

Informe estàndard

Àcid nicotínic/laropirant

Nom comercial: Tredaptive 1.000 mg/20 mg comprimits alliberació modificada (AM)	Laboratori: Merck Sharp & Dome
Composició: Àcid nicotínic AM I laropirant	Fàrmacs comparadors: Estatinas
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

RESUM DE LES PRINCIPALS CARACTERÍSTIQUES FARMACOLÒGIQUES DEL NOU MEDICAMENT

1. Indicacions aprovades:¹

L'àcid nicotínic d'alliberació modificada (AM) / laropirant està indicat per al tractament de la dislipidèmia, especialment en els pacients amb dislipidèmia 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'usar en els pacients en combinació amb inhibidors de l'HMG-CoA reductasa (estatinas) quan l'efecte hipocolesteromiant aconseguit amb els inhibidors de l'HMG-CoA reductasa en monoteràpia és insuficient. Només es pot utilitzar en monoteràpia en pacients en els quals els inhibidors de l'HMG-CoA reductasa no són tolerats o no estan indicats. Durant el tractament amb àcid nicotínic AM / laropirant s'ha de seguir una dieta i altres tractaments no farmacològics (per exemple, exercici, reducció de pes...).

2. Mecanisme d'acció:¹

Mecanisme d'acció de l'àcid nicotínic

Els mecanismes pels quals l'àcid nicotínic modifica el perfil lipídic en el plasma no es coneixen completament. L'àcid nicotínic inhibeix l'alliberació d'àcids grassos lliures (AGL) del teixit adipós, el 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 l'apo AI, tots els quals s'associen a un menor risc cardiovascular. També inhibeix la lipogènesi de *ново* o l'esterificació d'àcids grassos a TG al fetge.

Mecanisme d'acció del laropirant

Les sufocacions induïdes per l'àcid nicotínic estan causades principalment per l'alliberació de prostaglandina D₂ (PGD₂) a la pell. Estudis genètics i farmacològics realitzats en models animals han aportat proves que la PGD₂, que actua a través dels DP₁ (un dels dos subtipus de receptors de la PGD₂), exerceix una funció clau en les sufocacions induïdes per l'àcid nicotínic. Laropirant és un antagonista potent i selectiu dels DP₁. No cal esperar que laropirant inhibeixi la producció de prostaglandines. Laropirant també té afinitat per als receptors del tromboxà A₂.

3. Dades farmacocinètics: ¹

Àcid nicotínic

Absorció: La biodisponibilitat amb o sense aliments de l'àcid nicotínic d'alliberació modificada (AM) quan s'administra juntament amb laropirant, és del 72 %, no modifica l'absorció quan l'alimentació és rica en greixos. L'àcid nicotínic arriba a la concentració plasmàtica màxima a les 4 hores de la seva administració.

Distribució: Menys del 20 % de l'àcid nicotínic està unit a les proteïnes.

Metabolisme: l'àcid nicotínic pateix un metabolisme de primer pas extens a través de dues vies metabòliques que depenen de la dosi i de la velocitat d'absorció. La primera via dona lloc a la formació de nicotinamida adenina dinucleòtid (NAD) i nicotinamida. En la segona via, la glicina es conjuga amb l'àcid nicotínic per formar àcid nicotínuric (NUA). La primera via és la que predomina amb dosis baixes o amb velocitats d'absorció baixes d'àcid nicotínic. Amb dosis altes o velocitats d'absorció altes, la via de la NAD se satura i un percentatge més gran de la dosi oral arriba al corrent sanguini sense modificar en forma d'àcid nicotínic.

Eliminació: l'àcid nicotínic s'excreta predominantment per l'orina en forma de metabòlits.

Laropirant

Absorció: La biodisponibilitat del laropirant, quan s'administra juntament amb àcid nicotínic i aliments és del 71 %. El laropirant arriba a la concentració plasmàtica màxima a l'hora de la seva administració.

Distribució: Laropirant s'uneix en un elevat percentatge (> 99 %) a les proteïnes plasmàtiques, el grau d'unió és independent de la concentració. Laropirant travessa la placenta en rates i conills.

Metabolisme: Laropirant és metabolitzat principalment per acil-glucoronidació i en menor mesura per metabolisme oxidatiu.

Eliminació: Laropirant s'elimina principalment per acil-glucoronidació i després el glucorònid s'excreta per la femta (a través de la bilis) i per l'orina.

4. Posologia i forma d'administració: ¹

La dosi inicial és d'un comprimit (1.000 mg d'àcid nicotínic i 20 mg de laropirant) una vegada al dia via oral. Després de quatre setmanes, es recomana que els pacients comencin a prendre la dosi de manteniment de 2.000 mg/40 mg en forma de dos comprimits (1.000 mg/20 mg cada un) un cop al dia. No s'han estudiat dosis diàries superiors a 2.000 mg/40 mg, per la qual cosa no es recomanen.

Els comprimits han d'ingerir-se sencers, juntament amb aliments, a la nit o a l'hora d'anar a dormir. Per mantenir les propietats d'alliberació modificada, no s'ha de partir, trencar, desfer o mastegar el comprimit abans d'ingerir. Per reduir la possibilitat de presentar sufocacions, no s'han de prendre begudes alcohòliques ni begudes calentes quan s'ingereix el medicament.

Si es deixa de prendre àcid nicotínic AM / laropirant durant menys de 7 dies consecutius, els pacients poden reprendre el tractament amb l'última dosi administrada. Si es deixa de prendre àcid nicotínic AM / laropirant durant 7 o més dies consecutius, el tractament s'ha de reprendre a la dosi de 1.000 mg/20 mg durant 1 setmana abans de passar a la dosi de manteniment de 2.000 mg/40 mg.

Els pacients que estiguin prenent un medicament d'alliberació prolongada que contingui menys de 2.000 mg d'àcid nicotínic i canviïn a àcid nicotínic AM / laropirant, han d'iniciar el tractament en la dosi inicial de 1.000 mg/20 mg i després de quatre setmanes passar a rebre la dosi de manteniment de 2.000 mg/40 mg.

5. Dades d'eficàcia:^{2,6}

Encara que disposem de dades d'eficàcia de l'àcid nicotínic en monoteràpia en forma no retardada de l'estudi Coronary Drug Project³, de cinc anys de durada, en el qual l'àcid nicotínic va mostrar un modest efecte beneficiós en la reducció de la incidència d'infarts de miocardi (IM) recurrents no mortals en homes de 30 a 64 anys d'edat amb antecedents d'IM i diversos estudis⁴ amb limitacions metodològiques d'àcid nicotínic en monoteràpia o en combinació amb altres fàrmacs (resines o estatines) han mostrat un cert efecte favorable sobre l'aterosclerosi, frenant la seva evolució i aconseguint 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'àcid nicotínic + laropirant d'alliberació modificada respecte de placebo, o àcid nicotínic, estatines o fibrats en pacients amb dislipèmia.

Les dades d'eficàcia provenen de la documentació presentada per autorització a l'EMEA (doc ref.: EMEA/348364/2008)² i de les publicacions dels principals resultats de dos assaigs clínics.^{5,6}

Es disposa de dades de 2 assaigs clínics d'eficàcia de l'àcid nicotínic d'AM + laropirant (P020-02, P022-02), de 24 i 12 setmanes de durada, en pacients amb hipercolesterolèmia primària o hiperlipidèmia mixta, realitzats en un nombre de pacients de: n = 1613, n = 1.398 respectivament.

En el primer assaig es comparava l'àcid nicotínic d'AM + laropirant, respecte de l'àcid nicotínic d'AM, i placebo, en el segon assaig es va comparar l'associació de l'àcid nicotínic d'AM + laropirant amb dosis variables de simvastatina respecte de les dues monoteràpies.

La variable principal dels assaigs va ser l'eficàcia en la reducció dels valors de perfil lipídic. Les característiques dels pacients inclosos van ser: homes i dones de 18 a 80 anys, amb hipercolesterolèmia primària o hiperlipidèmia mixta si els triglicèrids eren \leq a 350 mg / dL. Es van excloure els pacients amb diabetis tipus I i tipus II de nou diagnòstic o que van presentar controls inadequats de la glicèmia o canvis recents en la medicació.

Estudi P020-02 (n=1.613)⁵

Assaig clínic aleatori, de doble cegament, comparat amb placebo de 24 setmanes de durada, en el qual compara àcid nicotínic d'AM + laropirant respecte de l'àcid nicotínic d'AM o placebo en pacients amb hipercolesterolèmia primària o dislipèmia mixta.

Després d'un període d'inclusió de 4 setmanes amb placebo, els pacients van rebre àcid nicotínic d'AM 1 g + laropirant 20 mg o àcid nicotínic d'AM 1 g o placebo durant 4 setmanes, doblant-se les dosis a partir de la cinquena setmana fins a la vint-, els pacients que estaven en tractament amb una estatina, mantenien aquest tractament. Els objectius principals van ser: reducció del perfil lipídic per part de l'àcid nicotínic / laropirant amb o sense ús d'estatines respecte del placebo i la reducció de les sufocacions.

En relació amb la variable de reducció del perfil lipídic, el grup d'àcid nicotínic d'AM / laropirant va mostrar una reducció significativa del C-LDL del -18,9 % (IC95 %: de -21,0 a -16,8) i el grup placebo de -0,5 (IC95 %: de -3,3 a 2,4), essent significativa la diferència de -18,4 % (IC95 %: de -21,4 a -15), diferència que es mantenia en analitzar la cohort dels pacients que no es van tractar concomitantment amb una estatina: reducció del C-LDL d'-20,8 % (IC95 % de -24,6 a -17,0) per al grup d'àcid nicotínic d'AM + laropirant, -3,5 % (IC95 % de -8,1 a 1,2) per al placebo, i diferència entre ambdós de -17,4 % (IC95 % de -21,5 a -13,2). Ni a l'informe de l'EMEA ni en la publicació de l'estudi no es mostren les dades de reducció de C-LDL per a la branca d'àcid nicotínic d'AM en monoteràpia.

Estudi P022.02 (n=1398)⁶

Assaig clínic aleatori de doble cegament, de 12 setmanes de durada, en pacients amb hipercolesterolèmia primària o dislipèmia mixta, en el qual es comparen 7 branques de tractament: àcid nicotínic d'AM 1.000 mg + laropirant + 10, 20 o 40 mg de simvastatina, davant a àcid nicotínic d'AM 1.000 mg + laropirant, o tres dosis de simvastatina de 10,20 i 40 mg. Totes les dosis de tots els fàrmacs es doblen a partir de la setmana 4 fins a la 12, excepte les 2 branques de tractament amb dosis de simvastatina iniciades a 40 mg. L'objectiu principal era la reducció del percentatge del C-LDL a les 12 setmanes. Es va observar una reducció del C-LDL en l'associació d'àcid nicotínic d'AM 1.000 mg + laropirant + simvastatina del -47.9 % (IC 95 % - 50.0 a -45.8), una reducció per a l'associació d'àcid nicotínic d'AM 1.000 mg + laropirant del -13,6 % (IC 95 % -20.3 a -13.69), i per a la simvastatina en monoteràpia (resultat conjunt de les diferents dosis) de -37.0 %

(IC9 5% de -39.1 a -35.0). La diferència en la reducció del C-LDL va ser significativa per a l'associació d'àcid nicotínic d'AM 2.000 mg + laropirant + simvastatina tant davant de l'àcid nicotínic d'AM 2.000 mg + laropirant (-30,9 %; IC 95 % -34, 4.a -27,3), com davant de l'anàlisi conjunta de les diferents dosis de simvastatina (-10,8 %; IC 95 % -13,2 a -8,4). Una limitació d'aquest estudi és el fet de no disposar dels resultats de les diferents dosis de simvastatina en monoteràpia, ni de les dades comparatives entre l'associació d'àcid nicotínic d'AM + laropirant i la simvastatina.

6. Dades de seguretat: ^{1,2,5}

• Reaccions adverses

Més de 2.500 pacients (resultats publicats per l'EMA, de l'anàlisi agrupada de quatre assaigs clínics controlats amb fàrmac o placebo), van rebre àcid nicotínic AM / laropirant en monoteràpia o en combinació amb un inhibidor de l'HMG-CoA reductasa. Les reaccions adverses van ser habitualment lleus i passatgeres.

Les sufocacions van ser l'efecte advers més freqüent (12,3 % vs 22,8 % per l'associació d'àcid nicotínic d'AM + laropirant i l'àcid nicotínic d'AM en monoteràpia, respectivament). En els assaigs, els percentatges de pacients que es van retirar per un símptoma relacionat amb les sufocacions (enrogiment, calor, pruija i formigueig) van ser del 7,2, 16,6 i 0,4 % entre els que van rebre l'associació d'àcid nicotínic d'AM + laropirant, àcid nicotínic (formulacions d'alliberació prolongada agrupades) o placebo / simvastatina, respectivament. Les retirades per altres reaccions adverses específiques en els pacients que van rebre l'associació d'àcid nicotínic d'AM + laropirant van ser infreqüents (<1 %). S'han notificat reaccions d'hipersensibilitat (en <1 % dels pacients), com ara: angioedema, pruija, eritema, parestèsia, pèrdua de la consciència, vòmits, urticària, sufocacions, dispnea, nàusees, incontinència urinària i fecal, suor freda, tremolors, calfreds, augment de la pressió arterial, inflor dels llavis, sensació de cremor, erupció farmacològica, artràlgia, inflor de les cames i taquicàrdia.

S'han descrit increments de les transaminases (valors d'AST i / o ALT \geq 3 vegades els valors normals) en un 1,0 % en els pacients tractats amb àcid nicotínic AM / laropirant amb o sense estatina. Aquests augments van ser generalment asimptomàtics i van tornar als valors basals tant si se suspenia el tractament, com si es continuava.

S'han observat increments clínicament rellevants de la CK (valors \geq 10 X LSN) en el 0,3 % dels pacients tractats amb àcid nicotínic AM / laropirant amb o sense una estatina.

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

Altres valors analítics anormals notificats van ser augments de l'LDH, àcid úric (canvi mitjà des de l'inici de +14,7 %), bilirubina total i amilasa i reducció del fòsfor i dels recomptes de plaquetes (canvi mitjà des del començament del -14,0 %).

Reaccions adverses relacionades amb l'àcid nicotínic

Les següents reaccions adverses relacionades amb l'àcid nicotínic s'han observat en assaigs clínics o en l'experiència posterior a la comercialització amb altres medicaments amb àcid nicotínic amb una freqüència desconeguda o en assaigs clínics amb àcid nicotínic AM / laropirant (o el component àcid nicotínic d'àcid nicotínic AM / laropirant) a <1 % dels pacients tractats:

Trastorns cardíacs: Fibril·lació auricular i altres arítmies cardíagues, palpitations, taquicàrdia.

Trastorns del sistema nerviós: Migranya, síncope.

Trastorns oculars: Edema macular cistoide, ambliòpia tòxica.

Trastorns respiratoris, toràcics i mediastínic: Dispnea.

Trastorns gastrointestinals: Dolor abdominal, edema bucal, eructes, úlcera pèptica.

Trastorns de la pell i del teixit subcutani: *Acanthosis nigricans*, pell seca, hiperpigmentació, exantema macular, sudoració (nocturna o suor freda), exantema vesicular.

Trastorns musculoesquelètics i del teixit conjuntiu: Debilitat muscular, miàlgia.

Trastorns del metabolisme i de la nutrició: Alteració de la tolerància a la glucosa, gota.

Infeccions i infestacions: Rinitis.

Trastorns vasculars: Hipotensió, hipotensió ortostàtica.

Trastorns generals i alteracions en el lloc d'administració: Astènia, calfreds, edema facial, edema generalitzat, dolor, edema perifèric.

Trastorns del sistema immunològic: Angioedema, hipersensibilitat tipus I.

Trastorns hepatobiliaris: Ictèria.

Trastorns psiquiàtrics: Ansietat, insomni

Es disposa de dades de seguretat en la reducció de les sufocacions associades a l'àcid nicotínic avaluat per la "Global Flushing Severe Score" (GFSS) de l'anàlisi conjunta dels assaigs P020-02, P022-02, P023-00 i P054-00 publicats a la EMEA² i dels resultats individuals dels assaigs clínics (P023-00 i P054-00, P020-02). La reducció en els símptomes de sufocacions favorable a l'àcid nicotínic d'AM 1g + laropirant, respecte de l'àcid nicotínic va ser consistent amb els resultats dels assaigs individuals. No es van observar diferències en funció de gènere, edat, xifres basals de LDLc, HDL-c o TG, o població amb diabetis.

Estudi P023.00 (n=899)²

Assaig clínic aleatori de doble cegament amb un període d'inclusió de 8 setmanes en què, en les primeres 4 setmanes es va administrar un comprimit d'àcid nicotínic 1.000 mg + laropirant 20 mg amb el sopar, i en les quatre setmanes següents dos comprimits d'àcid nicotínic 1.000 mg + laropirant 20 mg.

Transcorregut el període d'inclusió, l'aleatorització va anar a tres branques de tractament durant 2 setmanes: a) seguir amb la pauta del període d'inclusió, b) després de 5 dies sense medicació, àcid nicotínic d'AM 2.000 mg i c) després de 5 dies sense medicació, àcid nicotínic d'AM 2.000 mg + laropirant 40 mg.

La variable principal va ser la GFSS, categoritzada: moderada, severa o extrema, avaluada durant set dies, després de 5 dies de no tractament. El percentatge de pacients amb símptomes moderats va ser del 29,8 % per al grup d'àcid nicotínic / laropirant i del 40,9 % per l'àcid nicotínic.

Estudi P054.00 (n=1451)²

Assaig clínic aleatori, de doble cegament de 16 setmanes de durada, després d'un període d'inclusió de 2 setmanes amb placebo, els pacients van ser aleatoritzats a àcid nicotínic d'AM 1.000 mg + laropirant 20 mg, durant 4 setmanes, doblant la dosi durant les dotze setmanes següents, davant àcid nicotínic d'AM de 500 mg durant les 4 primeres setmanes, incrementant cada 4 setmanes en 500 mg fins a assolir la dosi de 2.000 mg a la setmana 12.

La variable principal era el nombre de dies per setmana amb símptomes moderats o greus de l'escala GFSS d'≥ a 4 durant el període de tractament, amb puntuacions GFSS ≥ 4. En el grup d'àcid nicotínic d'AM 1g + laropirant (nombre de pacients = 337) es van registrar 722 dies per setmana amb símptomes moderats o greus, i en el grup d'àcid nicotínic en monoteràpia (nombre de pacients = 160), 727 dies. El percentatge de pacients amb puntuacions en GFSS ≥ 4 va ser de 53,3% per àcid nicotínic d'AM 1g + laropirant, del 78% per l'àcid nicotínic en monoteràpia.

Estudi P020-02 (n=1.613)⁵

L'efecte sobre les sufocacions es va mesurar com el màxim de GFSS, categoritzat com: no sufocacions, sufocacions mitjanes, moderades o greus a la setmana de tractament. Els pacients en tractament amb l'associació àcid nicotínic + laropirant van presentar menys episodis en la setmana de sufocacions considerats moderats o greus (GFSS ≥ 4), que els pacients que van rebre àcid nicotínic en monoteràpia: 31,1% i 56% respectivament.

• Contraindicacions

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

• Precaucions

L'àcid nicotínic d'AM / laropirant s'ha d'utilitzar amb precaució en els pacients que consumeixen grans quantitats d'alcohol i en els que tenen antecedents de hepatopaties.

Es recomana fer proves de la funció hepàtica abans de l'inici del tractament, cada 6 a 12 setmanes durant el primer any de tractament i periòdicament en els anys següents.

S'han associat casos rars de rabdomiòlisi a l'administració concomitant d'àcid nicotínic i inhibidors de l'HMG-CoA reductasa (estatinas), si apareix dolor muscular, debilitat o rampes mentre un pacient pren àcid nicotínic d'AM / laropirant concomitantment amb una estatina, hauran mesurar les seves concentracions de CK. L'àcid nicotínic d'AM / laropirant s'ha d'utilitzar amb precaució en els pacients amb gota o amb predisposició a tenir gota.

Els pacients amb intolerància hereditària a galactosa, insuficiència de lactasa Lapp o mala absorció de glucosa o galactosa no han de prendre aquest medicament.

- **Interaccions amb aliments i medicaments**

L'ús simultani de begudes alcohòliques o begudes calentes pot potenciar les sufocacions i per tant s'han d'evitar quan es pren àcid nicotínic AM / laropirant.

Efectes de l'àcid nicotínic sobre altres medicaments

L'àcid nicotínic pot potenciar els efectes de medicaments que bloquegen els ganglis i de medicaments vasoactius com nitrats, antagonistes del calci i antagonistes dels receptors adrenèrgics i produir hipotensió postural.

Quan simvastatina es va combinar amb àcid nicotínic es va observar un augment moderat de l'AUC i de la C.màx. de la forma àcida de simvastatina (forma activa de la simvastatina), que pot ser que no tingui rellevància clínica. La interacció farmacocinètica d'àcid nicotínic AM / laropirant amb estatinas s'ha estudiat només amb simvastatina.

Efectes d'altres medicaments sobre l'àcid nicotínic

Els segrestadors dels àcids biliars poden reduir la biodisponibilitat dels medicaments àcids com l'àcid nicotínic. Es recomana que àcid nicotínic AM / laropirant s'administri 1 hora abans o 4 hores després de l'administració d'un segrestador dels àcids biliars.

No s'ha estudiat l'administració concomitant d'àcid nicotínic AM / laropirant i polivitàmics o altres suplementos nutricionals que contenen (≥ 50 mg / dia) d'àcid nicotínic (o de nicotinamida).

L'àcid nicotínic pot produir reaccions falses positives en les anàlisis de glucosa en l'orina quan s'utilitza una solució de sulfat de coure (reactiu de Benedict).

Efectes de laropirant sobre altres medicaments

Laropirant no és un inductor ni un inhibidor de la CYP3A4. No obstant això, la concentració plasmàtica de l'hidroimidazolam, metabòlit actiu de midazolam, aproximadament es va duplicar amb l'administració de dosis múltiples de laropirant, cal per tant actuar amb precaució quan laropirant s'administra juntament amb midazolam.

Cal actuar amb precaució quan àcid nicotínic AM / laropirant s'administra juntament amb medicaments metabolitzats predominantment per les uridinees fosfatoglucoronosiltransferases (UGT) 2B4 i 2B7, com zidovudina.

En estudis d'interacció, laropirant no va tenir efectes clínicament significatius sobre la farmacocinètica dels següents medicaments: simvastatina, warfarina, anticonceptius orals, rosiglitazona i digoxina. En un assaig clínic, no es va observar un efecte significatiu de laropirant sobre la inhibició de l'agregació plaquetària induïda per l'adenosindifosfat (ADP) causada per clopidogrel, però hi va haver un augment moderat de la inhibició de l'agregació plaquetària induïda pel col·lagen causada per clopidogrel.. La importància clínica d'aquestes observacions es desconeix.

En un assaig clínic, l'administració concomitant d'laropirant i àcid acetilsalicílic no va tenir un efecte sobre l'agregació plaquetària induïda pel col·lagen ni sobre el temps de sagnat en comparació amb el tractament amb àcid acetilsalicílic en monoteràpia.

- **Utilització en grups especials**

Embaràs

No hi ha dades sobre la utilització concomitant d'àcid nicotínic i laropirant en dones embarassades. La combinació no s'ha assajat en estudis de toxicitat per a la reproducció. Es desconeix el risc potencial per als éssers humans. No s'ha d'utilitzar durant l'embaràs excepte si és clarament necessari.

Lactància

No s'ha realitzat cap estudi amb àcid nicotínic AM / laropirant en animals en període de lactància. L'àcid nicotínic s'excreta per la llet materna humana, es desconeix si laropirant s'excreta per la llet materna humana.

La decisió de continuar o d'interrompre el període de lactància o de continuar o interrompre el tractament s'ha de prendre tenint en compte l'efecte beneficiós de la lactància materna per al nen i l'efecte beneficiós d'àcid nicotínic AM / laropirant per a la dona.

Pacients d'edat avançada

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

Pacients pediàtrics

No s'han determinat la seguretat i l'eficàcia d'àcid nicotínic AM / laropirant en els pacients pediàtrics. Per tant, el tractament no està recomanat per a aquest grup d'edat.

Pacients amb insuficiència hepàtica o renal

No s'ha estudiat l'ús d'àcid nicotínic AM / laropirant en els pacients amb insuficiència hepàtica o renal. Igual que altres medicaments que contenen àcid nicotínic, àcid nicotínic AM / laropirant està contraindicat en els pacients amb disfunció hepàtica important o inexplicable. S'ha d'usar amb precaució en els pacients amb insuficiència renal, perquè l'àcid nicotínic i els seus metabòlits s'excreten principalment pels ronyons.

RESUM DE L'ANÀLISI COMPARATIVA

(Principis actius de referència: estatines)

1. Eficàcia

No es disposa de dades d'eficàcia de reducció de la morbimortalitat de l'associació de l'àcid nicotínic d'AM + laropirant, en el tractament dels pacients amb dislipidèmia combinada mixta o hipercolesterolèmia primària. Les dades d'eficàcia de la combinació d'àcid nicotínic d'AM + laropirant en pacients amb hiperlipidèmia mixta o hipercolesterolèmia primària provenen dels resultats de 2 assaigs clínics de 12 i 24 setmanes de durada. Els dos assaigs van mostrar una reducció en la variable principal d'eficàcia dels valors de C-LDL. En monoteràpia, no hi ha dades comparatives respecte de fàrmacs actius en la disminució de C-LDL. En associació, en un únic assaig clínic, la combinació de l'àcid nicotínic d'AM + laropirant + simvastatina, va mostrar una reducció de C-LDL superior a les monoteràpies amb àcid nicotínic d'AM + laropirant o simvastatina. Els resultats publicats no permeten conèixer si l'eficàcia d'afegir a una estatina l'associació d'àcid nicotínic + laropirant és menor, igual o superior a incrementar l'estatina a les dosis terapèutiques màximes recomanades ajustades segons el pacient.

Conclusió: Inferior eficàcia

2. Seguretat

Encara que s'ha descrit una reducció de les sufocacions causades per l'àcid nicotínic d'AM en associar laropirant, aquest efecte advers segueix sent més gran que el descrit per simvastatina sola. Així mateix s'ha de tenir en compte que s'han descrit increments de les transaminases i de les CK, i que es desconeix la seguretat a llarg termini d'aquesta associació.

Conclusió: Pitjor seguretat

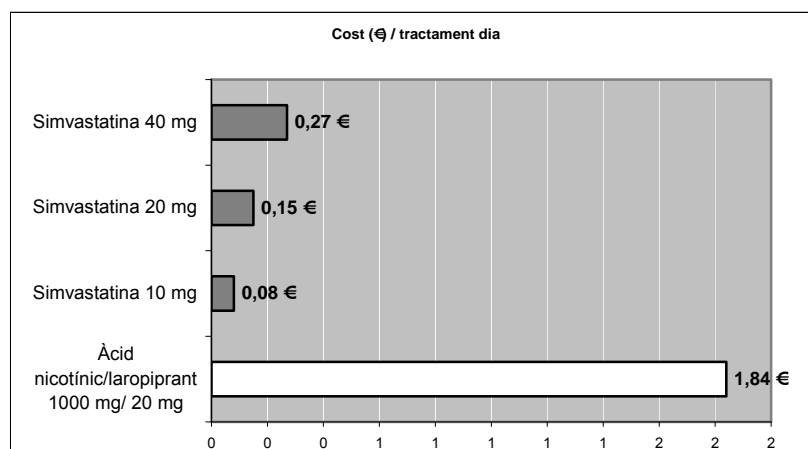
3. Pauta

La pauta d'àcid nicotínic AM/laropirant és similar a la de les estatines.

Conclusió: Similar pauta

4. Cost

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 €



Conclusió: Superior cost

5. Lloc en la terapèutica.

Encara que per a l'àcid nicotínic en monoteràpia d'alliberació no retardada, disposem de dades d'eficàcia en la reducció de la incidència d'infarts de miocardi (IM) recurrents no mortals en pacients amb antecedents d'IM, i diversos estudis amb limitacions metodològiques han mostrat cert efecte favorable sobre l'aterosclerosi, ja que en frena l'evolució i aconsegueix la regressió de les lesions en alguns casos, i la incidència de complicacions cardiovasculars com a variables secundàries de l'àcid nicotínic en monoteràpia o en combinació amb altres fàrmacs (resines o estatines), no es disposa de dades d'eficàcia de reducció de morbimortalitat de l'àcid nicotínic AM / laropirant respecte de placebo, o àcid nicotínic, estatines o fibrats en pacients amb dislipidèmia combinada mixta o hipercolesterolèmia primària.

Encara que l'associació de laropirant l'àcid nicotínic d'AM redueix les sufocacions associades a l'àcid nicotínic, i s'ha descrit en un únic assaig clínic una reducció superior del C-LDL en associar el tractament a una estatina (a diferents dosis), ja que no es disposa de dades comparades respecte de dosis altes d'estatines, ni a combinacions de tractaments considerats de referència, es recomana seguir utilitzant els tractaments considerats de primera línia per a aquests pacients: estatina o fibrats, per disposar de més dades d'eficàcia i seguretat a llarg termini.

6. Dictamen

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

Qualificació*: No suposa un avenç terapèutic

Esta evaluación ha sido revisada por la Fundación Institut Català de Farmacologia (FICF) y por la Agencia d'Avaluació de Tecnologia i Recerques Mèdiques (AATRM). Para su realización se ha seguido el procedimiento normalizado de trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM) de Andalucía, País Vasco, Institut Català de la Salut, Aragón i Navarra.

7. 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.: EMEA/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.

Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió/exclusió)	Variables de mesura (end-point)	Resultats (mida de l'efecte/ valors p/ intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (Escala Jadad)
<p>EMA 3483641/20 08.</p> <p>Br J Cardiol 2009; 16: 90-7</p>	<p>EC, aleatoritzat, doblement cec.</p> <p>12 setmanes de duració</p> <p>Set branques de tractament: AN AM 1g+ laropirant 20 mg + 10 mg simvastatina AN AM 1g+ laropirant 20 mg + 20 mg simvastatina AN AM 1g+ laropirant 20 mg + 40 mg simvastatina AN AM 1g+ laropirant 20 mg Simvastatina 10 mg Simvastatina 20 mg Simvastatina 40 mg</p> <p>A les quatre setmanes es doblava la dosi de tots els tractaments excepte en les dues branques de tractament inicial amb simvastatina de 40mg.</p>	<p>Pacients amb dislipèmia mixta o hipercolesterolèmia primària</p> <p>n= 1398</p>	<p>Reducció del % de LDL-C</p>	<p>Reducció de LDL-C</p> <p>AN AM 1g + laropirant 20 mg + simvastatina -47,9 (-50,0 –45,8)</p> <p>AN AM 1g +laropirant 20 mg -17,0 (-20,3 –13,6)</p> <p>Simvastatina -37,0 (-39,1 –35,0)</p> <p>La diferència en la reducció del LDL- c entre AN AM 1g + laropirant 20 mg + simvastatina, davant AN AM 1g + laropirant 20 mg va ser ss - 30,9 [-34,4 -27,3]</p> <p>La diferència en la reducció del LDL- c entre AN AM 1g + laropirant 20 mg + simvastatina, davant simvastatina va ser ss -10,8 [-13,2 – 8,4)</p> <p>No disposem de les dades de comparació de AN AM + laropirant davant simvastatina sola.</p>	<p>Els resultats publicats, no permeten conèixer si l'eficàcia d'afegir a una estatina l'associació d'àcid nicotínic + laropirant, és menor, igual o superior a incrementar la estatina a les dosis teràpèutiques màximes recomanades ajustades segons el reg concret del pacient.</p>	<p>3 punts</p> <p>Aleatoritzat: 1 Doblement cec:1 Pèrdues:1 Aleatorització: adequada:1 Emmascarament: 0</p>

AN AM = àcid nicotínic de alliberació modificada

Referència (Autor, publicació)	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada (Criteris d'inclusió/exclusió)	Variables de mesura (end-point)	Resultats (mida de l'efecte/ valors p/ intervals de confiança)	Comentaris	Qualitat de l'estudi (Escala Jadad)
<p>EMA 3483641/20 08</p> <p>Int J Clin Prac 2008; 62: 1959-70</p>	<p>EC, aleatoritzat, amb cegament doble..</p> <p>24 setmanes de duració</p> <p>Tres branques de tractament</p> <p>AN AM 1g+ laropirant 20 mg (n = 800) AN AM 1g (n = 543) Placebo (n = 270)</p> <p>A les quatre setmanes es doblava la dosi de tots els tractaments</p>	<p>Pacients amb hipercolesterolèmia primària o dislipèmia mixta</p> <p>n= 1613</p>	<p>Reducció del % de LDL-C entre la setmana 12 i 24 de AN AM + laropirant front placebo</p>	<p>Reducció de LDL-C</p> <p>Diferència entre la setmana 12 i 24 del LDL-C, en AN AM + laropirant, front a placebo de -18,4% (IC95%; de- 21,4% a -15,4%)</p>	<p>El 68% dels pacients rebien tractament concomitant amb una estatina.</p>	<p><u>3 punts</u></p> <p>Aleatoritzat:1 Doblement cec:1 Pèrduas:1 Aleatorització: adequada:1 Emmascaramen t: 0</p>

AN AM = àcid nicotínic de alliberació modificada