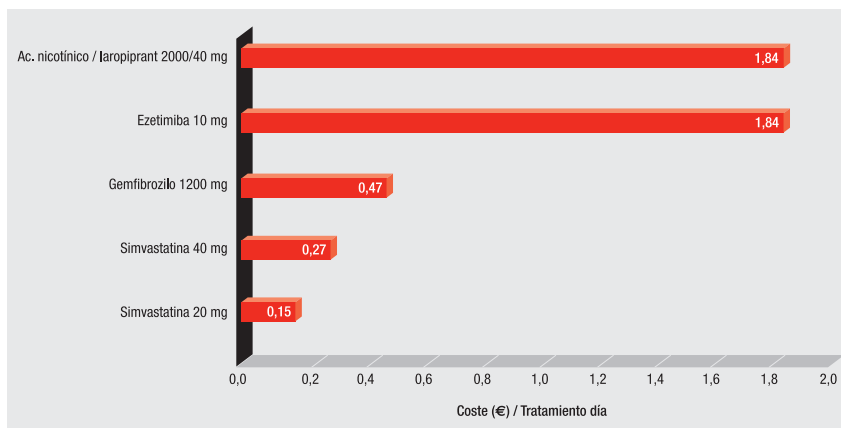
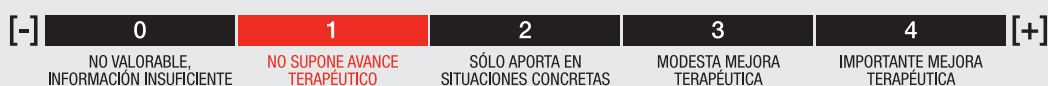


01/2010

Ácido nicotínico / laropiprant[▲] (Tredaptive[®])

Desempolvando un trasto del desván



- El ácido nicotínico/laropiprant está indicado en el tratamiento de la dislipemia.
- No se dispone de datos comparativos de eficacia entre el ácido nicotínico/laropiprant y las diferentes estatinas. La administración de este fármaco junto con simvastatina a dosis bajas-medias consigue descensos del c-LDL mayores que la monoterapia. No hay datos comparativos con dosis altas de estatinas.
- No hay datos de eficacia de reducción de la morbilidad del ácido nicotínico/laropiprant.
- Los sofocos siguen siendo el efecto adverso más frecuente del ácido nicotínico a pesar de su asociación con el laropiprant.

Indicaciones terapéuticas¹

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

El medicamento debe usarse en los pacientes en combinación con estatinas cuando el efecto hipocolesteromiante conseguido con éstas es insuficiente. Sólo puede usarse en monoterapia en pacientes en los que las estatinas no son toleradas o no están indicadas.

El tratamiento de elección para las dislipemias son las estatinas y/o los fibratos.



Mecanismo de acción y farmacocinética¹

El mecanismo de acción del ácido nicotínico no se conoce completamente. Inhi-

be la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo, lo que podría contribuir a las reducciones de las concentraciones plasmáticas de c-LDL, colesterol total, c-VLDL, apo B, triglicéridos y Lp(a), así como a los incrementos del c-HDL y la apo A-I. También inhibe la lipogénesis de novo o la esterificación de ácidos grasos a triglicéridos en el hígado. El laropiprant es un antagonista potente y selectivo de los receptores DP₁ sobre los que actúa la prostaglandina D₂ responsable principal de los sofocos inducidos por el ácido nicotínico.

La biodisponibilidad del ácido nicotínico es del 72%. Sufre un metabolismo de primer paso extenso a través de dos vías metabólicas. Con dosis altas o velocidades de absorción altas, la vía principal se satura y

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

un porcentaje mayor de la dosis llega a la sangre sin modificar. Se excreta predominantemente por la orina en forma de metabolitos.

Posología y forma de administración¹

La dosis inicial es de un comprimido (1.000 mg de ácido nicotínico y 20 mg de laropirant) una vez al día durante cuatro semanas, aumentándose después a dos comprimidos una vez al día. Si se suspende el tratamiento durante más de 6 días, debe reanudarse a la dosis inicial (un comprimido) durante 1 semana.

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.

Eficacia clínica

Se dispone de datos de 2 ensayos clínicos de eficacia del ácido nicotínico/laropirant de 24 y 12 semanas de duración, que incluían 1.613 y 1.398 pacientes respectivamente^{5,6}. La variable principal de los ensayos fue la eficacia en la reducción de los valores del c-LDL. Las características de los pacientes incluidos fueron: edad de 18 a 80 años, con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta si los triglicéridos eran \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 glucemias o cambios recientes en la medicación.

En el primer ensayo⁵ los pacientes tenían un c-LDL medio basal de $113,5 \pm 40,2$ mg/dl. El grupo de ácido nicotínico/laropirant mostró una reducción estadísticamente significativa del c-LDL respecto a placebo de -18,4% (IC95%: de -21,4% a -15,4%). En el segundo⁶, se comparó la asociación con simvastatina frente a la monoterapia. Los pacientes tenían un c-LDL medio basal de $151,3 \pm 16,5$ mg/dl. La diferencia en la reducción del c-LDL fue significativa para la asociación de ácido nicotínico/laropirant+simvastatina tanto frente al ácido nicotínico/laropirant (-30,9%; IC 95% de -34,4% a -27,3%), como frente a la simvastatina (-10,8%; IC 95% de -13,2% a -8,4%). Este estudio no dispone de los datos comparativos entre el ácido nicotínico/laropirant y las diferentes dosis de simvastatina.

No se dispone de datos de eficacia de reducción de la morbimortalidad de la forma-

ción de ácido nicotínico/laropirant en pacientes con dislipemia. Sólo disponemos de datos de eficacia de un estudio muy antiguo el *Coronary Drugs Project*³, llevado a cabo entre 1966 y 1975 en pacientes con infarto previo. El ácido nicotínico mostró un modesto efecto en la reducción de la incidencia de infartos de miocardio recurrentes no mortales pero no en la mortalidad.

Reacciones adversas^{1,2}

Los sofocos es el efecto adverso más frecuente (12,3%). En los ensayos, el 7,2% de los pacientes se retiraron por un síntoma relacionado con los sofocos (enrojecimiento, calor, prurito y hormigueo). Otros efectos adversos frecuentes (1-10%) son: aumento de las transaminasas, glucosa y ácido úrico; mareos, cefalea y parestesias; diarreas, náuseas, vómitos y dispepsia; eritema, prurito, exantema y urticaria. Se han observado incrementos clínicamente relevantes de la creatinina cinasa (CK) en el 0,3% de los pacientes.

Contraindicaciones y precauciones¹

Está contraindicado en caso de hipersensibilidad a los principios activos o a algunos de los excipientes, insuficiencia hepática grave o inexplicable, úlcera péptica activa y sangrado arterial.

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.

Si aparece dolor muscular, debilidad o calambres durante la administración junto a una estatina deberán medirse las concentraciones de CK ya que puede asociarse a rabdomiolisis. Precaución en los pacientes con gota o con predisposición a tener gota.

Utilización en situaciones especiales¹

Insuficiencia renal: no se ha estudiado, se recomienda precaución. **Insuficiencia hepática:** no se ha estudiado, contraindicado si es grave. **Embarazo, lactancia y menores de 18 años:** no se recomienda su uso. **Ancianos:** no se requiere ajuste de la dosis.

Interacciones¹

El ácido nicotínico puede potenciar los efectos de medicamentos bloqueantes ganglionares y de medicamentos vasoactivos (nitratos, antagonistas del calcio y de los receptores adrenérgicos), produciendo hipotensión postural. Cuando la simvasta-

ta se combinó con el ácido nicotínico se observó un aumento moderado de la concentración de la simvastatina. Los **secuestradores de los ácidos biliares** pueden reducir la biodisponibilidad del ácido nicotínico. Se recomienda su administración 1 hora antes o 4 horas después. Puede producir reacciones falsas positivas en los análisis de glucosa en la orina con el reactivo de Benedict. La concentración plasmática del metabolito activo del **midazolam** se duplicó con la administración de dosis múltiples de laropirant. Hay que actuar con precaución cuando se administre conjuntamente con medicamentos metabolizados predominantemente por las uridina fosfato-glucuronosiltransferasas 2B4 y 2B7, como **zidovudina**. En un ensayo clínico se observó un aumento moderado de la inhibición de la agregación plaquetaria inducida por el colágeno causada por el **clopidogrel**, aunque se desconoce su importancia clínica.

Lugar en la terapéutica

No disponemos de datos de eficacia de reducción de la morbimortalidad del ácido nicotínico/laropirant en pacientes con dislipemia combinada mixta o hipercolesterolemia primaria. Sólo hay un estudio muy antiguo, anterior a la aparición de las estatinas, en el que el ácido nicotínico en monoterapia mostró una eficacia modesta en la reducción de la incidencia de infartos de miocardio recurrentes no mortales en pacientes con antecedentes de infarto pero no disminuyó la mortalidad.

Aunque la asociación con laropirant disminuye los sofocos asociados al ácido nicotínico, siguen siendo un efecto adverso frecuente. Se ha descrito en un único ensayo clínico una reducción superior del c-LDL al asociar el tratamiento a una estatina. Dado que no se dispone de datos comparados frente a dosis altas de estatinas, ni frente a combinaciones de los tratamientos considerados de referencia, se recomienda seguir utilizando los tratamientos considerados de primera elección para estos pacientes: estatinas y/o fibratos, por disponerse de más datos de eficacia y seguridad a largo plazo.

Presentaciones

Tredaptive® (Merck Sharp & Dome) 1.000 mg / 20 mg 28 y 56 comp de liberación prolongada (25,79 € y 51,58 €). Con receta médica.

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre el ácido nicotínico/laropirant disponible en: <http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/Inicio.htm>



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal