

ÁCIDO NICOTÍNICO/LAROPIPRANT

Nº1/2010

Asociación de ácido nicotínico y laropiprant (AN/LA), para actuar sobre las concentraciones de lípidos y disminuir los sofocos asociados a la administración de ácido nicotínico.

MECANISMO DE ACCIÓN^{1,2}

El **ácido nicotínico** inhibe la liberación de ácidos grasos libres (AGL) del tejido adiposo, lo que podría contribuir a la reducción de la concentración plasmática de c-LDL, CT, c-VLDL, apo B, TG y Lp(a), así como al incremento del c-HDL y la apo A-I, todo lo cual se asocia a un menor riesgo cardiovascular. También inhibe la lipogénesis de novo y la esterificación de ácidos grasos a triglicéridos en el hígado.

Con el fin de evitar los sofocos inducidos por el ácido nicotínico, se ha asociado **laropiprant** que es un antagonista potente y selectivo de los receptores de prostaglandina D₂ de la piel.

INDICACIONES¹

Tratamiento de la **dislipidemia**, especialmente en 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 **hipercolesterolemia primaria** (heterocigótica familiar o no familiar).

Combinado con estatinas: cuando el efecto hipocolesteremiante de las estatinas no sea suficiente.

Monoterapia: **sólo** en pacientes en los que los inhibidores de la HMG-CoA reductasa no son tolerados o no están indicados.

Durante el tratamiento debe seguirse una dieta y otros tratamientos no farmacológicos (p.ej., ejercicio, reducción de peso).



POSOLOGÍA¹

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 dos comprimidos una vez al día (por la noche o al acostarse). No se recomiendan dosis diarias superiores. Si se deja de tomar más de 7 días consecutivos, se debe reanudar con la dosis inicial durante 1 semana y luego 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. No deben tomarse bebidas alcohólicas ni bebidas calientes cuando se ingiera el medicamento.

Pacientes de edad avanzada: No es necesario ajustar la dosis.

Pacientes pediátricos: No está recomendado.

Pacientes con insuficiencia hepática o renal: Está contraindicado en los pacientes con disfunción hepática importante o inexplicable y debe usarse con precaución en los pacientes con insuficiencia renal.

FARMACOCINÉTICA¹

La concentración plasmática máxima de ácido nicotínico/laropiprant se alcanza unas 4 / 1 horas, respectivamente, después de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es de aproximadamente un 72%. Son extensamente absorbidos por el hígado y se unen a proteínas plasmáticas cerca de un 20% y un 99% respectivamente. El ácido nicotínico sufre un metabolismo de primer paso extenso a través de dos vías metabólicas y se excreta predominantemente por la orina en forma de metabolitos. 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 (NUA). Laropiprant es metabolizado principalmente por acilglucuronidación y en menor medida por metabolismo oxidativo; luego el glucurónido se excreta por las heces (a través de la bilis) y por la orina.

EFICACIA

El tratamiento con ácido nicotínico en **monoterapia y bajo la forma de liberación inmediata**, ha mostrado un efecto modesto en la reducción de riesgo de episodios de infarto de miocardio no mortales en varones de 30-65 años³.

Utilizado en monoterapia o en asociación, ha mostrado cierto efecto favorable sobre la aterosclerosis y sobre la incidencia de complicaciones cardiovasculares relacionadas; si bien, los datos provienen de estudios que presentan limitaciones metodológicas⁴.

Respecto a la asociación AN/LA, los resultados de eficacia provienen de los datos publicados en dos ensayos clínicos de 12 y 24 semanas de duración⁵⁻⁶:

En el **primer ensayo randomizado**⁵, se administró 1g AN/LA (n=800), 1 g AN (n=543) o placebo (n=270) durante 4 semanas. la asociación AN/LA redujo, significativamente **más que el placebo**, los niveles de c-LDL (-18,9 % frente a -0,5 %) y TG (-21,7 % frente a 3,6 %), y aumentó más los niveles de c-HDL (18,8 % frente a -1,2 %); **sin mostrar diferencias frente a AN en monoterapia**⁷. Estos mismos pacientes también tomaron estatinas y el 9 % tomó ezetimiba (10 mg). El efecto sobre los lípidos fue similar tanto cuando AN/LA se administró en monoterapia como cuando se añadió al tratamiento en curso con una estatina con o sin ezetimiba. En el **ensayo multicéntrico**⁶, doble ciego y factorial de 12 semanas de duración (n=1398), AN/LA a dosis de 1.000 mg/20 mg administrado en combinación con simvastatina, en comparación con simvastatina en monoterapia o con AN/LA 1.000 mg/20 mg solo en monoterapia durante 4 semanas, redujo significativamente el c-LDL (-44,2 %, -37,4 %, -8,2 % respectivamente), los TG (-25,8 %, -15,7 %, -18,7 % respectivamente) y el CT (-27,9 %, -25,8 %, -4,9 % respectivamente) e incrementó significativamente el c-HDL (19,2 %, 4,2 %, 12,5 % respectivamente). AN/LA en dosis de 2.000 mg/40 mg administrado conjuntamente con simvastatina, en comparación con simvastatina en monoterapia o AN/LA 2.000 mg/40 mg en monoterapia durante 12 semanas, redujo significativamente el c-LDL (-47,9 %, -37,0 %, -17,0 % respectivamente), los TG (-33,3 %, -14,7 %, -21,6 % respectivamente), la apo B y el CT (-29,6 %, -24,9 %, -9,1 % respectivamente), así como el cociente c-LDL:c-HDL, el c no HDL y el cociente CT:c-HDL e incrementó significativamente el c-HDL (27,5 %, 6,0 %, 23,4 % respectivamente). Un análisis más detallado mostró que AN/LA 2.000 mg/40 mg administrado conjuntamente con simvastatina incrementó significativamente la apo A-I y redujo significativamente la Lp(a). En este estudio **no se incluyeron los datos de eficacia y seguridad de AN/LA en combinación con simvastatina a dosis > 40 mg.** Sofocos

En dos ensayos clínicos⁵⁻⁶ en los que se registraron los síntomas de sofocos notificados por los pacientes, se observó que los pacientes que recibieron AN/LA presentaron **menos sofocos que los que tomaron ácido nicotínico** (formulaciones de liberación prolongada). En los pacientes que continuaron en el primer ensayo (24 semanas), la frecuencia de sofocos de intensidad moderada o mayor en los pacientes tratados con AN/LA disminuyó y se acercó a la de los 12 pacientes que recibieron placebo, mientras que en los pacientes tratados con ácido nicotínico (formulación de liberación prolongada) la frecuencia de sofocos permaneció constante (después de la semana 6). En los ensayos, los porcentajes de pacientes que se

retiraron por un síntoma relacionado con los sofocos fue del 7,2, 16,6 y 0,4% para AN/LA, AN o placebo/simvastatina respectivamente. A pesar de presentar en la formulación el principio activo laropiprant, **la frecuencia de sofocos sigue siendo superior a la descrita para simvastatina en monoterapia.**

SEGURIDAD

Reacciones adversas¹⁻²

Las reacciones adversas son habitualmente leves y pasajeras. Los sofocos son la reacción adversa más frecuente (12,3%), sobre todo en la cabeza, el cuello y la parte superior del torso, lo que influye a la hora del abandono del tratamiento en un 7,2% de los pacientes tratados.

Muy frecuentes (³ 1/10): trastornos vasculares (**sofocos**).

Frecuentes (³ 1/100, < 1/10): **elevaciones de la ALT y/o la AST, glucosa en ayunas y ácido úrico.** Trastornos vasculares (hipotensión, hipotensión ortostática), **trastornos del sistema nervioso** (mareo, cefalea, parestesia, migraña, síncope), **trastornos cardíacos** (fibrilación auricular y otras arritmias cardíacas, palpitaciones, taquicardia), **trastornos oculares** (edema macular cistoide, ambliopía tóxica), **trastornos respiratorios** (diseña), **trastornos gastrointestinales** (dolor abdominal, edema bucal, eructos, úlcera péptica, diarrea, dispepsia, náusea, vómitos), **trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo** (debilidad muscular, mialgia), **trastornos del metabolismo y de la nutrición** (alteración de la tolerancia a la glucosa, gota), **trastornos de la piel y del tejido subcutáneo** (acantosis nigricans, piel seca, hiperpigmentación, exantema macular, sudación, exantema vesicular, eritema, prurito, exantema, urticaria) **y trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración** (astenia, escalofríos, edema facial, edema generalizado, dolor, edema periférico, sensación de calor).

Poco frecuentes (³ 1/1.000, < 1/100): **elevaciones de la CK,** bilirrubina total, reducciones del fósforo y recuentos de plaquetas

Raras (³ 1/10.000, < 1/1.000): rabiomólisis.

Contraindicaciones y precauciones¹⁻²

Se encuentra contraindicada en: Pacientes pediátricos, pacientes con insuficiencia hepática, lactantes y embarazadas. También en pacientes con hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes, disfunción hepática importante o inexplicable, úlcera péptica activa o sangrado arterial. **Los comprimidos contienen lactosa:** Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa Lapp o malabsorción de glucosa o galactosa **no deben tomar este medicamento.**

Se recomienda precaución en: Pacientes con insuficiencia renal, pacientes diabéticos o potencialmente diabéticos, pacientes con angina inestable o que estén en la fase aguda de un infarto de miocardio y pacientes con factores de predisposición a la rabiomólisis.

En los pacientes que cambien de ácido nicotínico de liberación inmediata a retardada, la dosis inicial debe ser la de 1.000 mg/20 mg. 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.

Interacciones¹⁻²

Efectos del ácido nicotínico sobre otros medicamentos: 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, y producir hipotensión postural. Su efecto sobre las estatinas sólo estudiado con simvastatina, viéndose un aumento de la AUC y de la C_{máx}. La administración concomitante de secuestradores de los ácidos biliares puede reducir su biodisponibilidad.

Efectos de laropiprant sobre otros medicamentos: La administración concomitante con midazolam incrementa la concentración de 1'-hidroximidazolam, un metabolito activo de midazolam. Además, Laropiprant es un inhibidor de leve a moderado de la UGT2B4 y la UGT2B7, por lo que hay que actuar

con precaución cuando se administre con medicamentos metabolizados por estas vías, como la zidovudina.

CONCLUSIONES

1. La eficacia de esta asociación se basa en dos ensayos clínicos de corta duración.
2. En monoterapia se observa reducción del c-LDL frente a placebo, pero no hay estudios frente a otros fármacos activos.
3. No hay estudios que comparen la asociación con dosis más altas de estatinas, ni a combinaciones de tratamientos considerados de referencia.
4. No hay datos de eficacia de reducción de morbi-mortalidad en los pacientes tratados.
5. Hay cuatro ensayos de seguridad de corta duración pero no existen estudios a largo plazo.
6. Aunque se haya asociado laropiprant a ácido nicotínico, la aparición de sofocos es uno de los efectos secundarios más frecuentes (12,3%).
7. Se recomienda seguir utilizando tratamientos de primera elección, tales como estatinas y fibratos, sobre los que existen datos de eficacia y seguridad a largo plazo.

PRESENTACIONES COMERCIALES	PVP* (€)
TREDAPTIVE® 1000/20 mg 28 comp	25,79
TREDAPTIVE® 1000/20 mg 56 comp	51,58

*Precio Venta al Público. Receta médica. Financiado por el SNS.

Comparación con otras alternativas disponibles:

PRINCIPIO ACTIVO	DDD* (mg)	Coste/DDD** (€)	Coste Tto*** (€)
Ac nicotínico/laropiprant	2000	1,84	55,2
Rosuvastatina	10	0,98	29,4
Simvastatina	30	0,22	6,6
Atorvastatina	20	1,34	40,2
Pravastatina	30	0,79	23,85

* Dosis Diaria Definida. ** Coste a precio menor (simvastatina y pravastatina) o el de la EFG (atorvastatina). *** Coste de tratamiento mensual según la DDD.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de TREDAPTIVE®. Ministerio de Sanidad y Consumo <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tredaptive/emea-combined-h889es.pdf>.
2. Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Tredaptive®. DCI: Ac. nicotínico de liberación prolongada/ laropiprant. EMEA H/C/889; (Rev. 4), 2009. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tredaptive/H-889-es1.pdf>
3. Canner PL et al. Fifteen year mortality in Coronary Drug Project patients: long-term benefit with niacin. J Am Coll Cardiol 1986; 8(6): 1245-55. Disponible en URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>
4. Carlson LA. Nicotinic acid: the broad spectrum lipid drug. A 50th anniversary review. J Intern Med 2005; 258(2): 94-114.
5. MacCubbin D et al. Lipid-modifying efficacy and tolerability of extended-release niacin/laropiprant 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/laropiprant and simvastatin in dyslipidaemia. Br J Cardiol 2009; 16(2): 90-7.
7. Acide nicotinique + laropiprant (Tredaptive®). Le laropiprant ajoute des effets indésirables. Rev Prescr 2009; 29(312): 726-9.

POTENCIAL TERAPÉUTICO

NULA APORTACIÓN TERAPÉUTICA

♦ La información que se presenta es la disponible actualmente, siendo susceptible de futuras modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan.

Comité Editorial: SERVICIO CÁNTABRO DE SALUD
 ISSN: 1576-8287 Dep. Legal: SA 166-2000
http://www.scsalud.es/publicaciones/6_Vindionet (Farmacia/Boletines)
Autores: José Ignacio Gutiérrez Revilla*, Raquel Prieto Sánchez*, Silvia Casado Casuso**, Ana Sangrador Rasero**
(*) Farmacéuticas Especialistas de Área de Atención Primaria. Gerencia Torrelavega-Reinosa. (**) Farmacéuticas Especialistas de Área de Atención Primaria. Gerencia Santander - Laredo.