



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



OSASUN SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD

INFORME DE EVALUACIÓN

ÁCIDO NICOTÍNICO/LAROPIPRANT, NUEVA ASOCIACIÓN

NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO

Nombre Comercial y presentaciones: ▲ TREDAPTIVE® (Merck Sharp & Dohme)
1.000 mg/20 mg 28 comprimidos liberación modificada (25,79 €)
1.000 mg/20 mg 56 comprimidos liberación modificada (51,58 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa
Condiciones de dispensación: Con receta médica
Fecha de evaluación: Agosto 2009
Fecha de autorización: Julio 2008
Procedimiento de autorización: Centralizado

INDICACIONES APROBADAS¹

La asociación ácido nicotínico/laropiprant de liberación modificada está indicada para el tratamiento de la dislipemia, especialmente en los pacientes con dislipemia combinada mixta (caracterizada por unas concentraciones elevadas de colesterol LDL y triglicéridos y por unas concentraciones bajas de colesterol HDL) y en los pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar o no familiar).

La asociación ácido nicotínico/laropiprant de liberación modificada debe usarse en los pacientes en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) cuando el efecto hipocolesteromiante conseguido con los inhibidores de la HMG-CoA reductasa en monoterapia es insuficiente. Sólo puede usarse en monoterapia en pacientes en los que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa no son tolerados o no están indicados. Durante el tratamiento con ácido nicotínico/laropiprant de liberación modificada debe seguirse una dieta y otros tratamientos no farmacológicos (por ejemplo, ejercicio, reducción de peso,...).

Contraindicaciones¹

- Disfunción hepática importante o inexplicable.
- Úlcera péptica activa.
- Hemorragia arterial.
- Intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

Mecanismo de acción del ácido nicotínico

Aún no se conocen por completo los mecanismos por los cuales el ácido nicotínico modifica el perfil lipídico plasmático. El ácido nicotínico inhibe la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo, lo que podría contribuir a la reducción de las concentraciones plasmáticas de LDL-c, CT, VLDL-c, apo B, TG y Lp(a) así como al incremento del HDL-c y la apo A-I, todos los cuales se asocian a un menor riesgo cardiovascular. También inhibe la lipogénesis *de novo* o la esterificación de ácidos grasos a TG en el hígado.

Mecanismo de acción del laropiprant

Los sofocos inducidos por el ácido nicotínico están mediados principalmente por la liberación de la prostaglandina D₂ (PGD₂) en la piel. El laropiprant es un antagonista potente y selectivo de los DP₁. No cabe esperar que el laropiprant inhiba la producción de prostaglandinas. El laropiprant también tiene afinidad por los receptores del tromboxano A₂.

FARMACOCINÉTICA¹***Farmacocinética del ácido nicotínico de liberación modificada***

Absorción: la biodisponibilidad con o sin alimentos del ácido nicotínico de liberación modificada, administrado junto con el laropiprant, es del 72%. No se modifica la absorción cuando la comida es rica en grasas. El ácido nicotínico alcanza la concentración plasmática máxima a las 4 h de su administración.

Distribución: menos del 20 % del ácido nicotínico se une a las proteínas.

Metabolismo: el ácido nicotínico sufre un metabolismo de primer paso a través de dos vías metabólicas que dependen de la dosis y de la velocidad de absorción. La primera vía da lugar a la formación de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) y nicotinamida. En la segunda vía, la glicina se conjuga con el ácido nicotínico para formar ácido nicotinúrico. La primera vía es la que predomina con dosis bajas o con velocidades de absorción bajas del ácido nicotínico mientras que, con dosis altas o velocidades de absorción altas, la vía del NAD se satura y un porcentaje mayor de la dosis oral llega a plasma sin modificar en forma de ácido nicotínico.

Eliminación: el ácido nicotínico se excreta predominantemente por la orina en forma de metabolitos.

Farmacocinética del laropiprant

Absorción: la biodisponibilidad del laropiprant, administrado junto con el ácido nicotínico y alimentos, es del 71%. El laropiprant alcanza la concentración plasmática máxima a la hora de su administración.

Distribución: el laropiprant se une en un elevado porcentaje (> 99%) a las proteínas plasmáticas, siendo el grado de unión independiente de la concentración. El laropiprant atraviesa la placenta en ratas y conejos.

Metabolismo: el laropiprant es metabolizado principalmente por acil-glucuronidación y en menor medida por metabolismo oxidativo.

Eliminación: el glucurónido se excreta por las heces (a través de la bilis) y por la orina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Vía oral.

La dosis inicial es de un comprimido (1.000 mg de ácido nicotínico y 20 mg de laropiprant) una vez al día. Transcurridas cuatro semanas, se recomienda que los pacientes empiecen a tomar la dosis de mantenimiento de 2.000 mg/40 mg (dos comprimidos de 1.000 mg/20 mg, una vez al día). No se han estudiado dosis diarias superiores a 2.000 mg/40 mg por lo que no se recomiendan.

Los comprimidos deben ingerirse enteros, junto con alimentos, por la noche o a la hora de acostarse. Para mantener las propiedades de liberación modificada, no hay que partir, romper, machacar o masticar el comprimido antes de ingerirlo. Para reducir la posibilidad de presentar sofocos, no deben tomarse bebidas alcohólicas ni bebidas calientes cuando se ingiera el medicamento.

Si se deja de tomar la asociación ácido nicotínico/laropiprant de liberación modificada durante menos de 7 días consecutivos, los pacientes pueden reanudar el tratamiento con la última dosis administrada. Si se deja de tomar ácido nicotínico/laropiprant de liberación modificada durante más de 7 días consecutivos, el tratamiento debe reanudarse a la dosis de 1.000 mg/20 mg durante 1 semana antes de pasar a la dosis de mantenimiento de 2.000 mg/40 mg.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁶

No se dispone de datos de eficacia de reducción de morbimortalidad de la combinación ácido nicotínico de liberación modificada+laropiprant frente a placebo, o ácido nicotínico, estatinas o fibratos en pacientes con dislipemia. Sí hay datos de eficacia del ácido nicotínico en monoterapia, en forma no retardada, del estudio *Coronary Drug Project*², de cinco años de duración, en el que el ácido nicotínico mostró un modesto efecto beneficioso en la reducción de la incidencia de infartos de miocardio (IM) recurrentes no mortales en varones de 30 a 64 años de edad con antecedentes de IM; además, diversos estudios³, con limitaciones metodológicas, del ácido nicotínico en monoterapia o en combinación con otros fármacos (resinas o estatinas) han mostrado cierto efecto favorable sobre la aterosclerosis, frenando su evolución y, en algunos casos, logrando la regresión de las lesiones, y sobre la incidencia de complicaciones cardiovasculares, establecidas como variables secundarias.

Los datos de eficacia provienen de la documentación presentada para autorización a la EMEA⁴, así como de las publicaciones de los principales resultados de dos ensayos clínicos de eficacia de la combinación ácido nicotínico de liberación modificada+laropiprant (P020-02⁵, P022-02⁶). La variable principal de los

ensayos fue la eficacia en la reducción de los valores de LDL-c. Las características de los pacientes incluidos fueron hombres y mujeres de 18 a 80 años, con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta si TG \leq 350 mg/dL. Se excluyeron los pacientes con diabetes tipo I y tipo II de nuevo diagnóstico o que presentaran controles inadecuados de las glicemias o cambios recientes en la medicación.

Estudio P020-02 (n=1.613)⁵

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo de 24 semanas de duración, en el que compara ácido nicotínico de liberación modificada+laropirant frente al ácido nicotínico de liberación modificada o placebo en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta.

Tras un período de inclusión de 4 semanas con placebo, los pacientes recibieron ácido nicotínico de liberación modificada 1.000 mg+laropirant 20 mg, ácido nicotínico de liberación modificada 1.000 mg o placebo durante 4 semanas, doblándose las dosis a partir de la quinta semana. Los objetivos principales fueron la reducción del perfil lipídico, con o sin uso de estatinas, frente al placebo y la reducción de los sofocos.

En relación a la variable de reducción del perfil lipídico, el grupo ácido nicotínico de liberación modificada+laropirant mostró una reducción significativa del LDL-c del -18,9% (IC95%: de -21,0 a -16,8) y el grupo placebo de -0,5 (IC95%: de -3,3 a 2,4), siendo significativa la diferencia de -18,4% (IC95%: de -21,4 a -15). Esta diferencia se mantuvo al analizar la cohorte de los pacientes que no se trataron concomitantemente con una estatina: reducción del LDL-c del -20,8% (IC95%: de -24,6 a -17,0) para el grupo ácido nicotínico de liberación modificada+laropirant, -3,5% (IC95%: de -8,1 a 1,2) para el placebo y la diferencia entre ambos -17,4% (IC95%: de -21,5 a -13,2).

Ni en el informe de la EMEA ni en la publicación del estudio se muestran los datos de reducción de LDL-c para la rama de ácido nicotínico de liberación modificada en monoterapia.

Estudio P022-02 (n=1.398)⁶

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de 12 semanas de duración, en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, en el que se comparan siete ramas de tratamiento: ácido nicotínico de liberación modificada 1.000 mg+laropirant+10, 20 ó 40 mg de simvastatina frente a ácido nicotínico de liberación modificada 1.000 mg+laropirant o tres dosis de simvastatina de 10, 20 y 40 mg. Todas las dosis se doblan a partir de la semana 4, excepto las dos ramas de tratamiento iniciadas con simvastatina 40 mg.

El objetivo principal era la reducción del porcentaje del LDL-c a las 12 semanas. Se observó una reducción del LDL-c en las combinaciones ácido nicotínico de liberación modificada 1.000 mg+laropirant+simvastatina del -47,9% (IC95%: de -50,0 a -45,8), una reducción para la asociación de ácido nicotínico de liberación modificada 1.000 mg+laropirant del -13,6% (IC95%: de -20,3 a -13,69) y para la simvastatina en monoterapia (resultado conjunto de la diferentes dosis) del -37,0% (IC95%: de -39,1 a -35,0). La diferencia en la reducción del LDL-c fue significativa para la asociación de ácido nicotínico de liberación modificada 2.000 mg+laropirant+simvastatina tanto frente al ácido nicotínico de liberación modificada 2.000 mg+laropirant (-30,9%; IC 95%: de -34,4 a -27,3) como frente al análisis conjunto de las diferentes dosis de simvastatina (-10,8%; IC 95%: de -13,2 a -8,4).

Una limitación de este estudio es que no se dispone de los resultados de las diferentes dosis de simvastatina en monoterapia, ni de los datos comparativos entre la combinación ácido nicotínico de liberación modificada+laropirant y la simvastatina.

SEGURIDAD

Se dispone de datos de seguridad en la reducción de los sofocos asociados al ácido nicotínico evaluado por la "Global Flushing Severe Score" (GFSS) del análisis conjunto de los ensayos P020-02, P022-02, P023-00 y P054-00 publicados en la EMEA⁴ y de los resultados individuales de los ensayos clínicos (P023-00, P054-00 y P020-02). La reducción en los síntomas de sofocos favorable al ácido nicotínico de liberación modificada 1.000 mg+laropirant frente al ácido nicotínico fue consistente con los resultados de los ensayos individuales. No se observaron diferencias en función del género, la edad, las cifras basales de LDL-c, HDL-c o TG o en población con diabetes.

Estudio P023-00 (n=899)⁴

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, con un período de inclusión de 8 semanas en el que, en las primeras 4 semanas, se administró un comprimido de ácido nicotínico 1.000 mg+laropirant 20 mg y, en

las cuatro semanas siguientes, dos comprimidos de ácido nicotínico 1.000 mg+ laropirant 20 mg. Transcurrido el periodo de inclusión, la aleatorización fue a tres ramas de tratamiento durante dos semanas: a) seguir con la pauta del periodo de inclusión, b) tras 5 días sin medicación, ácido nicotínico de liberación modificada 2.000 mg y c) tras 5 días sin medicación, ácido nicotínico de liberación modificada 2.000 mg+laropirant 40 mg. La variable principal fue la GFSS, categorizada en no/moderada, severa o extrema, evaluada durante 7 días, tras 5 días de no tratamiento. El porcentaje de pacientes con síntomas moderados fue del 29,8% para el grupo de ácido nicotínico+laropirant y del 40,9% para el ácido nicotínico.

Estudio P054-00 (n=1.451)⁴

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego de 16 semanas de duración, tras un período de inclusión de 2 semanas con placebo, los pacientes fueron aleatorizados a ácido nicotínico de liberación modificada 1.000 mg+laropirant 20 mg, durante 4 semanas, doblando la dosis durante las doce semanas siguientes, frente a ácido nicotínico de liberación modificada de 500 mg durante las 4 primeras semanas, incrementando cada 4 semanas en 500 mg hasta alcanzar la dosis de 2.000 mg a la semana 12. La variable principal era el número de días por semana con síntomas moderados o graves de la escala GFSS de ≥ 4 durante el periodo de tratamiento, con puntuaciones GFSS ≥ 4 . En el grupo de ácido nicotínico de liberación modificada 1.000 mg+laropirant (número de pacientes=337) se registraron 722 días con síntomas moderados o graves y 727 días en el grupo de ácido nicotínico en monoterapia (número de pacientes=160). El porcentaje de pacientes con puntuaciones en GFSS ≥ 4 fue de 53,3% para ácido nicotínico de liberación modificada 1.000 mg+laropirant y del 77,99% para el ácido nicotínico en monoterapia.

Estudio P020-02 (n=1.613)⁵

El efecto sobre los sofocos se midió como el máximo de GFSS, categorizando como no sofocos, sofocos medios, moderados o grave a la semana de tratamiento. Los pacientes en tratamiento con la asociación ácido nicotínico+laropirant presentaron menos episodios de sofocos considerados moderados o graves (GFSS ≥ 4) que los pacientes que recibieron el ácido nicotínico en monoterapia: 31 y 56%, respectivamente.

► Reacciones adversas^{1,4,5}

Más de 2.500 pacientes (resultados publicados por la EMEA, del análisis agrupado de cuatro ensayos clínicos controlados con fármaco o placebo) recibieron ácido nicotínico de liberación modificada+laropirant en monoterapia o en combinación con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa. Las reacciones adversas fueron habitualmente leves y pasajeras.

Los sofocos fueron el efecto adverso más frecuente (12,3 vs 22,8% para la asociación de ácido nicotínico de liberación modificada+laropirant y el ácido nicotínico de liberación modificada en monoterapia, respectivamente). En los ensayos, los porcentajes de pacientes que se retiraron por un síntoma relacionado con los sofocos (enrojecimiento, calor, prurito y hormigueo) fueron del 7,2, 16,6 y 0,4% entre los que recibieron la combinación ácido nicotínico de liberación modificada+laropirant, ácido nicotínico (formulaciones de liberación modificada agrupadas) o placebo/simvastatina, respectivamente. Las retiradas por otras reacciones adversas específicas en los pacientes que recibieron la combinación ácido nicotínico de liberación modificada+laropirant fueron infrecuentes (<1%).

Se han notificado reacciones de hipersensibilidad (en <1% de los pacientes), tales como: angioedema, prurito, eritema, parestesia, pérdida de la conciencia, vómitos, urticaria, sofocos, disnea, náuseas, incontinencia urinaria y fecal, sudor frío, temblores, escalofríos, aumento de la presión arterial, hinchazón de los labios, sensación de quemazón, erupción farmacológica, artralgia, hinchazón de piernas y taquicardia.

Se han descrito incrementos de las transaminasas (valores de AST y/o ALT ≥ 3 veces los valores normales) en un 1,0 % en los pacientes tratados con ácido nicotínico de liberación modificada/laropirant con o sin estatina. Estos aumentos fueron generalmente asintomáticos y volvieron a los valores basales tanto si se suspendía como si se continuaba el tratamiento.

Se han observado incrementos clínicamente relevantes de la creatinina cinasa (valores ≥ 10 X LSN) en el 0,3% de los pacientes tratados con ácido nicotínico de liberación modificada/laropirant con o sin una estatina.

Se han notificado elevaciones de la glucosa en ayunas (incremento medio de aproximadamente 4 mg/dl); en los pacientes diabéticos se observó un aumento medio de la HbA1c del 0,2%.

Otros valores analíticos anormales notificados fueron incrementos de la lactato deshidrogenasa, ácido úrico (cambio medio desde el inicio de +14,7%), bilirrubina total y amilasa así como reducciones del fósforo y de los recuentos de plaquetas (cambio medio desde el inicio de -14,0%).

► Precauciones especiales de uso¹

- No se ha estudiado el cambio de ácido nicotínico de liberación inmediata a la formulación de liberación modificada. Sin embargo, se han notificado casos de toxicidad hepática grave, como necrosis hepática fulminante, en pacientes que pasaron de tomar productos de ácido nicotínico de liberación inmediata a tomar productos de ácido nicotínico de acción prolongada en dosis equivalentes. Por tanto, en los pacientes que cambien de ácido nicotínico de liberación inmediata a la asociación ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada, la dosis inicial debe ser 1.000 mg/20 mg.
- Debe usarse con precaución en los pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol y en los que tienen antecedentes de hepatopatías.
- Se recomienda hacer pruebas de la función hepática antes del inicio del tratamiento, cada 6 a 12 semanas durante el primer año de tratamiento y periódicamente en los años siguientes.
- Se han asociado casos raros de rabdomiolisis a la administración concomitante de ácido nicotínico e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas), si aparece dolor muscular, debilidad o calambres mientras un paciente toma ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada concomitantemente con una estatina, deberán medirse sus concentraciones de creatinina cinasa.
- Usar con precaución en los pacientes con gota o con predisposición a tener gota.
- Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, insuficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

► Interacciones¹

- El uso simultáneo de bebidas alcohólicas o bebidas calientes puede potenciar los sofocos y, por tanto, debe evitarse cuando se tome ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada.
- **Efectos del ácido nicotínico sobre otros fármacos:**
 - o El ácido nicotínico puede potenciar los efectos de medicamentos que bloquean los ganglios y de fármacos vasoactivos como nitratos, antagonistas del calcio y antagonistas de los receptores adrenérgicos, produciendo hipotensión postural.
 - o Cuando simvastatina se combinó con ácido nicotínico se observó un aumento moderado del área bajo la curva y de la concentración plasmática máxima de la forma ácida de simvastatina (forma activa de la simvastatina), que puede que no tenga relevancia clínica. La interacción farmacocinética de ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada con estatinas se ha estudiado sólo con simvastatina.
- **Efectos de otros fármacos sobre el ácido nicotínico:**
 - o Los sequestradores de los ácidos biliares pueden reducir la biodisponibilidad de los fármacos ácidos como el ácido nicotínico. Se recomienda que la asociación ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada se administre 1 h antes o 4 h después de la administración de un sequestrador de los ácidos biliares.
 - o No se ha estudiado la administración concomitante de ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada y polivitamínicos u otros suplementos nutricionales que contienen (≥50 mg/día) de ácido nicotínico (o de nicotinamida).
 - o El ácido nicotínico puede producir reacciones falsas positivas en los análisis de glucosa en la orina cuando se utiliza una solución de sulfato de cobre (reactivo de Benedict).
- **Efectos del laropirant sobre otros fármacos:**
 - o El laropirant no es un inductor ni un inhibidor de la CYP3A4. Sin embargo, la concentración plasmática del hidroximidazolam, metabolito activo del midazolam, se duplicó aproximadamente con la administración de dosis múltiples del laropirant; por tanto, hay que actuar con precaución cuando el laropirant se administre conjuntamente con el midazolam.
 - o Hay que actuar con precaución cuando ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada se administre conjuntamente con fármacos metabolizados predominantemente por las uridina fosfato-glucuronosiltransferasas 2B4 y 2B7, como la zidovudina.
 - o En estudios de interacción, el laropirant no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes fármacos: simvastatina, warfarina, anticonceptivos orales, rosiglitazona y digoxina.

- En un ensayo clínico, no se observó un efecto significativo del laropiprant sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el adenosíndifosfato causada por el clopidogrel, pero hubo un aumento moderado de la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el colágeno causada por el clopidogrel. La relevancia clínica de estas observaciones se desconoce.
- En un ensayo clínico, la administración concomitante del laropiprant y el ácido acetilsalicílico no tuvo un efecto sobre la agregación plaquetaria inducida por el colágeno ni sobre el tiempo de sangrado en comparación con el tratamiento con ácido acetilsalicílico en monoterapia.

► Utilización en grupos especiales¹

- **Embarazo:** no existen datos sobre la utilización concomitante de ácido nicotínico/laropiprant de liberación modificada en mujeres embarazadas. La asociación no se ha ensayado en estudios de toxicidad para la reproducción. Se desconoce el riesgo potencial para los seres humanos. No debe utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.
- **Lactancia:** no se ha realizado ningún estudio con ácido nicotínico/laropiprant de liberación modificada en animales en período de lactancia. El ácido nicotínico se excreta por la leche materna humana y se desconoce si el laropiprant se excreta por la leche materna humana. La decisión de continuar o interrumpir el periodo de lactancia o de continuar o interrumpir el tratamiento debe tomarse teniendo en cuenta el efecto beneficioso de la lactancia materna para el niño y el efecto beneficioso de ácido nicotínico/laropiprant de liberación modificada para la mujer.
- **Pacientes de edad avanzada:** no es necesario ajustar la dosis en los pacientes de edad avanzada.
- **Pacientes pediátricos:** no se han determinado la seguridad y la eficacia de ácido nicotínico/laropiprant de liberación modificada en los pacientes pediátricos. Por tanto, el tratamiento no está recomendado para este grupo de edad.
- **Pacientes con insuficiencia hepática o renal:** no se ha estudiado el uso de ácido nicotínico/laropiprant de liberación modificada en los pacientes con insuficiencia hepática o renal. Al igual que otros medicamentos que contienen ácido nicotínico, la ácido nicotínico/laropiprant de liberación modificada está contraindicada en los pacientes con disfunción hepática importante o inexplicable. Debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal, porque el ácido nicotínico y sus metabolitos se excretan principalmente por vía renal.

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: estatinas.

1. Eficacia: INFERIOR.

No se dispone de datos de eficacia de reducción de la morbi-mortalidad de la combinación del ácido nicotínico de liberación modificada+laropiprant en el tratamiento de los pacientes con dislipemia combinada mixta o hipercolesterolemia primaria.

Los datos de eficacia de la combinación de ácido nicotínico de liberación modificada+laropiprant en pacientes con hiperlipidemia mixta o hipercolesterolemia primaria provienen de dos ensayos clínicos de 12 y 24 semanas de duración. Ambos ensayos mostraron una reducción en la variable principal de eficacia de los valores de LDL-c. En monoterapia, no hay datos comparativos frente a fármacos activos en la disminución de LDL-c. En asociación, en un único ensayo clínico, la combinación del ácido nicotínico de liberación modificada+laropiprant+simvastatina mostró una reducción de LDL-c superior a las monoterapias con ácido nicotínico de liberación modificada+laropiprant o simvastatina. Los resultados publicados no permiten conocer si la eficacia de añadir a una estatina la asociación ácido nicotínico+laropiprant de liberación modificada es menor, igual o superior a incrementar la estatina a las dosis terapéuticas máximas recomendadas ajustadas según el riesgo concreto del paciente.

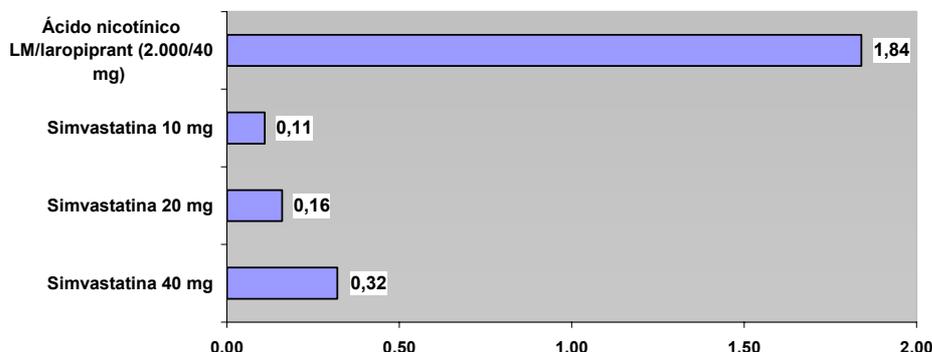
2. Seguridad: INFERIOR.

Si bien se ha descrito una reducción de los sofocos causados por el ácido nicotínico de liberación modificada al asociar el laropiprant, este efecto adverso sigue siendo mayor que el descrito para la simvastatina en monoterapia.

Asimismo se ha de tener en cuenta que se han descrito incrementos de las transaminasas y de la creatinina cinasa, y que se desconoce la seguridad a largo plazo de esta asociación.

3. Pauta: SIMILAR.

La pauta de la asociación ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada es similar a la de las estatinas.

4. Coste: MÁS CARO.**LUGAR EN TERAPÉUTICA**

No se dispone de datos de eficacia de reducción de morbimortalidad de la combinación ácido nicotínico de liberación modificada+laropirant frente a placebo, o ácido nicotínico, estatinas o fibratos en pacientes con dislipemia combinada mixta o hipercolesterolemia primaria. Sí hay datos de eficacia del ácido nicotínico en monoterapia, en forma no retardada, que muestran un modesto efecto beneficioso en la reducción de la incidencia de IM recurrentes no mortales en pacientes con antecedentes de IM; además, diversos estudios, con limitaciones metodológicas, del ácido nicotínico en monoterapia o en combinación con otros fármacos (resinas o estatinas) han mostrado cierto efecto favorable sobre la aterosclerosis, frenando su evolución y, en algunos casos, logrando la regresión de las lesiones, y sobre la incidencia de complicaciones cardiovasculares, establecidas como variables secundarias.

Aunque la asociación de laropirant al ácido nicotínico de liberación modificada reduce los sofocos asociados al ácido nicotínico y que se ha descrito una reducción superior del LDL-c al asociar el tratamiento a una estatina (a diferentes dosis) en un único ensayo, puesto que no se dispone de datos comparativos frente a dosis altas de estatinas, ni a combinaciones de tratamientos considerados de referencia, se recomienda seguir utilizando los tratamientos considerados de primera línea para estos pacientes: estatina o fibratos, por disponerse de más datos de eficacia y seguridad a largo plazo.

FRASE RESUMEN: seguir utilizando los tratamientos considerados de primera línea (estatinas o fibratos) en pacientes con dislipemia combinada mixta o hipercolesterolemia primaria porque la asociación ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada no ha demostrado poseer ventajas a largo plazo en términos de eficacia y seguridad.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO“

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: ★

Importante mejora terapéutica: ★★★

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: ★★

No valorable: información insuficiente ??

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.
- Elena Valverde Bilbao. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de ácido nicotínico/laropirant. Laboratorio Merck Sharp & Dohme Ltd 2008.
2. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol. 1986;8:1245-55.
3. Carlson LA. Nicotinic acid: the broad spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. J Intern Med. 2005;258:94-114.
4. Scientific discussion. CHMP assessment report for tredaptive. Doc. Ref.:EMA/348364/2008. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tredaptive/H-889-en6.pdf>
5. MacCubbin D, Bays HE, Olsson AG, Elinoff V, Elis A, Mitchel Y, et al. Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropirant in patients with primary hypercholesterolaemia or mixed dyslipidaemia. Int J Clin Pract. 2008;62:1959-70.
6. Gleim G, Ballantyne CM, Liu N, Thompson-Bell S, McCrary Sisk C, Pasternak RC, et al. Efficacy and safety profile of co-administered ER niacin/laropirant and simvastatin in dyslipidaemia. Br J Cardiol. 2009;16:90-7.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref. 5</p> <p>Int J Clin Prac. 2008;62:1959-70.</p>	<p>EC, aleatorizado doble ciego.</p> <p>Duración: 24 semanas.</p>	<p>Pacientes con dislipemia mixta o hipercolesterolemia primaria</p> <p>n= 1.613</p>	<p>Ramas de tratamiento:</p> <p>1) AN LM 1.000 mg+LAR 20 mg (n=800)</p> <p>2) AN LM 1.000 mg (n=543)</p> <p>3) Placebo (n=270)</p> <p>A las 4 semanas, se doblaba la dosis de todos los tratamientos.</p> <p>El 68% de los pacientes recibían tratamiento concomitante con una estatina.</p>	<p>Eficacia:</p> <p>- Variable primaria: reducción del % de LDL-c entre la semana 12 y 24 en AN LM+LAR frente placebo</p>	<p>Reducción del % de LDL-c</p> <p>Diferencia entre la semana 12 y 24 del LDL-c en AN LM+LAR vs. placebo de -18,4% (IC95%: de -21,4% a -15,4%)</p>	<p>Total: 3 pts</p> <p>Aleatorización: 1</p> <p>Ciego: 1</p> <p>Pérdidas: 1</p>
Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref. 6</p> <p>Br J Cardiol. 2009;16: 90-7.</p>	<p>EC, aleatorizado, doble ciego.</p>	<p>Pacientes con dislipemia mixta o hipercolesterolemia primaria</p> <p>n= 1.398</p>	<p>Ramas de tratamiento:</p> <p>1) AN LM 1.000 mg+LAR 20 mg +SIM 10 mg</p> <p>2) AN LM 1.000 mg+LAR 20 mg +SIM 20 mg</p> <p>3) AN LM 1.000 mg+LAR 20 mg +SIM 40 mg</p> <p>4) AN LM 1.000 mg+LAR 20 mg</p> <p>5) SIM 10 mg</p> <p>6) SIM 20 mg</p> <p>7) SIM 40 mg</p> <p>A las 4 semanas, se doblaba la dosis de todos los tratamientos excepto en las dos ramas de</p>	<p>Eficacia:</p> <p>- Variable primaria: reducción del % de LDL-c</p>	<p>Reducción del % de LDL-c</p> <p>AN LM 1.000 mg+LAR 20 mg +SIM -47,9 (IC95%: de -50,0 a -45,8)</p> <p>AN LM 1.000 mg+LAR 20 mg -17,0 (IC95%: de -20,3 a -13,6)</p> <p>SIM -37,0 (IC95%: de -39,1 a -35,0)</p> <p>Diferencia en la reducción del LDL-c:</p> <p>- AN LM 1.000 mg+LAR 20 mg</p>	<p>Total: 3 pts</p> <p>Aleatorización: 1</p> <p>Ciego: 1</p> <p>Pérdidas: 1</p>

			<p>tratamiento inicial con simvastatina de 40 mg.</p> <p>Duración: 12 semanas de duración</p>		<p>+SIM vs. AN LM 1.000 mg+LAR 20 mg: -30,9 (IC95%: de -34,4 a -27,3]</p> <p>- AN LM 1.000 mg+LAR 20 mg +SIM vs. SIM: -10,8 (IC95%: de -13,2 a -8,4).</p> <p>- No hay datos de comparación de AN LM+LAR vs. SIM.</p> <p>Los resultados publicados no permiten conocer si la eficacia de añadir a una estatina la asociación de ácido nicotínico + laropirant es menor, igual o superior a incrementar la estatina a las dosis terapéuticas máximas recomendadas ajustadas según el riesgo concreto del paciente.</p>	
--	--	--	--	--	--	--

AN LM: ácido nicotínico de liberación modificada; **EC:** ensayo clínico; **LAR:** laropirant; **SIM:** simvastatina.