarse; sin embargo, si el paciente se despertara por el rubor durante la noche, deberá incorporarse lentamente, especialmente si se sintiera mareado, con sensación de desmayo, o si se encontrara recibiendo medicaciones para la presión arterial.
- Si toma aspirina (aproximadamente 30 minutos antes de tomar Niaspan) o una droga antiinflamatoria no esteroide (por ejemplo, Ibuprofeno) puede minimizar el rubor.
- Evitar la ingestión de bebidas alcohólicas al tiempo de la administración de Niaspan, para minimizar el rubor.
- Si la terapia con Niaspan es discontinuada por un tiempo prolongado, se deberá contactar con el médico antes de reiniciar la terapéutica; se recomienda la retitulación (Ver Posología – Forma de Administración).
- Avisar al médico, si se encuentra recibiendo vitaminas o suplementos nutricionales que contengan Niacina o compuestos relacionados, tales como nicotinamida (ver Interacciones medicamentosas).
- Avisar al médico si ocurrieran síntomas de mareos.
- Si es diabético, avisar al médico sobre cambios en los valores de glucemia.
- Los comprimidos de Niaspan no deben ser partidos, triturados ni masticados, debiéndose los tragar enteros.

SOBREDOSIFICACIÓN

La información sobre la sobredosis aguda con Ácido Nicotínico de liberación prolongada en seres humanos, es limitada. Se supone que los signos y síntomas de una sobredosis aguda sean los del efecto farmacológico en exceso: rubor severo, náuseas/vómitos, diarrea, dispepsia, mareos, síncope, hipotensión, arritmias cardíacas potenciales y anomalías de laboratorio incluyendo elevación de los valores de los tests de función hepática. El paciente deberá ser observado cuidadosamente y se le suministrará tratamiento de sostén. No se dispone de información suficiente sobre el potencial de la diálisis del Ácido Nicotínico. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

- Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247.
- Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

Optativamente, otros centros de intoxicaciones.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28 y 56 comprimidos de Niaspan 500 mg, Niaspan 750 mg y Niaspan 1000 mg.

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica – Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.,

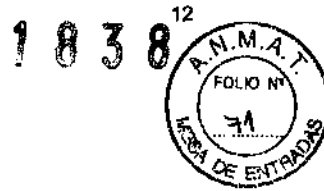
Dra. Celina Marín
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela, Bs. As. Argentina

Tel : 54 11 4229 4245
Fax : 54 11 4229 4366

Abbott Laboratories Argentina S.A
Ing. E. Butty 240 13° Piso C1001AFB
Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Tel. 54 11 5776 7200
Fax 54 11 5776 7217



CONSERVACIÓN

Conservar a temperatura no mayor de 25°C. No utilizar luego de la fecha de vencimiento.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°: 51.591

Elaborado en: 18 Mayfield Avenue, Edison, New Jersey, U.S.A. Acondicionamiento primario: Frankfurter Strasse 250, Darmstadt, Alemania. Acondicionamiento secundario: Abbott Laboratories Argentina - Av. Valentín Vergara 7989, Ing. Allan, Partido de Florencio Varela. Importado y distribuido por Abbott Laboratories Argentina S.A. - Ing. Butty 240 - Piso 13 (C1001AFB), Ciudad Autónoma de Buenos Aires - Planta industrial: Av. Valentín Vergara 7989 (B1891EUE), Ing. Allan, Partido de Florencio Varela. Director Técnico: Mónica E. Yoshida - Farmacéutica.

Fecha de última revisión: Noviembre 2009

Dra. María Alejandra Blanc
Farmacéutica - Co-Directora Técnica
Abbott Laboratories Argentina S.A.

Dra. Celina Marun
Directora de Regulatory Affairs - Apoderada
Abbott Laboratories Argentina S.A.

celina.marun@abbott.com
Planta Industrial: Av. Valentín Vergara 7989
B1891EUE, Ing. Allan, Florencio Varela. Bs. As. Argentina

Tel.: 54 11 4229 4245
Fax: 54 11 4229 4366