

Dictamen

# Àcid nicotínic/laropirant

**Nom comercial:**

Tredaptive 1.000 mg/20 mg comp. alliberació modificada (AM)

**Laboratori:**

Merck Sharp &amp; Dome

**Composició:**

Àcid nicotínic AM i laropirant

**Fàrmacs comparadors:**

Estatines

**Procediment i data d'autorització:**

Centralitzat, juliol 2008

**Data d'avaluació:**

Novembre 2009

**Qualificació del CANM \* :****No suposa un avenç terapèutic**

La novetat no aporta avantatges respecte d'altres medicaments ja disponibles en la indicació per a la qual ha estat autoritzada

\* Possibles qualificacions: important millora terapèutica; modesta millora terapèutica; aporta en situacions concretes; no suposa un avenç terapèutic; no valorable: informació insuficient

Després de realitzar l'avaluació comparativa de **L'ÀCID NICOTÍNIC D'ALLIBERACIÓ MODIFICADA (AM)/LAROPIRANT PER AL TRACTAMENT DE LA DISLIPÈMIA COMBINADA MIXTA O EN L'HIPERCOLESTEROLÈMIA PRIMÀRIA** respecte als fàrmacs comparadors segons l'anàlisi de l'evidència científica publicada fins a aquest moment, el Comitè recomana:

**Continuar utilitzant el tractament de primera línia: estatines o fibrats, ja que l'evidència comparativa disponible de àcid nicotínic/laropirant és insuficient**

**Justificació:**

No hi ha dades d'eficàcia de reducció de la morbimortalitat de l'associació d'àcid nicotínic AM/laropirant, en pacients amb dislipèmia mixta o hipercolesterolèmia primària.

Només es disposa de dades d'eficàcia de dos assaigs clínics d'aquesta combinació; respecte d'àcid nicotínic o placebo i de l'altres estatines, que van mostrar una reducció dels valors de C-LDL. Els resultats publicats no permeten conèixer si l'eficàcia d'afegir a una estatina l'associació d'àcid nicotínic AM/laropirant, és menor, igual o superior a incrementar l'estatina a les dosis recomanades segons les reduccions desitjades de C-LDL. No es disposa de dades de seguretat de l'associació a llarg termini i el cost és molt superior a les estratègies terapèutiques considerades de primera línia.

**Lloc en la terapèutica:**

En pacients amb dislipèmia mixta o hipercolesterolèmia primària, s'hauria de seguir emprant aquells fàrmacs hipocolesterolemiant que ha mostrat reduir la morbimortalitat cardiovascular d'aquests pacients, com són: les estatines (incrementant-ne les dosis segons l'objectiu terapèutic) i els fibrats, i dels quals es disposa d'una major experiència d'ús i que presenten un menor cost.

El CANM està obert a posteriors revisions si sorgeix una nova evidència que ho faci necessari. Teniu a la vostra disposició un informe més extens d'avaluació de l'**ÀCID NICOTÍNIC AM/LAROPIRANT** del qual s'ha extret aquest dictamen. El podeu demanar a la Coordinació de Farmàcia del vostre Servei d'Atenció Primària o consultar la web de l'ICS:

<http://www.gencat.net/ics/professionals/medicaments.htm>

## RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

---

### Indicacions aprovades: <sup>1</sup>

L'àcid nicotínic AM/laropirant està indicat per al tractament de la dislipèmia, especialment en els pacients amb dislipèmia combinada mixta (caracteritzada per unes concentracions elevades de colesterol LDL i de triglicèrids i per unes concentracions baixes de colesterol HDL) i en els pacients amb hipercolesterolèmia primària (heterozigòtica familiar o no familiar).

L'àcid nicotínic AM/laropirant s'ha d'emprar en combinació amb inhibidores de l'HMG-CoA reductasa (estatinas) quan l'efecte hipocolesteromiant aconseguït amb aquests fàrmacs és insuficient. Només es podria emprar en monoteràpia, en pacients en els quals els inhibidors de l'HMG-CoA reductasa no són tolerats o no estan indicats.

Durant el tractament s'ha de seguir la dieta i altres tractaments no farmacològics (p.ex., exercici, reducció de pes...).

### Mecanisme d'acció: <sup>1</sup>

#### Mecanisme d'acció de l'àcid nicotínic

Els mecanismes per als quals l'àcid nicotínic modifica el perfil lipídic no es coneixen completament. L'àcid nicotínic inhibeix l'alliberació d'àcids grassos lliures (AGL) del teixit adipós, fet que podria contribuir a les reduccions de les concentracions plasmàtiques de C-LDL, CT, C-VLDL, apo B, TG i Lp(a), i als increments del C-HDL i apo A-I, els quals s'associen a un menor risc cardiovascular.

#### Mecanisme d'acció del laropirant

Les sufocacions induïdes per l'àcid nicotínic estan mediatitzades principalment per l'alliberació de prostaglandina D<sub>2</sub> (PGD<sub>2</sub>) a la pell. Laropirant és un antagonista potent i selectiu dels DP<sub>1</sub> (un dels dos subtipus de receptors de la PGD<sub>2</sub>).

### Posologia i forma d'administració: <sup>1</sup>

La dosi inicial és d'un comprimit (1.000 mg d'àcid nicotínic AM i 20 mg de laropirant) un cop al dia via oral. Després de quatre setmanes, es recomana incrementar fins a dosis de manteniment de 2.000 mg/40 mg en forma de dos comprimits (de 1.000 mg/20 mg cada un) un cop al dia.

Els comprimits s'han d'ingerir sencers, amb aliments, a la nit o a l'hora d'anar a dormir.

### Dades d'eficàcia: <sup>1-6</sup>

Encara que s'han observat beneficis modestos de l'àcid nicotínic en monoteràpia en forma no retardada de reducció de la incidència d'infart de miocardi (IM) recurrents no mortals, en pacients amb antecedents d'IM, i altres estudis amb limitacions metodològiques de l'àcid nicotínic en monoteràpia o en combinació amb altres fàrmacs (resines o estatinas) han mostrat un cert efecte favorable sobre l'aterosclerosi, frenant l'evolució i produint la regressió de les lesions en alguns casos, i la incidència de complicacions cardiovasculars com a variables secundàries, no es disposa de dades d'eficàcia de reducció de morbiditat de l'associació d'àcid nicotínic AM/laropirant.<sup>3-4</sup>

Les dades d'eficàcia de l'associació d'àcid nicotínic AM/laropirant provenen de la documentació presentada per l'autorització a l'EMA (doc. ref.: EMA/348364/2008)<sup>2</sup> i de les publicacions dels principals resultats de dos assaigs clínics.<sup>5,6</sup>

Només es disposa d'un assaig clínic aleatori, comparat amb simvastatina, de doble cegament, de 12 setmanes de durada, en pacients amb hipercolesterolèmia primària o dislipèmia mixta. Es comparen 7 branques de tractament: àcid nicotínic AM 1g + laropirant + 10, 20 o 40 mg de simvastatina, respecte d'àcid nicotínic AM 1 g + laropirant sol, o tres dosis de simvastatina de 10,20 i 40 mg. Totes les dosis de tots els fàrmacs es doblaven a partir de la setmana 4 fins a la 12, excepte les 2 branques de tractament iniciades a 40 mg de simvastatina.

L'objectiu principal era la reducció del percentatge del C-LDL.

Es va observar una reducció del C-LDL en l'associació d'àcid nicotínic AM 1.000 mg + laropirant + simvastatina del -47.9% (IC 95% de -50.0 a -45.8), una reducció per a l'associació d'àcid nicotínic AM 1.000 mg + laropirant del -13.6% (IC 95% de -20.3 a -13.69), i per a simvastatina en monoteràpia del -37.0% (IC95% de -39.1 a -35.0). La diferència en la reducció del C-LDL va ser estadísticament significativa favorable a l'àcid nicotínic AM 2.000 mg + laropirant + simvastatina tant davant de l'associació d'àcid nicotínic AM 2.000 mg + laropirant (-30,9%; IC 95% de -34,4 a -27,3), com davant de l'anàlisi conjunt de les diferents dosis de simvastatina (-10,8%; IC 95% de -13,2 a -8,4). Una limitació d'aquest estudi és que no es disposa dels resultats de les diferents dosis de simvastatina en monoteràpia, ni de les dades comparatives entre l'associació d'àcid nicotínic AM + laropirant i la simvastatina.

### Dades de seguretat: <sup>1-2</sup>

#### • Reaccions adverses

Només hi ha dades de seguretat a curt termini. Les reaccions adverses van ser en general lleus i passatgeres. Les sufocacions han estat l'efecte advers descrit més freqüent (12,3 %) i va ser motiu de retirada de la medicació en els assaig clínics del 7,2 % dels pacients.

S'han notificat reaccions d'hipersensibilitat en < 1 % dels pacients.

S'han descrit increments de les transaminases (valors d'AST i/o ALT  $\geq$  3 vegades els valors normals) en un 1% dels pacients tractats amb àcid nicotínic AM/laropirant amb o sense una estatina. Aquests augments van ser generalment asimptomàtics.

S'ha observat un increment clínicament rellevant de la CK (valors  $\geq$  10 X LSN) en el 0,3 %.

S'han notificat elevacions de la glucosa en dejú (increment mitjà d'aproximadament 4 mg/dl), i en els pacients diabètics s'ha descrit un augment mitjà de l'HbA1c del 0,2 %.

Uns altres valors analítics anormals notificats han estat els increments de l'LDH, àcid úric, bilirubina total, amilasa, reduccions del fòsfor i del recompte de plaquetes (canvi mitjà de -14,0 %).

#### • Contraindicacions i precaucions <sup>1</sup>

- Hipersensibilitat als principis actius o a algun dels excipients
- Disfunció hepàtica important o inexplicable
- Úlcera pèptica activa
- Sagnat arterial

#### • Interaccions amb aliments i medicaments <sup>1</sup>

L'ús simultani de begudes alcohòliques o begudes calentes pot potenciar les sufocacions.

##### Efectes de l'àcid nicotínic sobre altres medicaments

Pot potenciar l'efecte de medicaments que bloquegen els ganglis i de medicaments vasoactius (nitrats, antagonistes del calci i dels receptors adrenèrgics i produir hipotensió postural.

Increment l'AUC i de la  $C_{\text{màx}}$  de l'àcid de simvastatina (la forma activa de la simvastatina).

##### Efectes d'altres medicaments sobre l'àcid nicotínic

Els segrestadors d'àcids biliars poden reduir la biodisponibilitat de l'àcid nicotínic, es recomana administrar àcid nicotínic AM/laropirant, 1 hora abans o 4 hores després de l'administració d'aquests fàrmacs.

L'àcid nicotínic pot produir reaccions de falsos positius en l'anàlisi de glucosa en orina si s'usa una solució de sulfat de coure (reactiu de Benedict).

##### Efectes de laropirant sobre altres medicaments

S'han descrit increments del doble de la concentració plasmàtica del hidroximidazolam, metabòlit actiu de midazolam, en afegir Tradaptive® en pacients en tractament amb midazolam.

#### • Utilització en grups especials <sup>1</sup>

Embaràs. No hi ha dades sobre la utilització concomitant d'àcid nicotínic i laropirant en dones embarassades.

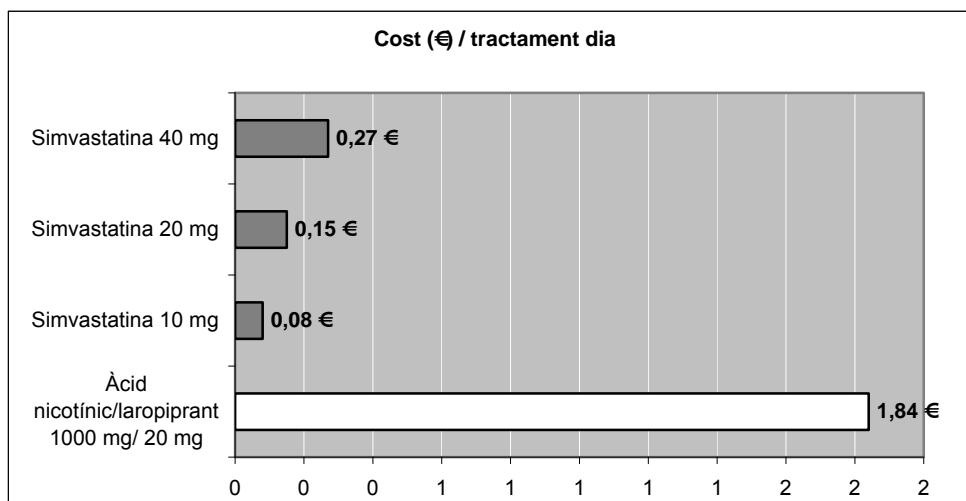
Lactància. No s'ha realitzat cap estudi amb àcid nicotínic AM/laropirant en animals ni en humans en període de lactància

Pacients d'edat avançada. No cal ajustar la dosi en els pacients d'edat avançada.

Pacients pediàtrics. No s'ha establert la seguretat ni l'eficàcia de àcid nicotínic AM/laropirant en pacients pediàtrics, per tant, no està recomanat per a aquest grup d'edat.

Pacients amb insuficiència hepàtica o renal. No s'ha estudiat l'ús de àcid nicotínic AM/laropirant en els pacients amb insuficiència hepàtica o renal. Àcid nicotínic AM/laropirant està contraindicat en els pacients amb disfunció hepàtica important o inexplicable. S'ha d'emprar amb precaució en els pacients amb insuficiència renal perquè l'àcid nicotínic i els seus metabòlits s'excreten per via renal.

Especialitats	Laboratori // preu (€)
Tredaptide® 1000 mg/ 20 mg 28 comprimits	Merck Sharp Dohme // 25,79 €
Tredaptide® 1000 mg/ 20 mg 56 comprimits	Merck Sharp Dohme // 51,58 €



Aquesta avaluació ha estat revisada per la Fundació Institut Català de Farmacologia (FICF) i per la l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdica (AATRM).

Per a la seva realització s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Institut Català de la Salut (Catalunya), Aragó i Navarra.

## Bibliografia

1. Fitxa tècnica d'àcid nicotínic/laropirant. Laboratori Merck Sharp & Dohme Ltd 2.008.
2. Scientific discussion. CHMP assessment report for tredaptive. Doc. Ref.:EMA/348364/2008. Disponible a: <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.