

ÁCIDO NICOTÍNICO/LAROPIPRANT

**Muñoz Carreras MI. S.º Farmacia de la Gerencia de Atención Primaria de Mancha Centro
Berrocal Javato MA. S.º de Farmacia del Hospital Ntra. Sra. del Prado de Talavera de la Reina**

El ácido nicotínico es un hipolipemiante indicado para el tratamiento de las dislipemias que se ha combinado con laropiprant con el fin de paliar los sofocos. Sin embargo, este efecto adverso es el más frecuente en la combinación. Con los datos actuales, siguen siendo de elección las estatinas y/o fibratos al disponer de más experiencia sobre su eficacia y seguridad.

INDICACIONES

Ácido nicotínico/laropiprant de liberación modificada (AN/L) está indicado para el tratamiento de la dislipemia, especialmente en los pacientes con dislipemia combinada mixta (caracterizada por unas concentraciones elevadas de c-LDL y triglicéridos y por unas concentraciones bajas de c-HDL) y en los pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar o no familiar).

Debe usarse en combinación con estatinas cuando el efecto hipocolesteromiante conseguido con éstas en monoterapia es insuficiente. Sólo se puede usar en monoterapia en pacientes en los que las estatinas no son toleradas o no están indicadas. Durante el tratamiento con AN/L debe seguirse una dieta y otros tratamientos no farmacológicos (ejercicio, etc)¹.

POSOLÓGIA

La dosis inicial es de un comprimido (1.000 mg de ácido nicotínico y 20 mg de laropiprant) una vez al día durante cuatro semanas, tras las cuales, se recomienda tomar dos comprimidos una vez al día (dosis de mantenimiento).

Si se deja de tomar durante 7 o más 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 (para mantener las propiedades de liberación modificada), con alimentos, por la noche o a la hora de acostarse. No deben tomarse bebidas alcohólicas ni calientes cuando se ingiera el medicamento, para reducir la posibilidad de presentar sofocos¹.

MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

El ácido nicotínico (AN) inhibe la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo, lo que podría contribuir a las reducciones de las concentraciones plasmáticas de c-LDL, colesterol total, c-VLDL, apo B, triglicéridos y Lp(a), así como a los incrementos del c-HDL y la apo A-I. También inhibe la lipogénesis de novo o la esterificación de ácidos grasos a TG en el hígado^{1,2}.

Laropiprant (L) es un antagonista potente y selectivo de los receptores DP1, que son un subtipo de receptores de la prostaglandina D2 (PGD2) en la piel y suprime el rubor asociado a la administración de AN mediado por el receptor PGD2. L no tiene efecto sobre los niveles lipídicos ni interfiere con los efectos del AN sobre los lípidos^{1,2}.

La biodisponibilidad del AN es del 72%. Sufre un metabolismo de primer paso extenso a través de dos vías metabólicas. Con dosis altas o velocidades de absorción altas, la vía principal se satura y un porcentaje mayor de la dosis llega a la sangre sin modificar en forma de ácido nicotínico. Se excreta predominantemente por la orina en forma de metabolitos¹.

EFICACIA CLÍNICA

Se han realizado dos ensayos clínicos aleatorizados doble ciego de 24 y 12 semanas de duración, que incluyen pacientes (1.613 y 1.398 respectivamente) con dislipemia mixta o hipercolesterolemia primaria entre 18 y 80 años con TG \leq 350 mg/dL. Se excluyeron aquéllos con diabetes tipo I y tipo II de nuevo diagnóstico o que presentaran controles inadecuados de las glucemias o con cambios recientes en la medicación. La variable principal fue la reducción de los valores de c-LDL.

Controlado con placebo. Se compara AN/L frente al AN de liberación modificada y placebo. Se constató una disminución significativamente mayor del c-LDL con AN/L que con placebo, siendo la diferencia entre ambos de -18,4% (IC 95%; -21,4% a -15,4%). La diferencia se mantuvo en la rama de pacientes con riesgo cardiovascular alto y que precisaron de forma concomitante estatinas. Sin embargo, la publicación no muestra los datos de reducción de c-LDL para la rama de AN de liberación modificada en monoterapia^{2,3}.

En asociación. Se estudia la combinación AN/L +simvastatina con dosis variables de simvastatina frente a ambas monoterapias. La diferencia en la reducción del c-LDL fue significativa para la asociación AN/L+simvastatina tanto frente al AN/L de -30,9% (IC 95%; -34,4 a -27,3) como frente al análisis conjunto de las distintas dosis de simvastatina, -10,8% (IC 95%; de -13,2 a -8,4). El estudio no proporciona los resultados de las distintas dosis de simvastatina en monoterapia ni de datos comparativos entre AN/L y simvastatina^{2,4}.

No hay datos de eficacia de reducción de la morbi-mortalidad de la asociación AN/L en el tratamiento de los pacientes con dislipemia combinada mixta o hipercolesterolemia primaria.

SEGURIDAD

En cuatro ensayos de seguridad, los sofocos fueron el efecto adverso más frecuente (12,3% con AN/L vs 22,8%

con AN en monoterapia). El abandono del tratamiento por un síntoma relacionado con el mismo (enrojecimiento, calor, prurito y hormigueo) fue del 7,2% de los pacientes con AN/L, 16,6% con AN y el 0,4% con placebo+ simvastatina².

Otros efectos adversos observados fueron: incremento de transaminasas y de la creatinina cinasa, algún caso de rabdomiólisis; alteraciones de la coagulación, elevaciones de la glucosa en ayunas y un aumento medio del 0,2% de la HbA1c en pacientes con diabetes. También se han declarado reacciones de hipersensibilidad^{1,2}.

Está **contraindicado** en pacientes con hipersensibilidad a la lactosa, disfunción hepática importante o inexplicable, úlcera péptica activa y/o sangrado arterial¹.

Se han notificado casos de toxicidad hepática grave, como necrosis hepática fulminante en pacientes que pasaron de tomar AN de liberación inmediata a tomar productos de AN de liberación prolongada en dosis equivalentes¹.

Se recomienda monitorizar la función hepática y la concentración de creatinina cinasa.

Usar con precaución en pacientes con gota y en insuficiencia renal. No utilizar en embarazo, lactancia y niños¹.

AN puede potenciar los efectos de los nitratos, antagonistas del calcio y antagonistas de los receptores adrenérgicos, produciendo hipotensión postural.

Los secuestradores de los ácidos biliares pueden reducir la biodisponibilidad del AN, se recomienda que la asociación AN/L se administre 1 h antes o 4 h después de ellos. Actuar con precaución cuando la asociación se administre

conjuntamente con midazolam ya que L podría aumentar el efecto sedante de este¹.

LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

El tratamiento de elección en las dislipemias son las estatinas. Cuando no están indicadas o son insuficientes, los fibratos constituyen el tratamiento alternativo o complementario^{5,6}.

Se desconoce el efecto de AN/L sobre la morbimortalidad cardiovascular asociada a dislipemias. Tampoco se dispone de datos comparativos frente a dosis altas de estatinas, ni a combinaciones de tratamientos considerados de referencia. Se recomienda seguir utilizando los fármacos considerados de primera línea de los que sí están disponibles la eficacia y seguridad a largo plazo.

CONCLUSIONES

1. AN/L está indicado para el tratamiento de la dislipemia combinada mixta e hipercolesterolemia primaria. La administración junto con simvastatina a dosis bajas-medias consigue mayor reducción en el c-LDL que en monoterapia.
2. No hay datos de eficacia en la reducción de la morbimortalidad cardiovascular de AN/L. Tampoco se dispone de estudios comparativos frente a estatinas a dosis altas, ni frente a otras opciones de tratamiento de la dislipemia. No hay estudios que comparen la eficacia y seguridad a largo plazo de esta asociación.
3. El efecto adverso más frecuente del AN son los sofocos a pesar de su asociación con laropiprant.

Presentaciones:

TREDAPTIVE® 1000/20 mg 28 comprimidos de liberación prolongada (25,79 €)

TREDAPTIVE® 1000/20 mg 56 comprimidos de liberación prolongada (51,58 €)

Grupo terapéutico:

C10AD Ácido nicotínico y derivados.

Condiciones de dispensación:

Receta médica. Aportación normal.

COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

ÁCIDO NICOTÍNICO/
LAROPRIPANT 2000/40 MG



SIMVASTATINA 30 MG 0,17 €

FENOFIBRATO 200 MG 0,22 €

EZETIMIBA 10 MG 1,84 €

Fuente: Nomenclator Digitalis noviembre 2010.

BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Tredaptive®. Merck Sharp & Dohme Ltd. 2008.
2. Scientific discussion. CHMP assessment report for Tredaptive. Doc. Ref.: EMEA/348364/2008. Disponible en: <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/tredaptive/H-889-en6.pdf>
3. MacCubbin D, Bays HE, Olsson AG, Elinoff V, Elis A, Mitchel Y, 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; 62:1959-70.
4. Gleim G, Ballantyne CM, Liu N, Thompson-Bell S, McCrary Sisk C, Pasternak RC, et al. Efficacy and safety profile of co-administered ER niacin/laropiprant and simvastatin in dyslipidaemia. *Br J Cardiol.* 2009; 16:90-7.
5. 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>
6. Malques Galan A et al. Recomendaciones preventivas cardiovasculares PAPPS 2009. Disponible URL: <http://www.papps.org/upload/file/09%20PAPPS%20ACTUALIZACION%202009.pdf>

Comité de Redacción:

Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E, Alonso Moreno FJ, Martínez García R.

Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Puertollano, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Complejo Hospitalario de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Santa Bárbara, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Hospital Virgen de la Salud de Toledo, Hospital Nacional de Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. C/Huérfanos Cristinos 5. Toledo 45005. Teléfono: 925/27.43.90 Fax: 925/27.41.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000