

Niaspan® Comprimidos

Comprimidos de niacina de liberación prolongada

Únicamente bajo receta médica

LO MÁS DESTACADO DE LA INFORMACIÓN SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

Este resumen no incluye toda la información necesaria para usar NIASPAN® con seguridad y eficacia. Consulte la información completa sobre la prescripción de NIASPAN.

Comprimidos NIASPAN >(niacina de liberación prolongada) de liberación prolongada, recubiertos con una película, para uso oral.
Aprobación inicial en EE. UU.: 1997

INDICACIONES Y USO

NIASPAN contiene niacina de liberación prolongada (ácido nicotínico) y se indica:

- Para reducir los niveles elevados de TC, LDL-C, Apo B y TG, y para aumentar el HDL-C en pacientes con hiperlipidemia primaria y dislipidemia mixta. (1)
- En combinación con simvastatin o lovastatin: para tratar la hiperlipidemia primaria y la dislipidemia mixta cuando el tratamiento de monoterapia con NIASPAN, simvastatin o lovastatin no se considera adecuado. (1)
- Para reducir el riesgo de infarto de miocardio recurrente no mortal en pacientes con antecedentes de infarto de miocardio e hiperlipidemia. (1)
- En combinación con una resina captadora de ácidos biliares:
 - Para reducir la progresión de la enfermedad aterosclerótica o favorecer su regresión en pacientes con antecedentes de arteriopatía coronaria (CAD) e hiperlipidemia. (1)
 - Como un complemento de la dieta, para reducir los niveles elevados de TC y LDL-C en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria. (1)
- Para reducir los niveles de TG en pacientes adultos con hipertrigliceridemia grave. (1)

Limitaciones de uso:

No se han establecido beneficios incrementales al coadministrar NIASPAN con simvastatin o lovastatin respecto de la mortalidad y morbilidad cardiovascular superiores a los demostrados con la monoterapia con niacina, simvastatin y lovastatin.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- NIASPAN debería tomarse antes de acostarse junto con un refrigerio de bajo contenido graso. (2)
- Rango de dosis: de 500 mg a 2000 mg una vez por día. (2)
- La terapia con NIASPAN debe iniciarse con 500 mg antes de acostarse, a fin de reducir la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios que pueden presentarse durante la primera etapa de la terapia, y no debería aumentarse en más de 500 mg en ningún período de cuatro semanas. (2)
- Dosis de mantenimiento: de 1000 a 2000 mg una vez por día. (2)
- No se recomiendan dosis superiores a 2000 mg diarios. (2)
- Terapia concomitante con lovastatin: la dosis inicial de lovastatin es de 20 mg una vez por día; la terapia de combinación con NIASPAN y lovastatin no debería exceder las dosis de 2000 mg y 40 mg diarios, respectivamente. (2)
- Terapia concomitante con simvastatin: la dosis inicial de simvastatin es de 20 mg una vez por día; la terapia de combinación con NIASPAN y simvastatin no debería exceder las dosis de 2000 mg y 40 mg diarios, respectivamente. (2)

FORMAS DE ADMINISTRACIÓN Y CONCENTRACIÓN DE LA DOSIS

Comprimidos no ranurados, recubiertos con una película para administración oral: 500, 750 y 1000 mg de niacina de liberación prolongada. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Hepatopatía activa, que puede incluir niveles elevados idiópatócos persistentes de las transaminasas hepáticas. (4, 5.2)
- Úlcera péptica activa. (4)
- Sangrado arterial. (4)
- Hipersensibilidad conocida a los componentes del producto. (4, 6.1)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Ha habido casos de toxicidad hepática severa en pacientes que han sustituido la niacina de liberación sostenida por niacina de liberación inmediata en dosis equivalentes. (5.2)
- Se han informado casos de miopatía en pacientes que reciben NIASPAN. El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumenta cuando se coadministran lovastatin o simvastatin con NIASPAN, particularmente en pacientes mayores y pacientes con diabetes, insuficiencia renal o hipotiroidismo no controlado. (5.1)
- Anormalidades y control de la enzima hepática: Pueden producirse elevaciones persistentes de las transaminasas hepáticas. Es necesario controlar las enzimas hepáticas antes y durante el tratamiento. (5.2)
- Se debe tener precaución en pacientes con angina inestable o en la fase aguda de un IM. (5)

- NIASPAN puede aumentar los niveles de glucosa en suero. Los niveles de glucosa se deberían controlar con atención en pacientes con diabetes o potencialmente diabéticos, en particular durante los primeros meses de uso o de ajuste de la dosis. (5.3)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes (incidencia >5% y mayor que con placebo) son enrojecimiento, diarrea, náuseas, vómitos, aumento de tos y prurito. (6.1)

Se puede reducir la frecuencia o la gravedad del enrojecimiento de la piel por medio de un pretratamiento con aspirina (hasta la dosis recomendada de 325 mg administrada 30 minutos antes de la dosis de NIASPAN). (2)

Para informar sobre SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Abbott Laboratories al 1-800-633-9110 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o al sitio web www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Estatinas: Se recomienda precaución al recetar niacina con estatinas, dado que estos agentes pueden aumentar el riesgo de miopatía/rhabdomiólisis. (5.1, 7.1)
- Secuestrante de ácidos biliares: Los secuestrantes de ácidos biliares tienen una alta capacidad enlazante con la niacina y deben administrarse por lo menos de 4 a 6 horas antes de la administración de NIASPAN. (7.2)

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Insuficiencia renal: NIASPAN se debería utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. (5, 8.6)
- Insuficiencia hepática: NIASPAN está contraindicado en pacientes con hepatopatía activa o disfunción hepática idiópatóca o significativa, o niveles elevados idiópatócos de las transaminasas séricas. (4, 5, 5.2, 8.7)

Consulte el punto 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y el etiquetado para pacientes aprobado por la FDA

Revisado: 12/2010

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN: CONTENIDO*

- INDICACIONES Y USO
- DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN
- FORMAS DE ADMINISTRACIÓN Y CONCENTRACIÓN DE LA DOSIS
- CONTRAINDICACIONES
- ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES
 - Músculo Esquelético
 - Disfunción Hepática
 - Anormalidades Analíticas
- REACCIONES ADVERSAS
 - Experiencia Obtenida en Estudios Clínicos
 - Experiencia Posterior a la Comercialización
- INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS
 - Estatinas
 - Secuestrantes de Ácidos Biliares
 - Aspirina
 - Terapia Antihipertensiva
 - Otras
 - Interacciones en las pruebas de laboratorio
- USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS
 - Embarazo
 - Madres Lactantes
 - Uso Pediátrico
 - Uso Geriátrico
 - Insuficiencia Renal
 - Insuficiencia Hepática
 - Sexo
- SOBREDOSIS
- DESCRIPCIÓN
- FARMACOLOGÍA CLÍNICA
 - Mecanismo de Acción
 - Farmacodinámica
 - Farmacocinética
- TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA
 - Carcinogénesis y Mutagénesis y Alteración de la Fertilidad
- ESTUDIOS CLÍNICOS
 - Estudios Clínicos de Niacina
 - Estudios Clínicos de NIASPAN
 - Estudios Clínicos de NIASPAN y Lovastatin
 - Estudios Clínicos de NIASPAN y Simvastatin
- PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO
- INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE
 - Orientación al Paciente

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no están enumeradas

INFORMACIÓN COMPLETA SOBRE LA PRESCRIPCIÓN

1 INDICACIONES Y USO

La terapia con hipolipemiantes debería ser solamente uno de los componentes de la intervención de múltiples factores de riesgo en los individuos que presentan un riesgo significativamente mayor de enfermedad vascular aterosclerótica debido a la hiperlipidemia. La terapia con niacina se indica como un complemento de la dieta cuando no se logra una respuesta adecuada a una dieta con bajo contenido de grasas saturadas y colesterol, y a otras medidas no farmacológicas aisladas.

1. NIASPAN está indicado para reducir los niveles elevados de TC, LDL-C, Apo B y TG, y para aumentar el HDL-C en pacientes con hiperlipidemia primaria y dislipidemia mixta.
2. Se indica NIASPAN en combinación con simvastatin o lovastatin para el tratamiento de la hiperlipidemia primaria y la dislipidemia mixta cuando el tratamiento de monoterapia con NIASPAN, simvastatin o lovastatin no resulta adecuado.
3. En pacientes con antecedentes de infarto de miocardio e hiperlipidemia, se indica niacina para reducir el riesgo de infarto de miocardio recurrente no mortal.
4. En pacientes con antecedentes de arteriopatía coronaria (CAD) e hiperlipidemia, se indica niacina, en combinación con una resina captadora de ácidos biliares, para reducir la progresión de la enfermedad aterosclerótica o favorecer su regresión.
5. Se indica NIASPAN en combinación con una resina captadora de ácidos biliares para reducir los niveles elevados de TC y LDL-C en pacientes adultos con hiperlipidemia primaria.
6. La niacina también se indica como terapia complementaria para el tratamiento de pacientes adultos con hipertrigliceridemia grave que presentan riesgo de pancreatitis y que no responden de manera adecuada a una dieta determinada para controlarlos.

Limitaciones de uso

No se han establecido beneficios incrementales al coadministrar NIASPAN con simvastatin o lovastatin respecto de la mortalidad y morbilidad cardiovascular superiores a los demostrados con la monoterapia con niacina, simvastatin y lovastatin.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

NIASPAN debería tomarse antes de acostarse, luego de un refrigerio de bajo contenido graso, y las dosis deberían ser individualizadas de acuerdo con la respuesta del paciente. La terapia con NIASPAN debe iniciarse con 500 mg antes de acostarse, a fin de reducir la incidencia y la gravedad de los efectos secundarios que pueden presentarse durante la primera etapa de la terapia. El incremento de la dosis recomendada se muestra en la Tabla 1 a continuación.

Tabla 1. Dosificación recomendada

	Semana(s)	Dosis diaria	Dosificación de NIASPAN
PROGRAMA INICIAL DE AJUSTE DE DOSIS	1 a 4	500 mg	1 comprimido de 500 mg de NIASPAN antes de acostarse
	5 a 8	1000 mg	1 comprimido de 1000 mg de NIASPAN o 2 comprimidos de 500 mg de NIASPAN antes de acostarse
	*	1500 mg	2 comprimidos de NIASPAN de 750 mg o 3 comprimidos de NIASPAN de 500 mg antes de acostarse
	*	2000 mg	2 comprimidos de NIASPAN de 1000 mg o 4 comprimidos de NIASPAN de 500 mg antes de acostarse

* Después de la Semana 8, ajuste la dosis según la respuesta y la tolerancia del paciente. Si la respuesta a 1000 mg diarios no es la adecuada, aumente la dosis a 1500 mg diarios y posteriormente, de ser necesario, se puede aumentar a 2000 mg diarios. La dosis diaria no debería aumentarse en más de 500 mg en un período de 4 semanas y no se recomiendan dosis superiores a 2000 mg diarios. Las mujeres pueden responder a una dosis menor que los hombres.

Dosis de mantenimiento

La dosificación diaria de NIASPAN no debería aumentarse en más de 500 mg en ningún período de 4 semanas. La dosis de mantenimiento recomendada es de 1000 mg (dos comprimidos de 500 mg o uno de 1000 mg) a 2000 mg (dos comprimidos de 1000 mg o cuatro de 500 mg) una vez por día antes de acostarse. No se recomiendan dosis superiores a 2000 mg diarios. Las mujeres pueden responder a dosis menores de NIASPAN que los hombres [consulte Estudios Clínicos (14.2)].

Los estudios de biodisponibilidad de una dosis única demostraron que dos de las concentraciones del comprimido de 500 mg y una del comprimido de 1000 mg son intercambiables, pero no son intercambiables las concentraciones de tres de los comprimidos de 500 mg y dos de los comprimidos de 750 mg.

Si no es suficiente la respuesta lipídica a NIASPAN por sí sola o si dosis más elevadas de NIASPAN no se toleran bien, algunos pacientes pueden beneficiarse con la terapia combinada con una resina captadora de ácidos biliares o estatina [consulte Interacciones Farmacológicas (7.3), la Terapia Concomitante a continuación y Estudios Clínicos (14.3, 14.4)].

Se puede reducir la frecuencia o la gravedad del enrojecimiento [consulte Reacciones Adversas (6.1)] por medio de un pretratamiento con aspirina (hasta la dosis recomendada de 325 mg administrada 30 minutos antes de la dosis de NIASPAN). La tolerancia a este enrojecimiento se desarrolla rápidamente en el transcurso de varias semanas. El enrojecimiento, el prurito y las molestias gastrointestinales también se reducen en gran medida con el aumento paulatino de la dosis de niacina y evitando la administración con el estómago vacío. Se debería evitar el consumo concomitante de bebidas calientes o alcohólicas o de alimentos picantes cerca del horario de ingestión de NIASPAN, ya que puede incrementar los efectos secundarios de enrojecimiento y prurito.

Las dosis equivalentes de NIASPAN no se deben reemplazar con las preparaciones de niacina de liberación sostenida (liberación modificada, liberación programada) o niacina (cristalina) de liberación inmediata [consulte Advertencias y Precauciones (5)]. Los pacientes que previamente recibieron otros productos de niacina deben comenzar con el programa de ajuste de NIASPAN recomendado (consulte la Tabla 1) y posteriormente se debería personalizar la dosis según la respuesta de cada paciente.

Si la terapia con NIASPAN se suspende por un período prolongado, el restablecimiento del tratamiento debería incluir una fase de ajuste de la dosis (consulte la Tabla 1).

Los comprimidos de NIASPAN deben tomarse enteros sin partirse, triturarse ni masticarse antes de tragarlos.

Terapia Concomitante

Terapia Concomitante con Lovastatin o Simvastatin

Los pacientes que ya reciben una dosis estable de lovastatin o simvastatin y que requieren una mayor disminución de TG o un mayor aumento de HDL (p. ej., para lograr los objetivos de no HDL-C del NCEP) podrían recibir ajustes de la dosis concomitante con NIASPAN de acuerdo con el programa de ajuste inicial recomendado de NIASPAN [consulte Dosificación y Administración (2)]. Para los pacientes que ya reciben una dosis estable de NIASPAN y que requieren una mayor disminución del LDL (p. ej., para alcanzar los objetivos de LDL-C del NCEP), la dosis inicial recomendada de lovastatin y simvastatin generalmente es de 20 mg una vez por día. Los ajustes de la dosis se deberían realizar en intervalos de 4 semanas o más. La terapia combinada con NIASPAN y lovastatin, o NIASPAN y simvastatin, no debería exceder las dosis de 2000 mg de NIASPAN y 40 mg de lovastatin o simvastatin diarias.

Dosificación en Pacientes con Insuficiencia Renal o Hepática

No se ha estudiado el uso de NIASPAN en pacientes con insuficiencia renal o hepática. NIASPAN está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática idiopática o significativa. NIASPAN se debería utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal [consulte Advertencias y Precauciones (5)].

3 FORMAS DE ADMINISTRACIÓN Y CONCENTRACIÓN DE LA DOSIS

- Comprimidos de 500 mg no ranurados, recubiertos con una película color anaranjado medio, en forma de cápsula
- Comprimidos de 750 mg no ranurados, recubiertos con una película color anaranjado medio, en forma de cápsula
- Comprimidos de 1000 mg no ranurados, recubiertos con una película color anaranjado medio, en forma de cápsula

4 CONTRAINDICACIONES

NIASPAN está contraindicado en pacientes con las siguientes afecciones:

- Hepatopatía activa o niveles elevados idiopáticos persistentes de transaminasas hepáticas [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)]
- Pacientes con úlcera péptica activa
- Pacientes con hemorragia arterial
- Hipersensibilidad a la niacina o a alguno de los componentes de este fármaco [consulte Reacciones Adversas (6.1)]

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Las preparaciones de NIASPAN no se deberían reemplazar por dosis equivalentes de niacina (cristalina) de liberación inmediata. Para los pacientes que pasan de niacina de liberación inmediata a NIASPAN, la terapia con NIASPAN debería iniciarse con dosis bajas (es decir, 500 mg antes de acostarse) y la dosis de NIASPAN deberá ajustarse después de acuerdo con la respuesta terapéutica deseada [consulte Dosificación y Administración (2)].

Se recomienda precaución también en el uso de NIASPAN en pacientes con angina inestable o en la fase aguda del IM, especialmente cuando dichos pacientes también están recibiendo fármacos vasoactivos tales como nitratos, bloqueadores del canal de calcio o agentes bloqueadores adrenérgicos.

La niacina es metabolizada rápidamente por el hígado y excretada a través de los riñones. NIASPAN está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática idiopática o significativa [consulte Contraindicaciones (4) y Advertencias y Precauciones (5.2)], y se debería utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal. Se debería controlar atentamente a los pacientes con antecedentes de ictericia, enfermedad hepatobiliar o úlcera péptica durante la terapia con NIASPAN.

5.1 Músculo Esquelético

Se han asociado casos de rabdomiólisis con la administración concomitante de dosis de alteración de lípidos (≥ 1 g/día) de niacina y estatinas. Los médicos que consideren la terapia combinada con estatinas y NIASPAN deberían sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos posibles, y deberían controlar atentamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de dolor, sensibilidad o debilidad musculares,

particularmente en los primeros meses de terapia y durante períodos de ajuste ascendente de la dosis de cualquiera de los fármacos. En estas situaciones se deberían considerar las determinaciones periódicas de los niveles séricos de creatina fosfocinasa (CPK) y de potasio, pero no existe la certeza de que ese control vaya a prevenir la presentación de cuadros graves de miopatía.

El riesgo de miopatía y rhabdomiólisis aumenta cuando se coadministran lovastatin o simvastatin con NIASPAN, particularmente en pacientes mayores y pacientes con diabetes, insuficiencia renal o hipotiroidismo no controlado.

5.2 Disfunción Hepática

Ha habido casos de toxicidad hepática grave, incluso necrosis hepática fulminante, en pacientes que han reemplazado los productos de niacina de liberación sostenida (liberación modificada, liberación programada) por niacina (cristalina) de liberación inmediata en dosis equivalentes.

NIASPAN debería ser usado con precaución en pacientes que consumen cantidades importantes de alcohol o tienen antecedentes de hepatopatías. Las hepatopatías activas o los niveles elevados idiomáticos de transaminasas constituyen contraindicaciones para el uso de NIASPAN.

Las preparaciones de niacina han sido asociadas a pruebas hepáticas anormales. En tres ensayos clínicos controlados con placebo que incluyeron ajustes en la dosis final diaria de NIASPAN de 500 a 3000 mg, 245 pacientes recibieron NIASPAN durante una duración media de 17 semanas. Ningún paciente con niveles normales de transaminasas séricas (AST, ALT) en el nivel basal experimentó elevaciones superiores a 3 veces el límite superior normal (ULN) durante el tratamiento con NIASPAN. En estos estudios, menos del 1% (2/245) de los pacientes tratados con NIASPAN suspendió la terapia por elevaciones de las transaminasas superiores a 2 veces el ULN. En tres estudios de seguridad y eficacia con un comprimido combinado de NIASPAN y lovastatin que incluyeron ajustes de la dosis diaria final (expresados como mg de niacina/mg de lovastatin) de 500 mg/10 mg a 2500 mg/40 mg, diez de los 1028 pacientes (1.0%) experimentaron elevaciones reversibles de AST/ALT hasta más de 3 veces el ULN. Tres de las diez elevaciones ocurrieron en dosis fuera del límite de dosificación recomendado de 2000 mg/40 mg; ninguno de los pacientes que recibió 1000 mg/20 mg tuvo elevaciones 3 veces mayores de AST/ALT.

La niacina de liberación prolongada y el simvastatin pueden producir resultados anormales en las pruebas hepáticas. En un estudio controlado con simvastatin, de 24 semanas con dosis combinadas fijas de NIASPAN y simvastatin en 641 pacientes, no se registraron aumentos persistentes (más de 3 veces el ULN) en las transaminasas séricas. En tres estudios clínicos controlados con placebo de niacina de liberación prolongada, ningún paciente con niveles normales de transaminasas séricas en el nivel basal presentó elevaciones de más de 3 veces el ULN. Se registraron aumentos persistentes (más de 3 veces el ULN) en los niveles de transaminasas séricas en aproximadamente el 1% de los pacientes que recibieron simvastatin en los estudios clínicos. Al interrumpir o suspender el tratamiento farmacológico en estos pacientes, los niveles de transaminasas normalmente descendieron lentamente hasta alcanzar los niveles de pretratamiento. Los aumentos no estuvieron asociados con ictericia ni con otros signos o síntomas clínicos. No hubo evidencia de hipersensibilidad.

En los ensayos clínicos controlados con placebo y en el estudio de extensión a largo plazo, las elevaciones en las transaminasas no parecieron estar relacionadas con la duración del tratamiento; las elevaciones en los niveles de AST sí parecieron estar relacionadas con la dosis. Las elevaciones de las transaminasas se pudieron revertir al suspender NIASPAN. Se deberían realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes durante la terapia con NIASPAN. Los niveles de las transaminasas séricas, incluso AST y ALT (SGOT y SGPT), se deben monitorear antes de que comience el tratamiento, cada 6 a 12 semanas durante el primer año y periódicamente a continuación (p. ej., en intervalos de aproximadamente 6 meses). Se debería prestar atención especial a los pacientes que desarrollen niveles elevados de transaminasas séricas, y en estos pacientes se deben repetir las mediciones de manera inmediata y en lo sucesivo se deben realizar más frecuentemente. Si los niveles de transaminasas muestran evidencia de progresión, particularmente si se elevan a 3 veces el ULN y son persistentes, o si están asociados a síntomas de náusea, fiebre o malestar general, se debería suspender el fármaco.

5.3 Anormalidades Analíticas

Aumento de la Glucosa en Sangre: El tratamiento con niacina puede aumentar la glucosa en sangre en ayunas. Se deben realizar controles frecuentes de la glucosa en sangre para verificar que el fármaco no esté produciendo efectos adversos. Los pacientes diabéticos pueden presentar un aumento de la intolerancia a la glucosa relacionado con la dosis. Los pacientes con diabetes o potencialmente diabéticos deben ser controlados cuidadosamente durante el tratamiento con NIASPAN, en particular durante los primeros meses de uso o de ajuste de la dosis; pueden ser necesarios ajustes en la dieta o terapia hipoglucémica.

Disminución del recuento de plaquetas: NIASPAN ha sido asociado a reducciones del recuento de plaquetas. Estas reducciones son pequeñas pero estadísticamente significativas y están relacionadas con la dosis (media de -11% con 2000 mg). Se debería tener precaución cuando se administra NIASPAN de manera concomitante con anticoagulantes y es necesario controlar con atención el recuento de plaquetas en tales pacientes.

Aumento en el Tiempo de Protrombina (TP): NIASPAN ha sido asociado a elevaciones pequeñas pero estadísticamente significativas en el tiempo de protrombina (media de aproximadamente +4%); en consecuencia, se debería evaluar cuidadosamente a los pacientes que se someten a cirugías. Se debería tener precaución cuando se administra

NIASPAN de manera concomitante con anticoagulantes y es necesario controlar atentamente el tiempo de protrombina en tales pacientes.

Aumento del Ácido Úrico: Se han presentado niveles elevados de ácido úrico con la terapia con niacina; por lo tanto, se debe tener precaución en pacientes con predisposición a gota.

Disminución de Fósforo: En ensayos controlados con placebo, se asoció NIASPAN a reducciones en los niveles de fósforo. Estas reducciones son pequeñas pero estadísticamente significativas y están relacionadas con la dosis (media de -13% con 2000 mg). Aunque estas reducciones fueron transitorias, los niveles de fósforo deben controlarse periódicamente en pacientes con riesgo de hipofosfatemia.

6 REACCIONES ADVERSAS

Debido a que los estudios clínicos se llevan a cabo bajo condiciones muy diversas, los porcentajes de reacciones adversas que se observan en los estudios clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con los porcentajes de los estudios clínicos de otro fármaco, y es posible que no reflejen los porcentajes observados en la práctica clínica.

6.1 Experiencia Obtenida en Estudios Clínicos

En la base de datos de ensayos clínicos controlados con placebo de 402 pacientes (intervalo etario de 21 a 75 años, 33% de mujeres, 89% de caucásicos, 7% de raza negra, 3% de hispanos, 1% de asiáticos) con una mediana de la duración del tratamiento de 16 semanas, el 16% de los pacientes tratados con NIASPAN y el 4% de los pacientes tratados con placebo suspendieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas más comunes en el grupo de pacientes tratados con NIASPAN que condujeron a la suspensión del tratamiento y que se presentaron en un porcentaje mayor que las del grupo con placebo fueron enrojecimiento (6% frente a 0%), erupción (2% frente a 0%), diarrea (2% frente a 0%), náuseas (1% frente a 0%) y vómitos (1% frente a 0%). Las reacciones adversas más comúnmente informadas (incidencia >5% y mayor que en el grupo con placebo) en la base de datos de ensayos clínicos controlados con NIASPAN de 402 pacientes fueron enrojecimiento, diarrea, náuseas, vómitos, aumento de tos y prurito.

En los estudios clínicos controlados con placebo, los episodios de enrojecimiento (es decir, calor, rubor, picazón u hormigueo) fueron la reacción adversa más común emergente del tratamiento (informados por el 88% de los pacientes) con NIASPAN. Los informes espontáneos sugieren que el enrojecimiento puede estar acompañado por mareos, taquicardia, palpitaciones, falta de aliento, sudoración, sensación de ardor/sensación de ardor en la piel, escalofríos o edema, los que en raras ocasiones pueden inducir un síncope. En estudios fundamentales, el 6% (14/245) de los pacientes tratados con NIASPAN suspendieron la terapia a causa del enrojecimiento. En comparaciones de niacina de liberación inmediata (IR) con NIASPAN, aunque la proporción de pacientes con enrojecimiento era similar, se informaron menos episodios de enrojecimiento en los pacientes que recibieron NIASPAN. Después de 4 semanas de terapia de mantenimiento con dosis diarias de 1500 mg, la incidencia de enrojecimiento durante el período de 4 semanas promedió 8.6 episodios por paciente para la niacina IR, contra 1.9 para el NIASPAN.

Otras reacciones adversas observadas en $\geq 5\%$ de los pacientes tratados con NIASPAN y con una incidencia mayor que en el grupo con placebo se muestran a continuación en la Tabla 2.

Tabla 2. Reacciones Adversas Emergentes del Tratamiento por Nivel de Dosis en $\geq 5\%$ de los Pacientes y con una Incidencia Mayor que en el Grupo con Placebo, Independientemente de la Evaluación de Causalidad en Ensayos Clínicos Controlados con Placebo

	Tratamiento con NIASPAN en Estudios Controlados con Placebo [®]				
	Dosis Diaria de Mantenimiento Recomendada [†]				
	Placebo (n = 157)	500 mg [‡] (n = 87)	1000 mg (n = 110)	1500 mg (n = 136)	2000 mg (n = 95)
	%	%	%	%	%
Trastornos Gastrointestinales					
Diarrea	13	7	10	10	14
Náuseas	7	5	6	4	11
Vómitos	4	0	2	4	9
Respiratorio					
Tos, aumento de	6	3	2	< 2	8
Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo					
Prurito	2	8	0	3	0
Erupción	0	5	5	5	0
Trastornos Vasculares					
Enrojecimiento [§]	19	68	69	63	55

Nota: Los porcentajes se calcularon a partir de la cantidad total de pacientes en cada columna.

[†] Las reacciones adversas se informan con la dosis inicial cuando se presentan.

[®] Resultados combinados de estudios controlados con placebo; para NIASPAN, n = 245 y mediana de la duración del tratamiento = 16 semanas. La cantidad de pacientes de NIASPAN (n) no es acumulativa a través de las dosis.

[‡] La dosis de 500 mg/día no está dentro del rango de dosificación diaria de mantenimiento recomendado [consulte Dosificación y Administración (2)].

* 10 pacientes suspendieron el tratamiento antes de recibir 500 mg; por lo tanto, no están incluidos.

En general, la incidencia de las reacciones adversas fue superior en las mujeres que en los hombres.

6.2 Experiencia Posterior a la Comercialización

Dado que las reacciones indicadas a continuación fueron informadas de manera voluntaria y que se trata de una población de tamaño desconocido, generalmente no es posible calcular la frecuencia de estas reacciones con precisión ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Se han identificado las siguientes reacciones adversas adicionales durante el uso posterior a la aprobación de NIASPAN:

Reacciones de hipersensibilidad, que incluyen anafilaxia, angioedema, urticaria, enrojecimiento, disnea, edema de lengua, edema de laringe, edema facial, edema periférico, laringismo y erupción vesiculobulosa; erupción maculopapular; piel seca; taquicardia; palpitaciones; fibrilación auricular; otras arritmias cardíacas; síncope; hipotensión; hipotensión postural; visión borrosa; edema macular; úlceras pépticas; eructos; flatulencia; hepatitis; ictericia; disminución de la tolerancia a la glucosa; gota; mialgia; miopatía; mareos; insomnio; astenia; nerviosismo; parestesia; disnea; sudoración; sensación de ardor/sensación de ardor en la piel; decoloración de la piel y migraña.

Anormalidades Analíticas Clínicas

Químicas: Elevaciones en las transaminasas séricas [consulte Advertencias y Precauciones (5.2)], LDH, glucosa en ayunas, ácido úrico, bilirrubina total, amilasa y creatina cinasa, y reducciones de fósforo.

Hematología: Reducciones leves en los recuentos de plaquetas y prolongación del tiempo de protrombina [consulte Advertencias y Precauciones (5.3)].

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Estatinas

Se recomienda precaución al recetar niacina (≥ 1 gm/día) con estatinas, dado que estos agentes pueden aumentar el riesgo de miopatía y rhabdomiólisis. La terapia combinada con NIASPAN y lovastatin, o NIASPAN y simvastatin, no debería exceder las dosis de 2000 mg de NIASPAN y 40 mg de lovastatin o simvastatin diarias. [consulte Advertencias y Precauciones (5) y Farmacología Clínica (12.3)].

7.2 Secuestrantes de Ácidos Biliares

Un estudio *in vitro* sugiere que las resinas captadoras de ácidos biliares tienen una alta capacidad enlazante con niacina. Por lo tanto, deben transcurrir de 4 a 6 horas, o el mayor intervalo posible, entre la ingestión de resinas captadoras de ácidos biliares y la administración de NIASPAN [consulte Farmacología Clínica (12.3)].

7.3 Aspirina

El uso concomitante de aspirina puede disminuir el aclaramiento metabólico del ácido nicotínico. Se desconoce la importancia clínica de este hallazgo.

7.4 Terapia Antihipertensiva

La niacina puede potenciar los efectos de agentes bloqueadores ganglionares y de agentes vasoactivos, lo que ocasiona hipotensión postural.

7.5 Otras

Las vitaminas u otros suplementos nutricionales que contienen altas dosis de niacina o compuestos relacionados, tales como la nicotinamida, pueden potenciar los efectos adversos de NIASPAN.

7.6 Interacciones en las Pruebas de Laboratorio

La niacina puede producir elevaciones falsas en algunas determinaciones fluorométricas de catecolaminas en plasma o en orina. La niacina puede también proporcionar reacciones positivas erróneas con la solución de sulfato cúprico (reactivo de Benedict) en pruebas de glucosa en orina.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría de Embarazo C.

No se han realizado estudios de reproducción en animales con niacina ni con NIASPAN. Tampoco se sabe si la niacina en dosis usadas normalmente para trastornos lipídicos puede causar daños en el feto cuando se administra a embarazadas o si puede afectar la capacidad reproductiva. Si una mujer a la que se le administra niacina para la hiperlipidemia primaria queda embarazada, el fármaco debería suspenderse. Si una mujer que está bajo tratamiento con niacina por hipertrigliceridemia queda embarazada, los riesgos y los beneficios de continuar con la terapia deberían evaluarse individualmente.

Todas las estatinas están contraindicadas en mujeres embarazadas o que amamantan. Cuando se administra NIASPAN con una estatina a una mujer con capacidad de concebir, consulte la categoría de embarazo y la etiqueta del producto para la estatina.

8.3 Madres Lactantes

La niacina se excreta por la leche materna, pero se desconoce la dosis real infantil o la dosis infantil como porcentaje de la dosis materna. Debido al riesgo posible de reacciones adversas graves en niños lactantes por consumir dosis de ácido nicotínico que alteran los lípidos, se debería decidir si se suspenderá la lactancia o el fármaco, teniendo en cuenta la importancia del fármaco para la madre. No se realizaron estudios acerca de los efectos de NIASPAN en madres lactantes.

8.4 Uso Pediátrico

No se han determinado la eficacia ni la seguridad de la terapia con niacina en pacientes pediátricos (≤ 16 años).

8.5 Uso Geriátrico

De 979 pacientes en estudios clínicos con NIASPAN, el 21% tenía 65 años o más. No se observaron diferencias generales en la seguridad ni en la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, y otras experiencias clínicas informadas tampoco registraron diferencias entre las respuestas de los pacientes mayores y la de los pacientes jóvenes, pero la mayor sensibilidad de algunos individuos mayores no puede descartarse.

8.6 Insuficiencia Renal

No se han realizado estudios en esta población. NIASPAN se debería utilizar con precaución en pacientes con insuficiencia renal [consulte Advertencias y Precauciones (5)].

8.7 Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios en esta población. NIASPAN se debería utilizar con precaución en pacientes que tienen antecedentes de hepatopatías o que consumen cantidades sustanciales de alcohol. La hepatopatía activa, los niveles elevados idiópatócos de transaminasas y la disfunción hepática idiópatóca o significativa constituyen contraindicaciones para el uso de NIASPAN [consulte Contraindicaciones (4.0) y Advertencias y Precauciones (5.2)].

8.8 Sexo

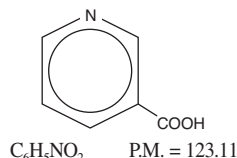
La información obtenida en los ensayos clínicos sugiere que las mujeres tienen una respuesta hipolipidémica mayor que los hombres con dosis equivalentes de NIASPAN.

10 SOBREDOSIS

Se deberían tomar medidas inmediatas de apoyo en caso de una sobredosis.

11 DESCRIPCIÓN

NIASPAN (comprimidos de niacina de liberación prolongada, recubiertos con una película) contiene niacina, que en dosis terapéuticas es un agente antihiperlipidémico. La niacina (ácido nicotínico o ácido 3-piridincarboxílico) es un polvo blanco y cristalino, muy soluble en el agua, con la siguiente fórmula estructural:



NIASPAN es un comprimido no ranurado, recubierto con una película color anaranjado medio, para administración oral y está disponible en tres concentraciones de niacina: 500, 750 y 1000 mg. Los comprimidos de NIASPAN también contienen los ingredientes inactivos hipromelosa, povidona, ácido esteárico y polietilenglicol, y los siguientes agentes colorantes: Laca de aluminio FCF amarillo crepúsculo/amarillo n.º 6 FD&C, óxidos de hierro sintético amarillo y rojo, y dióxido de titanio.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de Acción

El mecanismo por el cual la niacina altera los lipogramas aún no ha sido bien definido. Puede requerir varias acciones que incluyen la inhibición parcial de la liberación de ácidos grasos libres del tejido adiposo y el aumento de la actividad de la lipoproteína lipasa, que pueden aumentar la proporción de eliminación del triglicérido quilomérico del plasma. La niacina disminuye la velocidad de la síntesis hepática de VLDL y LDL, y no parece afectar la excreción fecal de las grasas, los esteroides o los ácidos biliares.

12.2 Farmacodinámica

La niacina actúa en el cuerpo después de la conversión a nicotinamida adenina dinucleótido (NAD) en el sistema de la coenzima NAD. La niacina (pero no la nicotinamida) en dosis de gramos reduce el colesterol total (TC), las lipoproteínas de baja densidad-colesterol (LDL-C) y los triglicéridos (TG), e incrementa la lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-C). La magnitud de las respuestas individuales de los lípidos y de las lipoproteínas puede verse influenciada por la gravedad y el tipo de anomalía de lípidos subyacente. El aumento de HDL-C está asociado a un aumento de la apolipoproteína A-I (Apo A-I) y a un cambio en la distribución de las subfracciones de HDL. Estos cambios incluyen un aumento en la proporción de HDL₂-HDL₃ y una elevación en la lipoproteína A-I (Lp A-I, una partícula de HDL-C que contiene solamente Apo A-I). El tratamiento con niacina también disminuye los niveles en suero de la apolipoproteína B-100 (Apo B), el principal componente proteico de las fracciones de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) y LDL, y de Lp(a), una forma variante de LDL asociada independientemente al riesgo coronario. Por otra parte, los informes preliminares sugieren que la niacina genera transformaciones favorables en el tamaño de las partículas de LDL, aunque la relevancia clínica de este efecto requiere mayor investigación. No se ha establecido el efecto de los cambios inducidos por la niacina en lípidos/proteínas en la morbilidad o mortalidad cardiovascular en individuos sin enfermedades coronarias preexistentes.

Varios estudios clínicos han demostrado que los niveles elevados de TC, LDL-C y Apo B favorecen la aterosclerosis humana. De manera similar, los niveles bajos de HDL-C se asocian al desarrollo de aterosclerosis. Las investigaciones epidemiológicas han

establecido que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular varían de manera directa en relación con el nivel de Colesterol Total y LDL-C, y de manera inversa en relación con el nivel de HDL-C.

Al igual que las LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos enriquecidas en colesterol, incluidas las VLDL, las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y sus remanentes, también pueden promover la aterosclerosis. Normalmente, las concentraciones plasmáticas elevadas de TG se encuentran en una tríada con bajos niveles de HDL-C y partículas pequeñas de LDL, además de estar asociadas a factores de riesgo metabólico no lipídicos de cardiopatía coronaria (CHD). Como tal, las concentraciones plasmáticas totales de TG no han demostrado ser un factor de riesgo independiente de CHD de manera sistemática. Por otra parte, no se ha determinado el efecto independiente de aumentar el HDL-C o reducir los TG en el riesgo de morbilidad y mortalidad coronaria y cardiovascular.

12.3 Farmacocinética

Absorción

Debido a un metabolismo de primer paso extenso y saturable, las concentraciones de niacina en la circulación general son dependientes de la dosis y muy variables. El tiempo hasta alcanzar las concentraciones máximas de niacina en plasma fue de aproximadamente 5 horas tras la administración de NIASPAN. Para reducir el riesgo de trastornos gastrointestinales (GI), se recomienda la administración de NIASPAN con una comida o refrigerio de bajo contenido graso.

Los estudios de biodisponibilidad de dosis única demostraron que las concentraciones de los comprimidos de 500 mg y 1000 mg son formas de dosificación equivalentes, pero las concentraciones de los comprimidos de 500 mg y 750 mg no son formas de dosificación equivalentes.

Metabolismo

El perfil farmacocinético de la niacina es complicado debido al extenso metabolismo de primer paso, que es específico a la proporción de dosis y, en las dosis usadas para el tratamiento de la dislipidemia, es saturable. En humanos, una vía es a través de un paso de conjugación simple con glicina para formar ácido nicotínico (ANU). El ANU luego se excreta en la orina, aunque puede haber una pequeña cantidad de metabolismo reversible que vuelve a la niacina. La otra vía da como resultado la formación de nicotinamida adenina dinucleótido (NAD). Aún no queda claro si la nicotinamida se forma como precursor del NAD o después de su síntesis. La nicotinamida se sigue metabolizando a por lo menos N-metilnicotinamida (MNA) y nicotinamida-N-óxido (NNO). La MNA se sigue metabolizando a otros dos compuestos, N-metil-2-piridona-5-carboxamida (2PY) y N-metil-4-piridona-5-carboxamida (4PY). La formación de 2PY parece prevalecer sobre 4PY en seres humanos. En las dosis usadas para tratar la hiperlipidemia, estas vías metabólicas son saturables, lo que explica la relación no lineal entre la dosis de niacina y las concentraciones en plasma, que siguen a la administración de varias dosis de NIASPAN.

La nicotinamida no tiene actividad hipolipidémica; se desconoce la actividad de los otros metabolitos.

Eliminación

Después de una única dosis o de varias dosis de niacina, aproximadamente 60 a 76% de la niacina administrada como NIASPAN se recupera en la orina como niacina y sus metabolitos; hasta 12% se recuperó como niacina sin modificar después de varias dosis. La proporción de metabolitos recuperados en la orina depende de la dosis administrada.

Uso Pediátrico

No se han realizado estudios farmacocinéticos en esta población (≤ 16 años) [consulte *Uso en Poblaciones Específicas* (8.4)].

Uso Geriátrico

No se han realizado estudios farmacocinéticos en esta población (> 65 años) [consulte *Uso en Poblaciones Específicas* (8.5)].

Insuficiencia Renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos en esta población. NIASPAN se debería utilizar con precaución en pacientes con enfermedad renal [consulte *Advertencias y Precauciones* (5)].

Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos en esta población. La hepatopatía activa, los niveles elevados idiopáticos de transaminasas y la disfunción hepática idiopática o significativa constituyen contraindicaciones para el uso de NIASPAN [consulte *Contraindicaciones* (4) y *Advertencias y Precauciones* (5.2)].

Sexo

Las concentraciones plasmáticas estables de niacina y metabolitos posteriores a la administración de NIASPAN generalmente son más altas en las mujeres que en los hombres; la magnitud de la diferencia varía según la dosis y el metabolito. Estas diferencias observadas entre los sexos en los niveles en plasma de niacina y sus metabolitos pueden deberse a las diferencias específicas del sexo en la proporción metabólica o el volumen de distribución. Sin embargo, la recuperación de la niacina y los metabolitos en la orina es generalmente similar en los hombres y en las mujeres, lo que indica que la absorción es semejante para ambos sexos [consulte *Sexo* (8.8)].

Interacciones farmacológicas

Fluvastatin

La niacina no afecta la farmacocinética de fluvastatin [consulte *Interacciones Farmacológicas* (7.1)].

Lovastatin

Cuando se coadministró NIASPAN 2000 mg con lovastatin 40 mg, NIASPAN aumentó la C_{max} y el AUC de lovastatin en un 2% y un 14%, respectivamente, y disminuyó la C_{max} y el AUC del ácido de lovastatin en un 22% y un 2%, respectivamente. La lovastatin redujo la biodisponibilidad de NIASPAN en un 2 a 3% [consulte *Interacciones Farmacológicas* (7.1)].

Simvastatin

Cuando se coadministró NIASPAN 2000 mg y simvastatin 40 mg, NIASPAN aumentó la C_{max} y el AUC de simvastatin en un 1% y 9%, respectivamente y disminuyó la C_{max} y el AUC del ácido de simvastatin en un 2% y 18%, respectivamente. La simvastatin redujo la biodisponibilidad de NIASPAN en un 2% [consulte *Interacciones Farmacológicas* (7.1)].

Secuestrantes de ácidos biliares

Se llevó a cabo un estudio *in vitro* sobre la capacidad de enlace con la niacina del colestipol y la cholestyramine. Alrededor del 98% de la niacina disponible se enlazó con el colestipol, mientras un 10 a 30% se enlazó con la cholestyramine [consulte *Interacciones Farmacológicas* (7.2)].

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis y Mutagénesis y Alteración de la Fertilidad

La niacina administrada a ratones durante toda la vida como una solución al 1% en agua bebible no fue carcinogénica. Los ratones de este estudio recibieron aproximadamente de 6 a 8 veces la dosis humana de 3000 mg/día según se determinó sobre la base de mg/m². La niacina dio resultados negativos para mutagenicidad en la prueba de Ames. No se realizaron estudios sobre la alteración de la fertilidad. No se realizaron estudios con NIASPAN referidos a la carcinogénesis, la mutagénesis ni la alteración de la fertilidad.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Estudios Clínicos de Niacina

El rol del LDL-C en la aterogénesis está sustentado por observaciones patológicas, estudios clínicos y numerosos experimentos en animales. Los estudios epidemiológicos observacionales han establecido claramente que el TC o LDL-C altos y el HDL-C bajo son factores de riesgo de CHD. Además, los niveles elevados de Lp(a) han demostrado que están asociados independientemente con el riesgo de CHD.

La capacidad de la niacina para reducir la mortalidad y el riesgo de infarto de miocardio (IM) no mortal y definido se evaluó en estudios a largo plazo. El Coronary Drug Project (Proyecto sobre Fármacos Coronarios), finalizado en 1975, se diseñó para evaluar la seguridad y la eficacia de la niacina y otros fármacos que alteran los lípidos en hombres entre 30 y 64 años con antecedentes de IM. Durante un período de observación de 5 años, el tratamiento con niacina se asoció con una disminución estadísticamente importante en IM recurrente y no mortal. La incidencia de IM no mortal y definido fue de 8.9% para los 1,119 pacientes aleatorizados que recibieron ácido nicotínico en comparación con el 12.2% para los 2,789 que recibieron placebo ($p < 0.004$). La mortalidad total fue similar en los dos grupos a los 5 años (24.4% con ácido nicotínico contra 25.4% con placebo; $p = N.S.$). En el momento en que se realizó un control de seguimiento a los 15 años, el porcentaje de muertes en el grupo tratado con niacina fue de un 11% (69) menor que el registrado en la cohorte del placebo (52.0% contra 58.2%; $p = 0.0004$). Sin embargo, la mortalidad a los 15 años no era el criterio de valoración original del Coronary Drug Project (Proyecto sobre fármacos coronarios). Además, los pacientes no habían recibido niacina durante aproximadamente 9 años y las variables de confusión, tales como el uso de medicación concomitante y los tratamientos médicos o quirúrgicos, no se controlaron.

El Cholesterol-Lowering Atherosclerosis Study (CLAS) fue una prueba de ensayo angiográfico, controlada con placebo y aleatorizada, que combinó terapia con niacina y colestipol en 162 hombres no fumadores con cirugía de derivación coronaria previa. El criterio de valoración primario cardíaco por sujeto fue el puntaje de cambio de arteria coronaria global. Después de 2 años, el 61% de los pacientes de la cohorte del placebo mostró una progresión de la enfermedad según el puntaje de cambio global ($n=82$), comparado con sólo el 38.8% de los sujetos tratados con el fármaco ($n=80$) cuando se consideraron ambas arterias: las originales y las trasplantadas ($p < 0.005$); la regresión de la enfermedad ocurrió también más frecuentemente en el grupo de los tratados con el fármaco (16.2% contra 2.4%; $p = 0.002$). En un seguimiento de este ensayo a un subgrupo de 103 pacientes tratados durante 4 años, nuevamente, en el grupo tratado con el fármaco la cantidad de pacientes que demostraron progresión fue considerablemente inferior, comparada con la cohorte del placebo (48% frente a 85%, respectivamente; $p < 0.0001$).

El estudio Familiar Atherosclerosis Treatment Study (Estudio de Tratamiento de la Aterosclerosis Familiar, FATS) realizado en 146 hombres de 62 años y más jóvenes con niveles de Apo B ≥ 125 mg/dL estableció la arteriopatía coronaria y los antecedentes familiares de enfermedades vasculares, evaluó el cambio de la gravedad de la enfermedad en las arterias coronarias proximales por medio de la arteriografía cuantitativa. Los pacientes recibieron asesoramiento sobre la dieta y se los eligió aleatoriamente para un tratamiento de terapia convencional con doble placebo (o placebo más colestipol si el LDL-C era elevado), lovastatin más colestipol o niacina más colestipol. En el grupo de terapia convencional, el 46% de los pacientes presentó una progresión de la enfermedad (y no una regresión) en al menos uno de los nueve segmentos coronarios proximales, la regresión fue el único cambio en el 11%. Por el contrario, la progresión (como el cambio único) se observó únicamente en el 25% del grupo de niacina más colestipol, mientras que la regresión se observó en el 39%. Aunque no era el criterio de valoración original del ensayo, reacciones clínicas (muerte, IM o nueva vascularización debido a angina agravada) ocurrieron en 10 de los 52 pacientes que recibieron terapia convencional, comparado con 2 de los 48 que recibieron niacina más colestipol.

El Harvard Atherosclerosis Reversibility Project (Proyecto de Reversibilidad de la Aterosclerosis de Harvard, HARP) fue un estudio de 2.5 años, aleatorizado y controlado con placebo, realizado para determinar el efecto del régimen con un fármaco antihiperlipidémico de atención escalonada, en 91 pacientes (80 hombres y 11 mujeres) con CHD y niveles de TC de nivel basal medios inferiores a 250 mg/dL y con proporciones de TC comparado con HDL-C superiores a 4.0. El tratamiento farmacológico consistió en un inhibidor de la HMG-CoA reductasa administrado solo como terapia inicial seguida por agregados de dosis variadas de un ácido nicotínico de liberación lenta, cholestyramine o gemfibrozil. El agregado de ácido nicotínico como inhibidor de la HMG-CoA reductasa dio como resultado mayores reducciones estadísticamente significativas de la media de TC, LDL-C y TG, como así también un incremento mayor en el HDL-C en la mayoría de los pacientes (40 de 44 pacientes). Las proporciones entre TC y HDL-C, y LDL-C y HDL-C se redujeron también significativamente con este régimen de combinación de fármacos [consulte *Advertencias y Precauciones* (5.1)].

14.2 Estudios Clínicos de NIASPAN

Estudios Clínicos Controlados con Placebo en Pacientes con Hiperlipidemia Primaria y Dislipidemia Mixta: En dos ensayos aleatorizados, doble ciego, paralelos, multicéntricos, controlados con placebo, con NIASPAN en dosis de 1000, 1500 ó 2000 mg diarios al acostarse, acompañado con un refrigerio de bajo contenido graso durante 16 semanas (incluidas las 4 semanas de incremento de la dosis), modificó favorablemente los perfiles lipídicos en comparación con el placebo (Tabla 3). Las mujeres parecieron tener mayor respuesta que los hombres en cada nivel de dosis de NIASPAN (consulte *Efecto del Sexo* a continuación).

Tabla 3. Respuesta Lipídica a la Terapia con NIASPAN

Tratamiento	n	Cambio Porcentual Medio desde el Nivel Basal hasta la Semana 16*							
		TC	LDL-C	HDL-C	TC/HDL-C	TG	Lp(a)	Apo B	Apo A-I
1000 mg de NIASPAN antes de acostarse	41	-3	-5	+18	-17	-21	-13	-6	+9
2000 mg de NIASPAN antes de acostarse	41	-10	-14	+22	-25	-28	-27	-16	+8
Placebo	40	0	-1	+4	-3	0	0	+1	+3
1500 mg de NIASPAN antes de acostarse	76	-8	-12	+20	-20	-13	-15	-12	+8
Placebo	73	+2	+1	+2	+1	+12	+2	+1	+2

n = cantidad de pacientes en el nivel basal;

* El cambio porcentual medio desde el nivel basal para todas las dosis de NIASPAN fue significativamente diferente ($p < 0.05$) del placebo para todos los parámetros lipídicos expuestos, excepto Apo A-I en 2000 mg.

Un estudio doble ciego, multicéntrico, de incremento forzado de la dosis, en incrementos mensuales de dosis de 500 mg de NIASPAN arrojó como resultado reducciones crecientes de aproximadamente el 5% en los niveles de LDL-C y Apo B en el espectro de dosis diaria de 500 mg a 2000 mg (Tabla 4). Nuevamente las mujeres tendieron a tener mayor respuesta al NIASPAN que los hombres (consulte *Efecto del Sexo* a continuación).

Tabla 4. Respuesta Lipídica en Estudio de Incremento de la Dosis

Tratamiento	n	Cambio Porcentual Medio desde el Nivel Basal*							
		TC	LDL-C	HDL-C	TC/HDL-C	TG	Lp(a)	Apo B	Apo A-I
Placebo‡	44	-2	-1	+5	-7	-6	-5	-2	+4
NIASPAN	87								
500 mg antes de acostarse		-2	-3	+10	-10	-5	-3	-2	+5
1000 mg antes de acostarse		-5	-9	+15	-17	-11	-12	-7	+8
1500 mg antes de acostarse		-11	-14	+22	-26	-28	-20	-15	+10
2000 mg antes de acostarse		-12	-17	+26	-29	-35	-24	-16	+12

n = cantidad de pacientes inscritos;

‡ Se muestra la información del placebo después de 24 semanas de tratamiento con placebo.

* Para todas las dosis de NIASPAN excepto 500 mg, el cambio porcentual medio con respecto al nivel basal fue significativamente diferente ($p < 0.05$) del placebo para todos los parámetros lipídicos mostrados, excepto Lp(a) y Apo A-I que fueron significativamente diferentes del placebo comenzando con 1500 mg y 2000 mg, respectivamente.

Los resultados combinados para los lípidos principales de estos tres estudios controlados con placebo se muestran a continuación (Tabla 5).

Tabla 5. Respuesta Lipídica a NIASPAN Seleccionada en Estudios Clínicos Controlados con Placebo*

Dosis de NIASPAN	n	Nivel Basal Medio y Cambio Porcentual Medio desde el Nivel Basal (percentiles 25°, 75°)		
		LDL-C	HDL-C	TG
1000 mg antes de acostarse	104			
Nivel Basal (mg/dL)		218	45	172
Cambio Porcentual		-7 (-15, 0)	+14 (+7, +23)	-16 (-34, +3)
1500 mg antes de acostarse	120			
Nivel Basal (mg/dL)		212	46	171
Cambio Porcentual		-13 (-21, -4)	+19 (+9, +31)	-25 (-45, -2)
2000 mg antes de acostarse	85			
Nivel Basal (mg/dL)		220	44	160
Cambio Porcentual		-16 (-26, -7)	+22 (+15, +34)	-38 (-52, -14)

* Representa los análisis combinados de los resultados, la duración mínima en terapia de cada dosis fue de 4 semanas.

Efecto del Sexo: Los datos combinados de los tres estudios de NIASPAN controlados con placebo en pacientes con hiperlipidemia primaria y dislipidemia mixta sugieren que en cada nivel de dosificación de NIASPAN estudiado, los cambios en las concentraciones de lípidos son mayores en las mujeres que en los hombres (Tabla 6).

Tabla 6. Efecto del Sexo en la Respuesta a la Dosis de NIASPAN

NIASPAN	n	Cambio Porcentual Medio desde el Nivel Basal							
		LDL-C		HDL-C		TG		Apo B	
		M	F	M	F	M	F	M	F
Dosis	(M/F)								
500 mg antes de acostarse	50/37	-2	-5	+11	+8	-3	-9	-1	-5
1000 mg antes de acostarse	76/52	-6*	-11*	+14	+20	-10	-20	-5*	-10*
1500 mg antes de acostarse	104/59	-12	-16	+19	+24	-17	-28	-13	-15
2000 mg antes de acostarse	75/53	-15	-18	+23	+26	-30	-36	-16	-16

n = cantidad de pacientes (sexo masculino/sexo femenino) inscritos.

* Cambio porcentual significativamente diferente entre sexos ($p < 0.05$).

Otras Poblaciones de Pacientes: En un estudio doble ciego, multicéntrico de 19 semanas, los efectos de las alteraciones lipídicas de NIASPAN (ajuste de la dosis forzado a 2000 mg antes de acostarse) se compararon con el nivel basal en pacientes cuya anomalía lipídica primaria era un nivel bajo de HDL-C ($HDL-C \leq 40$ mg/dL, $TG \leq 400$ mg/dL y $LDL-C \leq 160$, ó < 130 mg/dL en presencia de CHD). Se muestran los resultados a continuación (Tabla 7).

Tabla 7. Respuesta Lipídica a NIASPAN en Pacientes con Bajo HDL-C

NIASPAN	n	Nivel Basal Medio y Cambio Porcentual Medio desde el Nivel Basal*								
		TC	LDL-C	HDL-C	TC/HDL-C	TG	Lp(a) [†]	Apo B [†]	Apo A-I ^{††}	Lp A-I ^{††}
Nivel Basal (mg/dL)	88	190	120	31	6	194	8	106	105	32
Semana 19 (% Cambio)	71	-3	0	+26	-22	-30	-20	-9	+11	+20

n = cantidad de pacientes

* El cambio porcentual medio con respecto al nivel basal fue significativamente diferente ($p < 0.05$) para todos los parámetros lipídicos mostrados, excepto LDL-C.

† n = 72 en el nivel basal y 69 en la semana 19.

†† n = 30 en el nivel basal y en la semana 19.

Con 2000 mg diarios de NIASPAN, los cambios de mediana desde el nivel basal (25°, 75° percentiles) para LDL-C, HDL-C y TG fueron del -3% (-14, +12%), +27% (+13, +38%) y del -33% (-50, -19%), respectivamente.

14.3 Estudios Clínicos de NIASPAN y Lovastatin

Estudio Combinado con NIASPAN y Lovastatin: En un estudio doble ciego, multicéntrico, aleatorizado, paralelo de 28 semanas, se comparó un comprimido combinado de NIASPAN y lovastatin con cada componente individual en pacientes con hiperlipidemia de tipo IIa y IIb. Usando un diseño de estudio de incremento

forzado de la dosis, los pacientes recibieron cada dosis durante por lo menos 4 semanas. Los pacientes seleccionados al azar para recibir el tratamiento con el comprimido combinado de NIASPAN y lovastatin recibieron inicialmente 500 mg/20 mg (expresado como mg de niacina/mg de lovastatin) una vez por día antes de acostarse. Se aumentó la dosis en 500 mg en intervalos de 4 semanas (según el componente de NIASPAN) a una dosis máxima de 1000 mg/20 mg en la mitad de los pacientes y de 2000 mg/40 mg en la otra mitad. El grupo de monoterapia con NIASPAN se sometió a un ajuste de dosis similar de 500 mg a 2000 mg. Los pacientes seleccionados de manera aleatoria para monoterapia con lovastatin recibieron 20 mg durante 12 semanas con ajuste de dosis hasta alcanzar 40 mg durante un máximo de 16 semanas. Hasta un tercio de los pacientes seleccionados al azar para el comprimido combinado de NIASPAN y lovastatin o la monoterapia con NIASPAN suspendió la terapia antes de la Semana 28. Los resultados de este estudio mostraron que la terapia combinada disminuyó el LDL-C, TG y Lp(a), e incrementó el HDL-C dependiendo de la dosis (Tablas 8, 9, 10 y 11). Los resultados de este estudio sobre el cambio porcentual medio de LDL-C desde el nivel basal (la variable de eficacia principal) mostraron que:

1. La disminución de LDL con el comprimido combinado de NIASPAN y lovastatin fue significativamente mayor que la lograda con lovastatin 40 mg únicamente después de 28 semanas de ajuste a una dosis de 2000 mg/40 mg ($p < 0.0001$)
2. El comprimido combinado de NIASPAN y lovastatin en dosis de 1000 mg/20 mg o superiores logró una mayor disminución de LDL que NIASPAN ($p < 0.0001$)

Los resultados del LDL-C se resumen en la Tabla 8.

Tabla 8. Cambio porcentual medio de LDL-C desde el nivel basal

Semana	Comprimido Combinado de NIASPAN y Lovastatin			NIASPAN			Lovastatin		
	n*	Dosis (mg/mg)	LDL	n*	Dosis (mg)	LDL	n*	Dosis (mg)	LDL
Nivel Basal	57	-	190.9 mg/dL	61	-	189.7 mg/dL	61	-	185.6 mg/dL
12	47	1000/20	-30%	46	1000	-3%	56	20	-29%
16	45	1000/40	-36%	44	1000	-6%	56	40	-31%
20	42	1500/40	-37%	43	1500	-12%	54	40	-34%
28	42	2000/40	-42%	41	2000	-14%	53	40	-32%

* n = cantidad de pacientes restantes en el ensayo en cada momento

La terapia combinada logró un aumento significativo del HDL en comparación con la monoterapia con lovastatin y NIASPAN en todas las dosis (Tabla 9).

Tabla 9. Cambio porcentual medio de HDL-C desde el nivel basal

Semana	Comprimido Combinado de NIASPAN y Lovastatin			NIASPAN			Lovastatin		
	n*	Dosis (mg/mg)	HDL	n*	Dosis (mg)	HDL	n*	Dosis (mg)	HDL
Nivel Basal	57	-	45 mg/dL	61	-	47 mg/dL	61	-	43 mg/dL
12	47	1000/20	+20%	46	1000	+14%	56	20	+3%
16	45	1000/40	+20%	44	1000	+15%	56	40	+5%
20	42	1500/40	+27%	43	1500	+22%	54	40	+6%
28	42	2000/40	+30%	41	2000	+24%	53	40	+6%

* n = cantidad de pacientes restantes en el ensayo en cada momento

Además, la terapia combinada logró una disminución significativa de TG en dosis de 1000 mg/20 mg o superiores en comparación con la monoterapia con lovastatin y NIASPAN (Tabla 10).

Tabla 10. Cambio del porcentaje mediano de TG desde el nivel basal

Semana	Comprimido Combinado de NIASPAN y Lovastatin			NIASPAN			Lovastatin		
	n*	Dosis (mg/mg)	TG	n*	Dosis (mg)	TG	n*	Dosis (mg)	TG
Nivel Basal	57	-	174 mg/dL	61	-	186 mg/dL	61	-	171 mg/dL
12	47	1000/20	-32%	46	1000	-22%	56	20	-20%
16	45	1000/40	-39%	44	1000	-23%	56	40	-17%
20	42	1500/40	-44%	43	1500	-31%	54	40	-21%
28	42	2000/40	-44%	41	2000	-31%	53	40	-20%

* n = cantidad de pacientes restantes en el ensayo en cada momento

Los efectos de disminución de Lp(a) de la terapia combinada y la monoterapia con NIASPAN fueron similares, y ambos fueron superiores a los de lovastatin (Tabla 11). El efecto independiente de la disminución de Lp(a) con NIASPAN o con la terapia combinada sobre el riesgo de mortalidad o morbilidad coronaria y cardiovascular no se ha determinado.

Tabla 11. Cambio del porcentaje mediano de Lp(a) desde el nivel basal

Semana	Comprimido Combinado de NIASPAN y Lovastatin			NIASPAN			Lovastatin		
	n*	Dosis (mg/mg)	Lp(a)	n*	Dosis (mg)	Lp(a)	n*	Dosis (mg)	Lp(a)
Nivel Basal	57	-	34 mg/dL	61	-	41 mg/dL	60	-	42 mg/dL
12	47	1000/20	-9%	46	1000	-8%	55	20	+8%
16	45	1000/40	-9%	44	1000	-12%	55	40	+8%
20	42	1500/40	-17%	43	1500	-22%	53	40	+6%
28	42	2000/40	-22%	41	2000	-32%	52	40	0%

* n = cantidad de pacientes restantes en el ensayo en cada momento

14.4 Estudios Clínicos de NIASPAN y Simvastatin

En un estudio doble ciego, aleatorizado, multicéntrico, multinacional, con control activo, de 24 semanas, se compararon los efectos lipídicos de un comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin contra 20 mg y 80 mg de simvastatin en 641 pacientes con hiperlipidemia de tipo II o dislipidemia mixta. Después de una fase de calificación de lípidos, se determinó si los pacientes reunían los requisitos para formar parte de uno de los dos grupos de tratamiento. En el Grupo A, los pacientes tratados con monoterapia de 20 mg de simvastatin, con niveles elevados de no HDL y niveles objetivo de LDL-C según las pautas del NCEP, se asignaron de manera aleatoria a uno de los tres brazos de tratamiento: comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin 1000/20 mg, comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin 2000/20 mg, o 20 mg de simvastatin. En el Grupo B, los pacientes tratados con monoterapia de 40 mg de simvastatin, con niveles elevados de no HDL según las pautas del NCEP, independientemente del logro de los objetivos de LDL-C, se asignaron de manera aleatoria a uno de los tres brazos de tratamiento: comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin 1000/40 mg, comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin 2000/40 mg, o 80 mg de simvastatin. La terapia se inició con la dosis de 500 mg del comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin y se incrementó en 500 mg cada cuatro semanas. En consecuencia, se ajustó la dosis a 1000 mg del comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin después de cuatro semanas y a una dosis de 2000 mg del comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin luego de 12 semanas. Todos los pacientes aleatorizados a la monoterapia con simvastatin recibieron 50 mg de niacina de liberación inmediata diariamente en un esfuerzo por mantener el estudio a ciegas debido a la aparición de enrojecimiento en los grupos del comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin. Se indicó a los pacientes que tomaran 325 mg de aspirina o 200 mg de ibuprofen 30 minutos antes de tomar el medicamento doble ciego, a fin de minimizar los efectos de enrojecimiento.

En el Grupo A, el análisis de eficacia primaria consistió en una comparación del cambio porcentual medio en los niveles de no HDL entre el grupo de comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin 2000/20 mg y el grupo de 20 mg de simvastatin, y si era estadísticamente significativo, se realizaba una comparación entre el grupo de comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin 1000/20 mg y el grupo de 20 mg de simvastatin. En el Grupo B, el análisis de eficacia primaria consistió en determinar si el cambio porcentual medio en los niveles de no HDL en el grupo de comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin 2000/40 mg no fue inferior al cambio porcentual medio en el grupo de 80 mg de simvastatin y, en caso positivo, si el cambio porcentual medio en los niveles de no HDL en el grupo de comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin 1000/40 mg no fue inferior al cambio porcentual medio en el grupo de 80 mg de simvastatin.

En el Grupo A, la disminución de no HDL-C con el comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin 2000/20 y el comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin 1000/20 fue significativamente mayor en términos estadísticos que la alcanzada en el grupo de 20 mg de simvastatin después de 24 semanas ($p < 0.05$; Tabla 12). El porcentaje de finalización después de las 24 semanas fue del 72% para los brazos de comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin, y del 88% para el brazo de 20 mg de simvastatin. En el Grupo B, la disminución de no HDL-C con el comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin 2000/40 y el comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin 1000/40 no fue inferior a la alcanzada con 80 mg de simvastatin después de 24 semanas (Tabla 13). El porcentaje de finalización después de las 24 semanas fue del 78% para los brazos de comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin, y del 80% para el brazo de 80 mg de simvastatin.

El comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin no fue superior al simvastatin en la disminución de LDL-C en ninguno de los grupos, A o B. Sin embargo, el comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin fue superior al simvastatin en ambos grupos en la disminución de TG y el aumento de HDL (Tablas 14 y 15).

Tabla 12. Respuesta de No HDL al Tratamiento Luego del Cambio Porcentual Medio en el Tratamiento de 24 Semanas a partir del Nivel Basal del Grupo Tratado con 20 mg de Simvastatin

Grupo A	Comprimido Combinado de NIASPAN y Simvastatin 2000/20			Comprimido Combinado de NIASPAN y Simvastatin 1000/20			Simvastatin 20			
	Semana	n ^a	Dosis (mg/mg)	No HDL ^b (mg/dL)	n ^a	Dosis (mg/mg)	No HDL ^b (mg/dL)	n ^a	Dosis (mg/mg)	No HDL ^b (mg/dL)
Nivel Basal	56	-	163.1	108	-	164.8	102	-	163.7	
4	52	500/20	-12.9%	86	500/20	-12.8%	91	20	-8.3%	
8	46	1000/20	-17.5%	91	1000/20	-15.5%	95	20	-8.3%	
12	46	1500/20	-18.9%	90	1000/20	-14.8%	96	20	-6.4%	
24	40	2000/20	-19.5% [†]	78	1000/20	-13.6% [†]	90	20	-5.0%	
Abandonos hasta la semana 24:			28.6%			27.8%			11.8%	

^a n=cantidad de sujetos con valores en la ventana de análisis en cada punto en el tiempo
^b El cambio porcentual con respecto al nivel basal es la media basada en un modelo mixto de mediciones repetidas sin imputación por la información faltante debido a abandono del estudio.
[†] significativo frente a 20 mg de simvastatin en el criterio principal de valoración (Semana 24), *p* <0.05

Tabla 13. Respuesta de No HDL al Tratamiento Luego del Cambio Porcentual Medio en el Tratamiento de 24 Semanas a partir del Nivel Basal del Grupo Tratado con 40 mg de Simvastatin

Grupo B	Comprimido Combinado de NIASPAN y Simvastatin 2000/40			Comprimido Combinado de NIASPAN y Simvastatin 1000/40			Simvastatin 80			
	Semana	n ^a	Dosis (mg/mg)	No HDL ^b (mg/dL)	n ^a	Dosis (mg/mg)	No HDL ^b (mg/dL)	n ^a	Dosis (mg/mg)	No HDL ^b (mg/dL)
Nivel Basal	98	-	144.4	111	-	141.2	113	-	134.5	
4	96	500/40	-6.0%	108	500/40	-5.9%	110	80	-11.3%	
8	93	1000/40	-15.5%	100	1000/40	-16.2%	104	80	-13.7%	
12	90	1500/40	-18.4%	97	1000/40	-12.6%	100	80	-9.5%	
24	80	2000/40	-7.6% ^c	82	1000/40	-6.7% ^d	90	80	-6.0%	
Abandonos hasta la semana 24:			18.4%			26.1%			20.4%	

^a n=cantidad de sujetos con valores en la ventana de análisis en cada punto en el tiempo
^b El cambio porcentual con respecto al nivel basal es la media basada en un modelo mixto de mediciones repetidas sin imputación por la información faltante debido a abandono del estudio.
^c no inferior al brazo de 80 mg de simvastatin; el intervalo de confianza del 95% de la diferencia media en no HDL para el comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin de 2000/40 mg frente a 80 mg de simvastatin es (-7.7%, 4.5%)
^d no inferior al brazo de 80 mg de simvastatin; el intervalo de confianza del 95% de la diferencia media en no HDL para el comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin de 1000/40 mg frente al comprimido combinado de NIASPAN y simvastatin de 80 mg es (-6.6%, 5.3%)

Tabla 14. Cambio Porcentual Medio en los Niveles Lipídicos de las Lipoproteínas desde el Nivel Basal hasta la Semana 24

TRATAMIENTO	Grupo de Tratamiento A					
	N	LDL-C	Colesterol Total	HDL-C	TG ^a	Apo B
Nivel Basal (mg/dL)*	266	120	207	43	209	102
Simvastatin 20 mg	102	-6.7%	-4.5%	7.8%	-15.3%	-5.6%
Comprimido combinado de NIASPAN y Simvastatin 1000/20	108	-11.9%	-8.8%	20.7%	-26.5%	-13.2%
Comprimido combinado de NIASPAN y Simvastatin 2000/20	56	-14.3%	-11.1%	29.0%	-38.0%	-18.5%

* ya sea sin tratamiento previo o después de la administración de 20 mg de simvastatin
^a se informan los valores medianos de TG

Tabla 15. Cambio Porcentual Medio en los Niveles Lipídicos de las Lipoproteínas desde el Nivel Basal hasta la Semana 24

TRATAMIENTO	Grupo de Tratamiento B					
	N	LDL-C	Colesterol Total	HDL-C	TG ^a	Apo B
Nivel Basal (mg/dL)*	322	108	187	47	145	93
Simvastatin 80 mg	113	-11.4%	-6.2%	0.1%	0.3%	-7.5%
Comprimido Combinado de NIASPAN y Simvastatin 1000/40	111	-7.1%	-3.1%	15.4%	-22.8%	-7.7%
Comprimido Combinado de NIASPAN y Simvastatin 2000/40	98	-5.1	-1.6%	24.4%	-31.8%	-10.5%

* después de la administración de 40 mg de simvastatin
^a se informan los valores medianos de TG

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANEJO

Los comprimidos de NIASPAN son comprimidos no ranurados, recubiertos con una película de color anaranjado medio, en forma de cápsula (que contienen 500 ó 750 mg de niacina) o con forma ovalada (que contienen 1000 mg de niacina) en una formulación de liberación prolongada. En los comprimidos está impreso el logotipo de Abbott "A" y la concentración del comprimido (500, 750 ó 1000). Las presentaciones son en frascos de 30 y 90 comprimidos como se muestra a continuación.

Comprimidos de 500 mg: frascos de 30 - NDC# 0074-3074-30

Comprimidos de 500 mg: frascos de 90 - NDC# 0074-3074-90

Comprimidos de 750 mg: frascos de 30 - NDC# 0074-3079-30

Comprimidos de 750 mg: frascos de 90 - NDC# 0074-3079-90

Comprimidos de 1000 mg: frascos de 30 - NDC# 0074-3080-30

Comprimidos de 1000 mg: frascos de 90 - NDC# 0074-3080-90

Almacenamiento: Conserve a temperatura ambiente de 20 °C a 25 °C (de 68 °F a 77 °F).

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE

17.1 Orientación al Paciente

Se debería aconsejar a los pacientes que respeten la dieta recomendada por el National Cholesterol Education Program (Programa Nacional Estadounidense de Educación sobre el Colesterol, NCEP), un programa de ejercicio regular y pruebas periódicas de un panel de lípidos en ayunas.

Se debería aconsejar a los pacientes que informen que están tomando NIASPAN a otros profesionales de atención médica que receten un medicamento nuevo.

Se debería informar lo siguiente al paciente:

Horario de las Dosis

Los comprimidos de NIASPAN deben tomarse antes de acostarse, luego de un refrigerio de bajo contenido graso. No se recomienda la administración con el estómago vacío.

Integridad de los Comprimidos

Los comprimidos de NIASPAN no deben partirse, triturarse ni masticarse; deben tragarse enteros.

Interrupción de las Dosis

Si se interrumpen las dosis durante cualquier período, los pacientes deben comunicarse con el médico antes de reanudar la terapia; se recomienda un reajuste en las dosis.

Dolor Muscular

Los pacientes deben informar a su médico si presentan dolor, sensibilidad o debilidad musculares idiopáticos de inmediato. Los pacientes deben hablar con el médico sobre todos los medicamentos, ya sean recetados o de venta libre.

Enrojecimiento

El enrojecimiento (calor, rubor, picazón u hormigueo de la piel) es un efecto secundario común de la terapia con niacina que puede disminuir después de varias semanas de uso constante de NIASPAN. La gravedad del enrojecimiento puede variar, aunque es más probable que se presente al iniciar la terapia o al aumentar la dosis. Si la dosis se administra a la hora de acostarse, es más probable que el enrojecimiento se presente durante la noche. No obstante, si se despierta en medio de la noche a causa del enrojecimiento, el paciente debería incorporarse lentamente, especialmente si se siente mareado, con sensación de desmayo o si toma medicamentos para la presión arterial. Hable con los pacientes acerca de los síntomas de enrojecimiento y de cómo difieren de los síntomas de un infarto de miocardio.

Uso de Aspirina

La ingestión de aspirina (hasta la dosis recomendada de 325 mg) aproximadamente 30 minutos antes de tomar la dosis puede disminuir el enrojecimiento.

Dieta

Para minimizar el enrojecimiento, se debe evitar el consumo de bebidas calientes o alcohólicas o de alimentos picantes cerca del horario de administración de NIASPAN.

Suplementos

Los pacientes deben informar al médico si toman vitaminas u otros suplementos nutricionales que contengan niacina o nicotínica.

Mareos

Los pacientes deben informar al médico si presentan síntomas de mareos.

Diabetes

Si los pacientes son diabéticos, deben informar al médico sobre los cambios de la glucosa en sangre.

Embarazo

Hable con los pacientes sobre los planes de embarazos futuros y sobre cuándo suspender el uso de NIASPAN si están tratando de concebir un hijo. Se debería informar a las pacientes que, si quedan embarazadas, deberían suspender el uso de NIASPAN y llamar al profesional de atención médica.

Lactancia

Se debería informar a las madres que amamantan que no utilicen NIASPAN. Se debería informar a los pacientes con trastornos lipídicos y a las mujeres que amamantan que consulten las opciones disponibles con el profesional de atención médica.

©2010 Abbott Laboratories

Fabricado para Abbott Laboratories, North Chicago, IL 60064, EE. UU.

Comprimidos de 500 mg

o

por Norwich Pharmaceuticals, Inc. Norwich, NY 13815

o

comprimidos de 500 mg, 750 mg y 1000 mg

por Abbott Pharmaceuticals PR Ltd., Barceloneta, PR 00617

Ref.: 03-A432-R7–Revisado en diciembre, 2010

303-480513 ORIGINAL EN INGLÉS

303-480514 ORIGINAL EN ESPAÑOL



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

NIASPAN®

(ni-as-pan)

comprimidos (de liberación prolongada de niacina)

Lea esta información con atención antes de comenzar a tomar NIASPAN y cada vez que renueve la receta. Podría haber información nueva. Esta información no es sustitutoria de la consulta con el médico sobre su estado de salud o tratamiento.

¿Qué es NIASPAN?

NIASPAN es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza, junto con la dieta y el ejercicio, para aumentar el colesterol bueno (HDL) y reducir el colesterol malo (LDL) y las grasas (triglicéridos) en la sangre.

- NIASPAN se puede utilizar de manera independiente o junto con otros medicamentos de reducción del colesterol.
- NIASPAN también se utiliza para disminuir el riesgo de sufrir ataques cardíacos en personas que han padecido un ataque cardíaco y tienen un alto nivel de colesterol.
- En personas con arteriopatía coronaria y colesterol elevado, el uso de NIASPAN en combinación con una resina captadora de ácidos biliares (otro medicamento para el colesterol) puede reducir o desacelerar la acumulación de placa (depósitos grasos) en las arterias.

Se desconoce si NIASPAN es seguro y eficaz en niños con menos de 16 años de edad.

¿Quién no debería tomar NIASPAN?

No tome NIASPAN si tiene:

- problemas hepáticos
- una úlcera de estómago
- problemas hemorrágicos
- una alergia a la niacina o a alguno de los ingredientes de NIASPAN. Consulte la lista completa de ingredientes que componen NIASPAN al final de este prospecto.

¿Qué debo informarle al médico antes de comenzar un tratamiento con NIASPAN?

Infórmele al médico sobre todas sus afecciones, entre ellas si:

- tiene diabetes. Dígale al médico si los niveles de azúcar en sangre cambian después de tomar NIASPAN.
- tiene gota
- tiene problemas renales
- está embarazada o planea quedar embarazada. Se desconoce si NIASPAN puede afectar al feto. Hable con el médico si está embarazada o planea quedar embarazada mientras toma NIASPAN.
- está amamantando o planea hacerlo. NIASPAN puede pasar a la leche materna. Usted y su proveedor de atención médica deben decidir si tomará NIASPAN o si amamantará. No debería hacer ambas cosas a la vez. Consulte con el médico sobre la mejor manera de alimentar al bebé si toma NIASPAN.

Infórmele al médico sobre todos los medicamentos que toma, incluidos medicamentos recetados o de venta libre, vitaminas, suplementos a base de hierbas u otros suplementos nutricionales que contengan niacina o nicotinamida. NIASPAN y otros medicamentos podrían interactuar y causar efectos secundarios. NIASPAN puede afectar la manera en que funcionan otros medicamentos y los demás medicamentos pueden afectar la manera en que funciona NIASPAN.

Infórmele al médico especialmente si toma:

- otros medicamentos para reducir el colesterol o los triglicéridos
- aspirina
- medicamentos para la presión arterial
- medicamentos anticoagulantes
- grandes cantidades de alcohol

Sepa qué medicamentos toma. Lleve una lista de estos medicamentos y muéstresela al médico y al farmacéutico cuando le receten un nuevo medicamento.

¿Cómo debería tomar NIASPAN?

- Tome NIASPAN exactamente como el médico le indique.
- Tome los comprimidos de NIASPAN enteros. No parta, triture ni mastique los comprimidos NIASPAN antes de tragarlos.
- Tome NIASPAN 1 vez por día antes de acostarse, después de un refrigerio de bajo contenido graso. NIASPAN no se debería tomar con el estómago vacío.
- No todas las formas de niacina son iguales a NIASPAN. No cambie de formulación de niacina sin hablar primero con el médico porque puede producirse daño hepático grave.
- No modifique la dosis ni deje de tomar NIASPAN, a menos que así se lo indique el médico.
- Si necesita dejar de tomar NIASPAN, llame al médico antes de volver a tomar NIASPAN. Es posible que el médico reduzca la dosis de NIASPAN.
- Si se olvida de tomar una dosis de NIASPAN, tómela apenas se acuerde.
- Si toma demasiado NIASPAN, llame al médico de inmediato.
- Los medicamentos que se utilizan para reducir el colesterol llamadas resinas de ácidos biliares, como el colestipol y la cholestyramine, no se deberían tomar en el mismo momento del día que NIASPAN. Debería tomar NIASPAN y el medicamento de resina de ácidos biliares con 4 a 6 horas de separación como mínimo.
- Es posible que el médico le realice análisis de sangre antes de empezar a tomar NIASPAN y durante el tratamiento. Debería consultar al médico de manera periódica para controlar los niveles de colesterol y triglicéridos, y para verificar si hay efectos secundarios.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de NIASPAN?

NIASPAN puede provocar efectos secundarios graves, entre ellos:

- dolor, sensibilidad o debilidad musculares sin explicación
- problemas hepáticos graves. Los signos de problemas hepáticos incluyen:

- mayor cansancio
- orina de color oscuro (del color del té)
- pérdida de apetito
- materia fecal de color claro
- náuseas
- dolor en la zona estomacal (abdomen) superior derecha
- coloración amarilla de la piel o el blanco de los ojos
- picazón en la piel

- **nivel elevado de azúcar en la sangre (glucosa)**

Si experimenta alguno de los efectos secundarios enumerados arriba, llame al médico de inmediato.

Los efectos secundarios más comunes de NIASPAN incluyen:

- enrojecimiento
- erupción
- diarrea
- náuseas
- vómitos
- aumento de tos

El enrojecimiento es el efecto secundario más común de NIASPAN. El enrojecimiento aparece cuando pequeños vasos sanguíneos cerca de la superficie de la piel (especialmente en el rostro, cuello, pecho o espalda) se dilatan. Los síntomas del enrojecimiento podrían incluir cualquiera de los siguientes:

- calor,
- rubor,
- picazón,
- hormigueo de la piel

El enrojecimiento no se produce siempre. Si aparece, lo hace por lo general dentro de 2 a 4 horas de haber tomado una dosis de NIASPAN. El enrojecimiento puede durar varias horas. Es más probable que suceda cuando comienza a tomar NIASPAN por primera vez o cuando se incrementa la dosis de NIASPAN. Es posible que el enrojecimiento se alivie después de varias semanas.

Si se despierta a la noche debido al enrojecimiento, levántese lentamente, en especial si:

- siente mareos o desfallecimiento
- toma medicamentos para la presión arterial

Para reducir la posibilidad de aparición de enrojecimiento:

- Pregúntele al médico si puede tomar aspirina para ayudar a reducir el efecto secundario de enrojecimiento producido por NIASPAN. Puede tomar aspirina (hasta la dosis recomendada de 325 mg) alrededor de 30 minutos antes de tomar NIASPAN para ayudar a reducir el efecto secundario de enrojecimiento.
- No consuma bebidas calientes (incluido el café), ni alcohol, ni comida picante cerca del horario de administración de NIASPAN.
- Tome NIASPAN con un refrigerio de bajo contenido graso para reducir el malestar estomacal.

Las personas con colesterol alto y cardiopatías tienen riesgo de sufrir un ataque cardíaco. Los síntomas de un ataque cardíaco pueden ser diferentes de una reacción de enrojecimiento debida a NIASPAN.

Los siguientes pueden ser síntomas de un ataque cardíaco debido a una cardiopatía y no una reacción de enrojecimiento:

- dolor en el pecho
- dolor en otras áreas de la parte superior del cuerpo como, por ejemplo, un brazo o ambos, la espalda, el cuello, la mandíbula o el estómago

- falta de aliento
- sudor
- náuseas
- aturdimiento

El dolor en el pecho que se tiene con un ataque cardíaco es posible que se sienta como una presión incómoda, una sensación de hinchazón o dolor que dura más de unos minutos, o que desaparece y vuelve sucesivamente. Los ataques cardíacos pueden ser repentinos e intensos, pero normalmente comienzan de a poco, con dolor o incomodidad leves.

Si experimenta alguno de los síntomas de un ataque cardíaco, llame al médico de inmediato.

Informe a su médico si tiene efectos secundarios que le molestan o que no desaparecen.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de NIASPAN. Si desea obtener más información, consulte a su médico o farmacéutico.

Llame a su médico para obtener asesoramiento sobre los efectos secundarios. Puede informar efectos secundarios a la FDA al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar NIASPAN?

- Almacene NIASPAN de 68 °F a 77 °F (20 °C a 25 °C).

Mantenga NIASPAN y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre NIASPAN

A veces, los medicamentos se recetan por razones diferentes a las mencionadas en el prospecto de información para el paciente. No utilice NIASPAN para tratar una enfermedad para la cual no fue recetado. No dé NIASPAN a otras personas, aun cuando tengan los mismos síntomas que usted. Puede causarles daño.

Este prospecto resume la información más importante sobre NIASPAN. Si desea obtener más información, hable con su médico. Puede pedir a su médico o farmacéutico información sobre NIASPAN escrita para profesionales de la salud.

Para obtener más información, vaya a www.NIASPAN.com o llame a Abbott Medical Information al 1-800-633-9110.

¿Cuáles son los ingredientes de NIASPAN?

Principio activo:

niacina

Ingredientes inactivos:

hipromelosa, povidona, ácido esteárico y polietilenglicol, y los siguientes agentes colorantes: Laca de aluminio FCF amarillo crepúsculo/amarillo n.º 6 FD&C, óxidos de hierro sintético amarillo y rojo, y dióxido de titanio.

Fabricado para Abbott Laboratories,
North Chicago, IL 60064, EE. UU.

comprimidos de 500 mg por
Norwich Pharmaceuticals, Inc.
Norwich, NY 13815

o comprimidos de 500 mg, 750 mg y 1000 mg
por Abbott Pharmaceuticals PR Ltd., Barceloneta, PR 00617

Ref.: 03-A432-R7–Revisado en diciembre, 2010

303-480513 ORIGINAL EN INGLÉS

303-480514 ORIGINAL EN ESPAÑOL

