

**COMITÉ DE EVALUACIÓN  
DE NUEVOS MEDICAMENTOS DE ARAGÓN  
INFORME DE EVALUACIÓN**

Principio activo	<b>ACIDO NICOTÍNICO/LAROPIPRANT</b>
Nombre comercial y presentaciones	▲ TREDAPTIVE® (Merck & Dome) 1000 /20 mg 28 comprimidos liberación modificada (25,79€) 1000 /20 mg 56 comprimidos liberación modificada (51,58€) Contiene Lactosa
Grupo terapéutico	C10AD: Acido nicotínico y derivados
Condiciones de dispensación	Con receta médica.
Procedimiento de autorización	Centralizado
Fecha de comercialización	Julio 2009
Fecha de evaluación	Agosto 2009

### **INDICACIONES<sup>1</sup>**

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

El ácido nicotínico LM/laropiprant debe usarse en los pacientes en combinación con inhibidores de la HMG-CoA reductasa (estatinas) cuando el efecto hipocolesteromiantes 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 LM/laropiprant debe seguirse una dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p.ej., ejercicio, reducción de peso).

### **MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>**

#### **Mecanismo de acción del ácido nicotínico**

Los mecanismos por los cuales el ácido nicotínico modifica el perfil lipídico en el plasma no se conocen completamente. El ácido nicotínico inhibe la liberación de ácidos grasos libres (AGL) del tejido adiposo, lo que podría contribuir a las reducciones de las concentraciones plasmáticas de C-LDL, CT, C-VLDL, apo B, TG y Lp(a), así como a los incrementos del C-HDL 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 prostaglandina D2 (PGD2) en la piel. Estudios genéticos y farmacológicos realizados en modelos animales han aportado pruebas de que la PGD2, que actúa a través de los DP1 (uno de los dos subtipos de receptores de la PGD2), desempeña una función clave en los sofocos inducidos por el ácido

nicotínico. Laropiprant es un antagonista potente y selectivo de los DP1. No cabe esperar que laropiprant inhiba la producción de prostaglandinas. Laropiprant también tiene afinidad por los receptores del tromboxano A<sub>2</sub>.

## **FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>**

### **Ácido nicotínico**

**Absorción:** La biodisponibilidad con o sin alimentos del ácido nicotínico de liberación modificada (LM) cuando se administra conjuntamente con laropiprant, es del 72%, no modificándose la absorción cuando la comida es rica en grasas. El ácido nicotínico alcanza la concentración plasmática máxima a las 4 horas de su administración.

**Distribución:** Menos del 20 % del ácido nicotínico está unido a las proteínas.

**Metabolismo:** el ácido nicotínico sufre un metabolismo de primer paso extenso 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 nicotínúrico (NUA). La primera vía es la que predomina con dosis bajas o con velocidades de absorción bajas de ácido nicotínico. Con dosis altas o velocidades de absorción altas, la vía del NAD se satura y un porcentaje mayor de la dosis oral llega a la corriente sanguínea sin modificar en forma de ácido nicotínico.

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

### **Laropiprant**

**Absorción:** La biodisponibilidad del laropiprant, cuando se administra conjuntamente con ácido nicotínico y alimentos es del 71%. El laropiprant alcanza la concentración plasmática máxima a la hora de su administración.

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

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

**Eliminación:** laropiprant se elimina principalmente por acil-glucuronidación y luego el glucurónido se excreta por las heces (a través de la bilis) y por la orina.

## **POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>**

La dosis inicial es de un comprimido (1.000 mg de ácido nicotínico y 20 mg de laropiprant) una vez al día. Después de cuatro semanas, se recomienda que los pacientes empiecen a tomar la dosis de mantenimiento de 2.000 mg/40 mg en forma de dos comprimidos (1.000 mg/20 mg cada uno) 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 ácido nicotínico LM/laropiprant durante menos de 7 días consecutivos, los pacientes pueden reanudar el tratamiento con la última dosis administrada. Si se deja de tomar ácido nicotínico LM/laropiprant durante 7 o más 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.

Los pacientes que estén tomando un medicamento de liberación prolongada que contenga menos de 2.000 mg de ácido nicotínico y cambien a ácido nicotínico LM/laropirant, deben iniciar el tratamiento en la dosis inicial de 1.000 mg/20 mg y después de cuatro semanas pasar a recibir la dosis de mantenimiento de 2000 mg/40 mg.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2-6</sup>

Si bien disponemos de datos de eficacia del ácido nicotínico en monoterapia en forma no retardada del estudio Coronary Drug Project,<sup>3</sup> 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 y diversos estudios<sup>4</sup> con limitaciones metodológicas de 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 logrando la regresión de las lesiones en algunos casos, y la incidencia de complicaciones cardiovasculares como variables secundarias, no se dispone de datos de eficacia de reducción de morbimortalidad del ácido nicotínico + laropirant de liberación modificada frente a placebo, o ácido nicotínico, estatinas, o fibratos en pacientes con dislipemia.

Los datos de eficacia provienen de la documentación presentada para autorización a la EMEA (doc ref.: EMEA/348364/2008)<sup>2</sup>, así como de las publicaciones de los principales resultados de dos ensayos clínicos.<sup>5,6</sup>

Se dispone de datos de 2 ensayos clínicos de eficacia del ácido nicotínico de LM + laropirant (P020-02, P022-02), de 24 y 12 semanas de duración, en pacientes con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta, realizados en un número de pacientes de: n=1.613, n=1.398 respectivamente.

En el primer ensayo se comparaba el ácido nicotínico de LM + laropirant, frente al ácido nicotínico de LM, y placebo, en el segundo ensayo se comparó la asociación del ácido nicotínico de LM + laropirant con dosis variables de simvastatina frente a ambas monoterapias.

La variable principal de los ensayos fue la eficacia en la reducción de los valores de perfil lipídico. Las características de los pacientes incluidos fueron: hombres y mujeres de 18 a 80 años, con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta si los triglicéridos eran  $\leq$  a 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)<sup>5</sup>

Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, comparado con placebo de 24 semanas de duración, en el que compara ácido nicotínico de LM + laropirant frente a ácido nicotínico de LM 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 LM 1g + laropirant 20 mg o ácido nicotínico de LM 1g o placebo durante 4 semanas, doblándose las dosis a partir de la quinta semana hasta la veinticuatro. Los objetivos principales fueron: reducción del perfil lipídico por parte del ácido nicotínico/laropirant 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 de ácido nicotínico de LM/ 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), diferencia que se mantenía al analizar la cohorte de los pacientes que no se trataron concomitantemente con una estatina: reducción del LDL-C de -20,8% (IC95% de -24,6 a -17,0) para el grupo de ácido nicotínico de LM+laropirant, -3,5% (IC95% de -8,1a 1,2) para el placebo, y diferencia entre ambos de -17,4% (IC95% de -21,5 a -13,2. Ni en el informe de la EMEA ni en la publicación del

estudio no se muestran los datos de reducción de LDL-C para la rama de ácido nicotínico de LM en monoterapia.

### **Estudio P022.02 (n=1398)<sup>6</sup>**

Ensayo clínico aleatorizado doble ciego, de 12 semanas de duración, en pacientes con hipercolesterolemia primaria o dislipemia mixta, en el que se comparan 7 ramas de tratamiento: ácido nicotínico de LM 1.000 mg + laropirant + 10, 20 o 40 mg de simvastatina, frente a ácido nicotínico de LM 1.000 mg + laropirant, o tres dosis de simvastatina de 10, 20 y 40 mg. Todas las dosis de todos los fármacos se doblan a partir de la semana 4 hasta la 12, excepto las 2 ramas de tratamiento con dosis de simvastatina iniciadas a 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 la asociación de ácido nicotínico de LM 1.000 mg + laropirant + simvastatina del -47,9% (IC 95% de -50,0 a -45,8), una reducción para la asociación de ácido nicotínico de LM 1.000 mg + laropirant del -13,6% (IC 95% 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 LM 2.000 mg + laropirant + simvastatina tanto frente al ácido nicotínico de LM 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 el no disponerse de los resultados de las diferentes dosis de simvastatina en monoterapia, ni de los datos comparativos entre la asociación ácido nicotínico de LM + laropirant y la simvastatina.

## **SEGURIDAD**

### **► Reacciones adversas**

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 LM/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 LM + laropirant y el ácido nicotínico de LM 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 asociación de ácido nicotínico de LM + laropirant, ácido nicotínico (formulaciones de liberación prolongada agrupadas) o placebo/simvastatina, respectivamente. Las retiradas por otras reacciones adversas específicas en los pacientes que recibieron la asociación de ácido nicotínico de LM + laropirant fueron infrecuentes (< 1%).

Se ha 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 las piernas y taquicardia.

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

Se han observado incrementos clínicamente relevantes de la CK (valores  $\geq$  10 X LSN) en el 0,3 % de los pacientes tratados con ácido nicotínico LM/laropirant con o sin una estatina.

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

Otros valores analíticos anormales notificados fueron aumentos de la LDH, 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 del -14,0 %).

### **Reacciones adversas relacionadas con el ácido nicotínico**

Las siguientes reacciones adversas relacionadas con el ácido nicotínico se han observado en ensayos clínicos o en la experiencia post-comercialización con otros medicamentos con ácido nicotínico con una frecuencia desconocida o en ensayos clínicos con ácido nicotínico LM/laropiprant (o el componente ácido nicotínico de ácido nicotínico LM/laropiprant ) en < 1 % de los pacientes tratados:

Trastornos cardíacos: Fibrilación auricular y otras arritmias cardíacas, palpitaciones, taquicardia.

Trastornos del sistema nervioso: Migraña, síncope.

Trastornos oculares: Edema macular cistoide, ambliopía tóxica.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Disnea.

Trastornos gastrointestinales: Dolor abdominal, edema bucal, eructos, úlcera péptica.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Acantosis nigricans, piel seca, hiperpigmentación, exantema macular, sudación (nocturna o sudor frío), exantema vesicular.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Debilidad muscular, mialgia.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: Alteración de la tolerancia a la glucosa, gota.

Infecciones e infestaciones: Rinitis.

Trastornos vasculares: Hipotensión, hipotensión ortostática.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Astenia, escalofríos, edema facial, edema generalizado, dolor, edema periférico.

Trastornos del sistema inmunológico: Angioedema, hipersensibilidad tipo I.

Trastornos hepatobiliares: Ictericia.

Trastornos psiquiátricos: Ansiedad, insomnio.

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 EMEA<sup>2</sup> y de los resultados individuales de los ensayos clínicos (P023-00 y P054-00, P020-02). La reducción en los síntomas de sofocos favorable al ácido nicotínico de LM 1g + laropiprant, frente al ácido nicotínico fue consistente con los resultados de los ensayos individuales. No se observaron diferencias en función de género, edad, cifras basales de LDLc, HDL-c o TG, o población con diabetes.

### **Estudio P023.00 (n=899)<sup>2</sup>**

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 + laropiprant 20 mg con la cena, y en las cuatro semanas siguientes dos comprimidos de ácido nicotínico 1.000 mg + laropiprant 20 mg.

Transcurrido el periodo de inclusión, la aleatorización fue a tres ramas de tratamiento durante 2 semanas: a) seguir con la pauta del periodo de inclusión, b) tras 5 días sin medicación, ácido nicotínico de LM 2.000 mg y c) tras 5 días sin medicación, ácido nicotínico de LM 2.000 mg + laropiprant 40 mg.

La variable principal fue la GFSS, categorizada en no/moderada, severa o extrema, evaluada durante siete días, tras 5 días de no tratamiento. El porcentaje de pacientes con síntomas moderados fue del 29,8% para el grupo de ácido nicotínico /laropiprant y del 40,9% para el ácido nicotínico.

### **Estudio P054.00 (n=1451)<sup>2</sup>**

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 LM 1.000 mg + laropiprant 20 mg, durante 4 semanas, doblando la dosis durante las doce semanas siguientes, frente a ácido nicotínico de LM 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  $\geq$  a 4 durante el periodo de tratamiento, con puntuaciones GFSS  $\geq$  4. En el grupo de ácido



nicotínico de LM 1g + laropirant (número de pacientes = 337) se registraron 722 días por semana con síntomas moderados o graves y en el grupo de ácido nicotínico en monoterapia (número de pacientes = 160) 727 días. El porcentaje de pacientes con puntuaciones en GFSS  $\geq 4$  fue de 53,3% para ácido nicotínico de LM 1g + laropirant, del 78% para el ácido nicotínico en monoterapia.

### **Estudio P020-02 (n=1.613)<sup>5</sup>**

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 en la semana de sofocos considerados moderados o graves (GFSS  $\geq 4$ ), que los pacientes que recibieron ácido nicotínico en monoterapia: 31,1% y 56% respectivamente.

#### **► Contraindicaciones<sup>1</sup>**

- Hipersensibilidad a los principios activos o a algunos de los excipientes.
- Disfunción hepática importante o inexplicable.
- Úlcera péptica activa.
- Sangrado arterial.

#### **► Precauciones especiales de uso<sup>1</sup>**

El ácido nicotínico de LM /laropirant 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 de LM /laropirant concomitantemente con una estatina, deberán medirse sus concentraciones de CK.

El ácido nicotínico de LM /laropirant debe usarse 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.

#### **► Utilización en grupos especiales<sup>1</sup>**

##### **Embarazo**

No existen datos sobre la utilización concomitante de ácido nicotínico y laropirant en mujeres embarazadas. La combinación 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 LM/laropirant en animales en período de lactancia. El ácido nicotínico se excreta por la leche materna humana, se desconoce si laropirant 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 LM/laropirant 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 LM/laropirant 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 LM/laropirant en los pacientes con insuficiencia hepática o renal. Al igual que otros medicamentos que contienen ácido nicotínico, ácido nicotínico LM/laropirant está contraindicado 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 los riñones..

### ► Interacciones<sup>1</sup>

El uso simultáneo de bebidas alcohólicas o bebidas calientes puede potenciar los sofocos y por tanto deben evitarse cuando se tome ácido nicotínico LM/laropirant.

#### **Efectos del ácido nicotínico sobre otros medicamentos**

El ácido nicotínico puede potenciar los efectos de medicamentos que bloquean los ganglios y de medicamentos vasoactivos como nitratos, antagonistas del calcio y antagonistas de los receptores adrenérgicos, produciendo hipotensión postural.

Cuando simvastatina se combinó con ácido nicotínico se observó un aumento moderado de la AUC y de la C<sub>máx</sub> de la forma ácida de simvastatina (forma activa de la simvastatina), que puede que no tenga relevancia clínica. La interacción farmacocinética de ácido nicotínico LM/laropirant con estatinas se ha estudiado sólo con simvastatina.

#### **Efectos de otros medicamentos sobre el ácido nicotínico**

Los secuestradores de los ácidos biliares pueden reducir la biodisponibilidad de los medicamentos ácidos como el ácido nicotínico. Se recomienda que ácido nicotínico LM/laropirant se administre 1 hora antes o 4 horas después de la administración de un secuestrador de los ácidos biliares.

No se ha estudiado la administración concomitante de ácido nicotínico LM/laropirant y polivitamínicos u otros suplementos nutricionales que contienen ( $\geq 50$  mg/día) de ácido nicotínico (o de nicotinamida).

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 de laropirant sobre otros medicamentos**

Laropirant no es un inductor ni un inhibidor de la CYP3A4. Sin embargo, la concentración plasmática del hidroximidazolam, metabolito activo de midazolam, aproximadamente se duplicó con la administración de dosis múltiples de laropirant, hay por tanto que actuar con precaución cuando laropirant se administre conjuntamente con midazolam.

Hay que actuar con precaución cuando ácido nicotínico LM/laropirant se administre conjuntamente con medicamentos metabolizados predominantemente por las uridina fosfato-glucuronosiltransferasas (UGT) 2B4 y 2B7, como zidovudina.

En estudios de interacción, laropirant no tuvo efectos clínicamente significativos sobre la farmacocinética de los siguientes medicamentos: simvastatina, warfarina, anticonceptivos orales, rosiglitazona y digoxina.

En un ensayo clínico, no se observó un efecto significativo de laropirant sobre la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el adenosindifosfato (ADP) causada por clopidogrel, pero hubo un aumento moderado de la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el colágeno causado por clopidogrel. La importancia clínica de estas observaciones se desconoce.

En un ensayo clínico, la administración concomitante de laropirant y 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.

### ► Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinaria<sup>1</sup>

Aunque no se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinaria si que se han notificado casos de mareo.

## **RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO**

### **Fármaco comparador: ESTATINAS**

**Eficacia:** INFERIOR. No se dispone de datos de eficacia de reducción de la morbi-mortalidad de la asociación del ácido nicotínico de LM + laropirant, en el tratamiento de los pacientes con dislipemia combinada mixta o hipercolesterolemia primaria.

Los datos de eficacia de la combinación de ácido nicotínico de LM + laropirant en pacientes con hiperlipidemia mixta o hipercolesterolemia primaria, provienen de los resultados de 2 ensayos clínicos de 12 y 24 semanas de duración. Los dos 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 LM + laropirant + simvastatina, mostró una reducción de LDL-C superior a las monoterapias con ácido nicotínico de LM + laropirant o simvastatina. 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.

**Seguridad:** INFERIOR. Si bien se ha descrito una reducción de los sofocos causados por el ácido nicotínico de LM al asociar laropirant, este efecto adverso sigue siendo mayor que el descrito para simvastatina sola.

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

**Pauta:** SIMILAR. La pauta de ácido nicotínico LM + laropirant es similar a la de las estatinas.

**Coste:** SUPERIOR.

Principio Activo	Presentación	PVP (€)	Posología	Coste diario* (€)
Ac. Nicotínico /laropirant	Tredaptive® 1000 /20 mg 28 comp lib modificada	25,79	2000 mg/40 mg cada 24 h DDD = 1000 mg/20 mg	1,84
	Tredaptive® 1000 /20 mg 56 comp lib modificada	51,58		
Simvastatina	Simvastatina 10 mg 28 comprimidos recub EFG	3,12	10-40 mg /24 h DDD = 30 mg	0,27
	Simvastatina 20 mg 28 comprimidos recub EFG	4,43		
	Simvastatina 40 mg 28 comprimidos recub EFG	8,87		

Fuente: Nomenclátor Digitalis. Instituto de Gestión Sanitaria. Septiembre 2009.

\* Coste/día de dosis analgésicas similares calculado con las presentaciones que más se aproximan a las DDD de los fármacos.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Para el ácido nicotínico en monoterapia de liberación no retardada, disponemos de datos de eficacia en la reducción de la incidencia de infartos de miocardio (IM) recurrentes no mortales en pacientes con antecedentes de IM.

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.

Sin embargo no se dispone de datos de eficacia de reducción de morbimortalidad del ácido nicotínico de liberación modificada / laropirant frente a placebo, o ácido nicotínico, estatinas, o fibratos en pacientes con dislipemia combinada mixta o hipercolesterolemia primaria.

Además, aunque la asociación de laropirant al ácido nicotínico de LM reduce los sofocos asociados al ácido nicotínico dado que no se dispone de datos comparados frente a dosis altas de estatinas, ni a combinaciones de tratamientos considerados de referencia; se recomienda seguir utilizando los tratamientos de primera línea para estos pacientes: estatina o fibratos, por disponerse de más datos de eficacia y seguridad a largo plazo.



## CONCLUSIONES

- La asociación ácido nicotínico de liberación modificada/laropirant está indicada en el tratamiento de la dislipemia, especialmente en los pacientes con dislipemia combinada mixta y en los pacientes con hipercolesterolemia primaria en asociación con estatinas cuando el efecto logrado con ellas sea insuficiente, sólo podrá usarse en monoterapia en aquellos pacientes en los que éstas no se toleren o no estén indicadas
- La eficacia de ácido nicotínico de liberación modificada/laropirant se basa en dos ensayos clínicos de corta duración en los que se mostró una reducción en los valores plasmáticos de LDL-c.
- No hay ensayos comparativos frente a fármacos activos en monoterapia. En asociación los resultados de un único ensayo no permiten conocer si la eficacia de añadir una estatina a la asociación ácido nicotínico de liberación modificada/laropirant, es menor, igual o superior a incrementar la estatina a las dosis terapéuticas máximas recomendadas según el riesgo concreto del paciente. No se dispone de datos de eficacia de reducción de morbilidad del ácido nicotínico de liberación modificada/laropirant.
- A pesar de que se haya descrito una reducción de los sofocos causados por ácido nicotínico de liberación modificada/laropirant, éstos son más frecuentes que con simvastatina sólo.

**FRASE RESUMEN:** “La asociación ácido nicotínico/laropirant no ha demostrado aportar ventajas a largo plazo en términos de eficacia y seguridad frente a los tratamientos considerados de elección.

**CALIFICACIÓN:** “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”.



*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.*

*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 información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.*

*Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.*

### COMITÉ DE REDACCIÓN

Lourdes Asensio, Médico EAP, Sector Zaragoza III. Mercedes Aza, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M<sup>a</sup> José Buisán, Farmacéutica AP, Sector Barbastro. Cristina Carcas, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. Gonzalo Casañal, Médi Farmacéutica AP, Sector co EAP, Sector Calatayud. M<sup>a</sup> Concepción Celaya, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza II. Ana Clemente, Farmacéutica AP, Sector Teruel. Francisco José Domínguez, Subdirector Médico AP, Sector Barbastro. Daniel Escribano, Médico EAP, Sector Huesca. María Elfau, Farmacéutica AP, Sector Huesca. Begoña de Escalante, Facultativo Especialista de Area, Medicina Interna. Hospital Clinico Lozano Blesa. Miren Arantzazu García, Farmacéutica AP, Sector Alcañiz. Julián Gómez, Facultativo Especialista de Area, Medicina Interna. Hospital Miguel Servet. María Juyol, Facultativo Especialista de Area, Medicina Interna. Hospital Obispo Polanco. Carmen Labarta, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza I. M<sup>a</sup> Jesús Lallana, Farmacéutica AP, Sector Zaragoza III. M<sup>a</sup> Belén Pina, Farmacéutica AP, Sector Calatayud.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Ácido nicotínico/laropirant. Laboratorio Merck Sharp & Dohme Ltd 2008.
2. 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>
3. Canner PL, Berge KG, Wenger NK, Stamler J, Friedman L, Prineas RJ, Friedewald W. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol. 1986; 8:1245-1255.
4. Carlson LA. Nicotinic acid: the broad spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. J Intern Med 2005; 258:94-114.
5. MacCubbin D 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(12):1959-70.
6. Gleim et al. Efficacy and safety profile of coadministered ER niacin/laropirant and simvastatin in dyslipidaemia. Br J Cardiol 2009; 16:90–7.

## Anexo 2. Tabla de Síntesis de la evidencia

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><b>Ref. 5</b></p> <p>Int J Clin Prac 2008; 62: 1959-70</p>	<p>EC, aleatorizado doble ciego,</p> <p>Objetivo: Evaluar la eficacia de ANLM+laropirant para modificar el perfil lipídico y incidencia de sofocos en pacientes con dislipemia mixta o hipercolesterolemia primaria</p> <p>Duración: 24 semanas</p>	<p>Pacientes con dislipemia mixta o hipercolesterolemia primaria</p> <p><b>n= 1613</b></p>	<p>Tres ramas de tratamiento: AN LM 1000 mg+ laropirant 20 mg (n = 800) AN LM 1000 mg (n = 543) Placebo (n = 270)</p> <p>A las cuatro semanas se doblaba la dosis de todos los tratamientos</p> <p>El 68% de los pacientes recibían tratamiento concomitante con una estatina.</p>	<p><b>Variable principal:</b> reducción del % de LDL-c entre la semana 12 y 24 de ANLM + laropirant frente placebo</p>	<p><b>Reducción de % LDL-c</b></p> <p>Diferencia entre la semana 12 y 24 del LDL-c, en ANLM + laropirant, frente a placebo de -18,4% (IC95%; de- 21,4% a -15,4%)</p> <p>El 68% de los pacientes recibían tratamiento concomitante con una estatina.</p>	<p><b>Total: 3 puntos</b></p> <p>Aleatorizado:1 Doble ciego:1 Perdidas: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)
<b>Ref.6</b>  Br J Cardiol 2009; 16: 90-7	EC, aleatorizado, doble ciego  Objetivo: Establecer la eficacia y seguridad de AN LM+laropirant con simvastatina en pacientes con dislipemia mixta o hipercolesterolemia primaria  Duración: 12 semanas	Pacientes con dislipemia mixta o hipercolesterolemia primaria  <b>n= 1398</b>	AN LM 1000 mg+ laropirant 20 mg + 10 mg simvastatina AN LM 1000 mg+ laropirant 20 mg + 20 mg simvastatina AN LM 1000 mg+ laropirant 20 mg + 40 mg simvastatina AN LM 1000 mg+ laropirant 20 mg Simvastatina 10 mg Simvastatina 20 mg Simvastatina 40 mg  A las cuatro semanas se doblaba la dosis de todos los tratamientos excepto en las dos ramas de tratamiento inicial con simvastatina de 40mg	<b>Variable principal:</b> Reducción del % de LDL-c	<b>Reducción del % de LDL-c</b>  AN LM 1000 mg + laropirant 20 mg + simvastatina -47,9 (IC 95% de -50,0 –45,8)  AN LM 1000 mg +laropirant 20 mg -17,0 (IC 95% de -20,3 –13,6) simvastatina -37,0 (IC 95% de -39,1 –35,0)  <b>Diferencia en la reducción del LDL-c</b> AN LM 1000 mg + laropirant 20 mg + simvastatina, frente vs AN LM 1000 mg + laropirant 20 mg: -30,9 (IC 95% de -34,4 – 27,3]  AN LM 1000 mg + laropirant 20 mg + simvastatina vs simvastatina: -10,8 (IC 95% de-13,2 –8,4)  No se dispone de datos de comparación de ANLM+laropirant frente a simvastatina sola.  Los resultados publicados no permiten conocer si la eficacia de añadir una estatina a 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.	<b>Total: 3 puntos</b> Aleatorizado:1 Doble ciego:1 Perdidas:1

AN LM = ácido nicotínico de liberación modificada

