

Ácido nicotínico/Laropiprant (DCI)



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.

NUEVA ASOCIACIÓN	
DENOMINACIÓN	
	Ácido nicotínico/laropiprant (DCI)
MARCA REGISTRADA (LABORATORIO)	
	Tredaptive® (Merck Sharp & Dohme)
GRUPO TERAPÉUTICO	
	C10AD52 - Ácido nicotínico y derivados.
COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO (*)	
Principio Activo	coste diario en euros
Ácido nicotínico/laropiprant(*)	1,84 €
Atorvastatina	1,08 €
Ezetimiba	1,84 €
Simvastatina	0,41 €

Fuente: Subdirección de Prestaciones. Servicio Andaluz de Salud.

RESUMEN

- La nueva asociación a dosis fijas de ácido nicotínico de liberación prolongada con laropiprant (AN/LA) ha sido autorizada para el tratamiento de la dislipidemia, especialmente la combinada mixta y la hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar o no familiar). Debe utilizarse en combinación con estatinas, y sólo está indicado en monoterapia cuando las estatinas no son toleradas o no están indicadas.
- El AN reduce las concentraciones plasmáticas de colesterol total, colesterol-LDL, colesterol-VLDL, y triglicéridos, y aumenta las de colesterol-HDL. No obstante su empleo se asocia frecuentemente con la aparición de sofocos. Su asociación con LA, que actúa sobre las prostaglandinas, reduce la frecuencia e intensidad de los sofocos; si bien, puede dar lugar a alteraciones digestivas, hipersensibilidad, y elevación de transaminasas y creatina cinasa (CPK). Adicionalmente, se desconoce la seguridad a largo plazo de la asociación AN/LA.
- No se dispone de datos del efecto del tratamiento con AN/LA sobre la morbimortalidad cardiovascular, ni se dispone de estudios comparativos frente a estatinas a dosis altas, ni frente a otras combinaciones utilizadas en el tratamiento de la dislipidemia. Probablemente, esta situación haya contribuido a la decisión tomada por la FDA de rechazar su comercialización en los EE.UU.
- A la vista de las evidencias disponibles, no parece que la asociación AN/LA aporte ventajas frente a las alternativas disponibles para el tratamiento de las dislipidemias que disponen de mayores evidencias sobre su eficacia y seguridad a largo plazo, por lo que su introducción en terapéutica no supone un avance terapéutico.

Clasificación



No valorable. Información insuficiente: La bibliografía disponible sobre la novedad es insuficiente, poco concluyente o no se dispone de ensayos clínicos de calidad frente a comparadores adecuados, lo que no permite identificar su grado de aportación terapéutica.



Modesta mejora terapéutica: La novedad aporta ventajas relacionadas con la comodidad posológica y/o el coste del tratamiento.



No supone avance terapéutico: La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.



Importante mejora terapéutica: La novedad representa una clara ventaja en términos de eficacia y/o seguridad frente a las alternativas terapéuticas disponibles para la misma indicación o condición clínica.



Aporta en situaciones concretas: La novedad puede ser de utilidad en alguna situación clínica y/o en un grupo determinado de pacientes.



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.

Las fichas de novedades terapéuticas, editadas por el CADIME, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España y/o nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud de Andalucía. La clasificación de cada medicamento ha sido asignada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Navarra y País Vasco.

Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro Andaluz de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Centro Andaluz de Información de Medicamentos
CADIME. EASP.

Campus Universitario de Cartuja, Cuesta del Observatorio, 4
Ap. Correos 2070, 18080 Granada. Telf.: 958 027 400, Fax: 958 027 505

e-mail: cadime.easp@juntadeandalucia.es
www.easp.es

QUÉ ES

La asociación a dosis fijas de ácido nicotínico de liberación prolongada con laropirant (AN/LA) ha sido autorizada para el tratamiento de las dislipidemias, especialmente la de tipo combinada mixta (que cursa con aumento de las concentraciones de colesterol-LDL y de triglicéridos, y disminución de colesterol-HDL), y para la hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar o no familiar). AN/LA debe utilizarse en combinación con estatinas cuando éstas muestran un efecto hipocolesteremiante insuficiente. La monoterapia únicamente está indicada cuando las estatinas no son toleradas, o no están indicadas. El tratamiento hipolipemiente debe acompañarse con medidas dietéticas y ejercicio (1).

CÓMO ACTÚA

El ácido nicotínico (AN) –a dosis superiores a 1g/d– inhibe la liberación de ácidos grasos del tejido adiposo, reduciendo las concentraciones plasmáticas de lipoproteínas de baja densidad (c-LDL), colesterol total (CT), colesterol asociado a lipoproteínas de muy baja densidad (c-VLDL), apolipoproteína B (apo B, la principal proteína LDL), triglicéridos (TG) y lipoproteína (a) (partícula LDL modificada); así mismo, incrementa las concentraciones de colesterol asociado a lipoproteínas de alta densidad (c-HDL) y apolipoproteína A-I (apo A-I), principal componente proteínico de las HDL. También inhibe la lipogénesis de novo, y la esterificación de ácidos grasos a TG en el hígado (1,2).

Por su parte, LA es un antagonista potente y selectivo de los receptores de prostaglandina D₂ de la piel, capaz de reducir la frecuencia e intensidad de los sofocos asociados al tratamiento con AN, mediados principalmente por la liberación de esta prostaglandina (1).

EFICACIA

El tratamiento con AN, en monoterapia y bajo forma de liberación inmediata, ha mostrado un modesto efecto de reducción del riesgo de nuevos episodios de infarto de miocardio no mortales en varones de 30-64 años (3). Utilizado en monoterapia o en asociación (con resinas o estatinas), ha mostrado cierto efecto favorable sobre la aterosclerosis y sobre la incidencia de complicaciones cardiovasculares rela-

cionadas; si bien, los datos provienen de estudios que presentan limitaciones metodológicas (4).

Con relación a la asociación AN/LA, se han realizado dos ensayos clínicos aleatorizados a doble ciego, en pacientes con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta, de 12 y 14 semanas de duración (5,6). La variable principal fue la reducción del c-LDL, y como variables secundarias figuraban las modificaciones de ciertos parámetros del perfil lipídico: TG, c-HDL, etc. (2,5,6). En el primer ensayo, AN/LA redujo significativamente más que el placebo los niveles de el c-LDL y TG, y aumentó más los de c-HDL (5); sin mostrar diferencias frente a AN en monoterapia (7). En el segundo, la combinación de AN/LA + simvastatina se mostró superior, en cuanto a reducción del c-LDL y TG, y aumento de c-HDL, respecto a AN/LA en monoterapia y a simvastatina en monoterapia (6,7).

SEGURIDAD

Los sofocos (enrojecimiento, calor, prurito y hormigueo) constituyen el efecto adverso más frecuente (12,3% con AN/LA vs 22,8% con AN en monoterapia), causando el abandono del tratamiento en un 7,2% de los pacientes tratados con AN/LA, frente a un 16,6% asociado a AN, y el 0,4% a placebo + simvastatina (1).

No obstante, la administración de AN/LA también se ha asociado a otros efectos adversos como: hipersensibilidad con angioedema, prurito, eritema, parestesia, vómitos, urticaria, disnea, náuseas, incontinencia urinaria y fecal, sudor frío, etc. El tratamiento con AN/LA se ha asociado con mayor frecuencia que AN solo al aumento

de los niveles de transaminasas (≥ 3 veces los normales), alteraciones musculares con aumento clínicamente relevante de la CPK, y algún caso de rabdomiólisis. También se han descrito casos de alteraciones de la coagulación; elevaciones de la glucosa en ayunas (incremento medio de aproximadamente 4 mg/dl); y, a un aumento medio del 0,2 % de la HbA_{1c} en pacientes con diabetes (1,2,5,7).

OTRAS ALTERNATIVAS

Las estatinas son consideradas actualmente los fármacos de elección para el tratamiento de las dislipidemias. Cuando las estatinas son insuficientes o no están indicadas, los fibratos y la ezetimiba constituyen el tratamiento alternativo o complementario (8,9).

LUGAR EN TERAPÉUTICA

Se desconoce el efecto del tratamiento con AN/LA sobre la morbimortalidad cardiovascular asociada a las dislipidemias. No se dispone de estudios comparativos de AN/LA en monoterapia frente a otros tratamientos hipolipemiantes. Probablemente, esta situación haya contribuido a la decisión tomada por la FDA de rechazar su comercialización en los EE.UU.

En cuanto a la seguridad, los sofocos causados por AN se reducen al asociarle LA; si bien, siguen siendo más frecuentes que con simvastatina. Adicionalmente, se ha asociado con elevación de las transaminasas y la CPK; y, se desconoce su seguridad a largo plazo.

A la vista de las evidencias disponibles, la asociación a dosis fijas AN/LA no supone un avance terapéutico en el tratamiento de las dislipidemias.

BIBLIOGRAFÍA

1- Ficha técnica de Tredaptive®. Laboratorio Merck Sharp & Dohme Ltd 2008. 2- Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Tredaptive®. DCI: Ac. nicotínico de liberación prolongada/laropirant. EMEA H/C/889; (Rev. 4), 2009. Disponible en URL: <http://www.emea.europa.eu> 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/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(2): 90-7. 7- Acide nicotinique + laropirant (Tredaptive®). Le laropirant ajoute des effets indésirables. Rev Prescr 2009; 29(312): 726-9. 8- Maiques Galán A et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares. Aten Prim 2007; 39(Supl 3): 15-26. 9- National Institute for Health and Clinical Excellence. Identification and management of familial hypercholesterolaemia. NICE clinical guideline 71. Agosto 2008. Disponible en URL: <http://www.nice.org.uk>