



Informe de evaluación completo:  
[www.osanet.euskadi.net/cevime/es](http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es)



Nueva asociación:

## ÁCIDO NICOTÍNICO/LAROPIPRANT

Nombre Comercial y presentaciones:

**TREDAPTIVE®** (Merck Sharp & Dohme)

1.000 mg/20 mg 28 comprimidos de liberación modificada (25,79 €)

1.000 mg/20 mg 56 comprimidos de liberación modificada (51,58 €)

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa

Condiciones de dispensación: Con receta médica

Fecha de evaluación: Agosto 2009

Fecha de comercialización: Julio 2008

Procedimiento de autorización: Centralizado

Calificación: **NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO**

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

Una vez realizada la evaluación de la **asociación ÁCIDO NICOTÍNICO/LAROPIPRANT de liberación modificada** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

**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/laropiprant de liberación modificada no ha demostrado poseer ventajas a largo plazo en términos de eficacia y seguridad.**

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 LDL-c y TG y por unas concentraciones bajas de HDL-c) y en los pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar o no familiar).

**EFICACIA:** la eficacia de la combinación ácido nicotínico+laropiprant en pacientes con hiperlipidemia mixta o hipercolesterolemia primaria se basa en dos ensayos clínicos de corta duración, en los que se observó una disminución de los niveles plasmáticos de LDL-c. En monoterapia, ácido nicotínico+laropiprant produjo una reducción significativa del LDL-c respecto a placebo pero no hay datos comparativos en la disminución de LDL-c respecto a fármacos activos; en asociación, ácido nicotínico+laropiprant+simvastatina mostró una reducción de LDL-c superior a las respectivas monoterapias: ácido nicotínico+laropiprant o simvastatina.

No hay datos de eficacia de reducción de la morbi-mortalidad de ácido nicotínico+laropiprant en el tratamiento de los pacientes con dislipemia combinada mixta o hipercolesterolemia primaria.

**SEGURIDAD:** el análisis agrupado de cuatro ensayos de seguridad de corta duración muestra una reducción de los sofocos causados por el ácido nicotínico al asociar el laropiprant. Este efecto adverso sigue siendo mayor que el descrito para la simvastatina en monoterapia. 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% para ácido nicotínico+laropiprant, ácido nicotínico (formulaciones de liberación modificada agrupadas) o placebo/simvastatina, respectivamente. Se desconoce la seguridad a largo plazo de esta asociación.

Aunque la asociación ácido nicotínico/laropiprant de liberación modificada reduce los sofocos asociados al ácido nicotínico y se ha descrito una reducción superior del LDL-c al asociar el tratamiento a una estatina (a diferentes dosis), se recomienda seguir utilizando los tratamientos considerados de primera línea para estos pacientes, estatina o fibratos, de los que hay más datos de eficacia y seguridad a largo plazo.

*Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.*

### Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: \*

Importante mejora terapéutica: \*\*\*

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: \*\*

No valorable: información insuficiente ?

Comité de redacción: Inigo Aizpuru, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Ibasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, Mª Teresa Santamarta, Luisa Ugedo, Elena Valverde.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ej-gv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM 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 futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

## INDICACIONES<sup>1</sup>

Tratamiento de la dislipemia, especialmente en los pacientes con dislipemia combinada mixta (caracterizada por unas concentraciones elevadas de LDL-c y TG y bajas de HDL-c) y en los pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar o no familiar).

La asociación ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada debe usarse en los pacientes en combinación con estatinas cuando el efecto hipocolesteromiante conseguido con éstas en monoterapia sea insuficiente. La asociación ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada sólo puede usarse en monoterapia en pacientes en los que las estatinas no sean toleradas o no estén indicadas. Durante el tratamiento con la asociación ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada debe seguirse una dieta y otros tratamientos no farmacológicos (ejercicio, reducción de peso,...).

**Contraindicada** en disfunción hepática importante o inexplicable, úlcera péptica activa, hemorragia arterial y en personas con intolerancia hereditaria a la galactosa, insuficiencia de lactasa o malabsorción de glucosa-galactosa.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

Se administra por vía oral.

**Dosis inicial:** un comprimido (1.000 mg de ácido nicotínico y 20 mg de laropirant) una vez al día.

**Dosis de mantenimiento:** dos comprimidos, una vez al día. Si se deja de tomar durante más de 7 días consecutivos, el tratamiento debe reanudarse a la dosis inicial durante 1 semana antes de pasar a la dosis de mantenimiento.

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.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2-6</sup>

Los datos de eficacia de la asociación ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada en pacientes con hiperlipidemia mixta o hipercolesterolemia primaria provienen de dos ensayos clínicos de 12 y 24 semanas de duración<sup>5,6</sup>. 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.

Ambos ensayos mostraron una reducción de los niveles plasmáticos de LDL-c. En monoterapia, ácido nicotínico+laropirant produjo una reducción significativa del LDL-c respecto a placebo; sin embargo, no hay datos comparativos frente a fármacos activos en la disminución de LDL-c<sup>5</sup>. En asociación, en un único ensayo clínico, la combinación de ácido nicotínico+laropirant+simvastatina mostró una reducción de LDL-c superior a las monoterapias con ácido nicotínico+laropirant o simvastatina<sup>6</sup> pero los resultados publicados no permiten conocer si la eficacia de añadir la asociación ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada a una estatina es peor, similar o superior a incrementar la dosis de la estatina hasta las dosis terapéuticas máximas recomendadas, ajustadas según el riesgo concreto del paciente.

No hay datos de eficacia de reducción de la morbi-mortalidad de la asociación ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada en el tratamiento de los pacientes con dislipemia combinada mixta o hipercolesterolemia primaria.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas<sup>1,4,5</sup>

El análisis agrupado de cuatro ensayos de seguridad de corta duración, publicado en la EMEA<sup>4</sup>, muestra una reducción de los sofocos, evaluados por la escala «Global Flushing Severe Score», causados por el ácido nicotínico al asociar el laropirant. Este efecto adverso sigue siendo mayor que el descrito para la simvastatina en monoterapia.

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% para ácido nicotínico+laropirant, ácido nicotínico (formulaciones de liberación modificada agrupadas) o placebo/simvastatina, respectivamente.

Se han descrito, además, incrementos de las transaminasas (valores de AST y/o ALT  $\geq$ 3 veces los valores normales) y de la creatinina cinasa (valores  $\geq$ 10 X LSN).

Se desconoce la seguridad a largo plazo de esta asociación.

### Situaciones especiales<sup>1</sup>

- **Pacientes con insuficiencia renal:** usar con precaución.
- No utilizar en **niños, embarazadas** ni durante la **lactancia**.

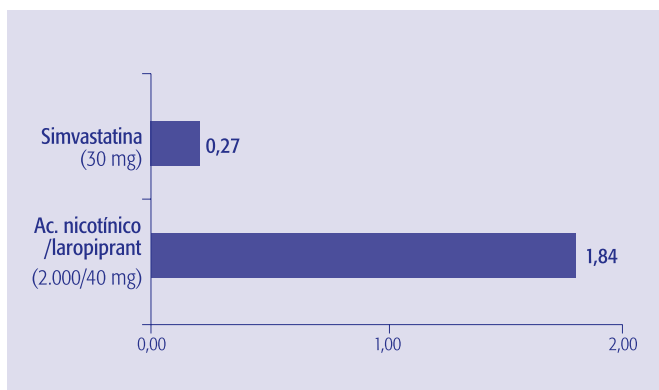
### Advertencias y precauciones de uso<sup>1</sup>

- No se ha estudiado el cambio de ácido nicotínico de liberación inmediata a la asociación de liberación modificada pero se han notificado casos de toxicidad hepática grave, como necrosis hepática fulminante, en pacientes que pasaron de tomar ácido nicotínico de liberación inmediata a tomar ácido nicotínico de acción prolongada en dosis equivalentes.
- Precaución en pacientes que consumen grandes cantidades de alcohol y con antecedentes de hepatopatías.
- Monitorizar la función hepática antes de comenzar el tratamiento, cada 6-12 semanas durante el primer año y periódicamente en los años siguientes.
- Monitorizar niveles de creatinina cinasa ante dolor muscular, debilidad o calambres por posible rhabdomiolisis asociada a la toma concomitantemente de la asociación ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada con una estatina.
- Precaución en pacientes con gota o con predisposición a ello.

### Interacciones<sup>1</sup>

- El uso simultáneo de bebidas alcohólicas o bebidas calientes puede potenciar los sofocos.

## COSTE (€)/DDD



La DDD de la asociación ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada está calculada en función de la DDD del ácido nicotínico en monoterapia (2.000 mg).

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

No se dispone de datos de eficacia de reducción de morbimortalidad de la asociación ácido nicotínico/laropirant de liberación modificada frente a placebo, 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 infartos de miocardio recurrentes no mortales en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio; 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 ácido nicotínico/laropirant 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), 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, de los que están disponibles más datos de eficacia y seguridad a largo plazo.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE LA ASOCIACIÓN ÁCIDO NICOTÍNICO/LAROPIRANT DE LIBERACIÓN MODIFICADA en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>