

RELATÓRIO DE AVALIAÇÃO DO PEDIDO DE COMPARTICIPAÇÃO DE MEDICAMENTO PARA USO HUMANO

DCI – Ácido acetilsalicílico + esomeprazol

N.º Registo	Nome Comercial	Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem	Titular de AIM
5402359	Axanum	10 cápsulas doseadas a 81 mg + 20 mg	AstraZeneca Produtos
5402367		30 cápsulas doseadas a 81 mg + 20 mg	Farmacêuticos, Lda.

Data de indeferimento: 12/02/2013

Estatuto quanto à dispensa: Medicamento Sujeito a Receita Médica

Medicamento Genérico: Sim Não

Indicações Terapêuticas à data da avaliação: Prevenção de eventos tromboticos cardio e cerebrovasculares em doentes que necessitam de tratamento com ácido acetilsalicílico de baixa dose, e em necessidade de profilaxia de úlceras gástricas e/ou duodenais associadas ao ácido acetilsalicílico.

Classificação Farmacoterapêutica: 4.3.1.4 Sangue - Anticoagulantes e antitrombóticos - Anticoagulantes - Antiagregantes plaquetários

Código ATC: B01AC56 Blood and blood forming organs - Antithrombotic agents - Antithrombotic agents - Platelet aggregation inhibitors excl. heparin - Acetylsalicylic acid and esomeprazole

Nota: Algumas informações respeitantes ao medicamento podem ser revistas periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [infarmed](http://infarmed.gov.pt).

1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO

A associação de ácido acetilsalicílico, na dose de 81 mg, com esomeprazol não demonstrou vantagem terapêutica.

2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA

Propriedades farmacológicas

O ácido acetilsalicílico inibe a formação do tromboxano eicosanóide A2 por acetilação covalente, irreversível, da serina próxima do local de activação da cicloxigenase, a enzima que produz o endoperóxido cíclico precursor do tromboxano A2. O tromboxano A2 é um indutor da agregação plaquetária de curto tempo de vida e um vasoconstritor potente.

O esomeprazol, é o S-isómero de omeprazol, e reduz a secreção ácida gástrica através de um mecanismo de acção altamente direccionado. É um inibidor específico da bomba de prótons da célula parietal. Os R-isómero e S-isómeros têm actividades farmacodinâmicas semelhantes. Esomeprazol é uma base fraca, concentrando-se e convertendo-se na sua forma activa no meio altamente ácido dos canalículos secretores da célula parietal, onde inibe a enzima $H^+ / K^+ -$

	<p>ATPase - a bomba de protões gástrica. Inibe a secreção ácida, tanto basal como estimulada.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.</p>
Adequação das apresentações à posologia	Cumprido o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de dezembro.
Enquadramento legal	<p>Alínea e) do n.º 2 do artigo 4.º do Anexo I do Decreto-Lei n.º 48-A/2010, de 13 de maio</p> <p>É uma associação medicamentosa em cuja composição entram substâncias activas já participadas.</p>
Comparador selecionado	Ácido acetilsalicílico (28 cápsulas de libertação modificada doseadas a 150 mg)
Valor terapêutico acrescentado	<p>Foram analisados dois ensaios clínicos nos quais o esomeprazol foi utilizado em doentes que faziam ácido acetilsalicílico (AAS) em doses baixas, com o objetivo de demonstrar vantagem na ocorrência de úlceras pépticas.</p> <p>Estudo ASTERIX (Yeomans, N. <i>et al.</i>, 2008): Na variável primária, incidência de úlceras pépticas (gástricas e duodenais), às 26 semanas, o esomeprazol 20 mg, quando comparado com placebo, apresentou uma redução da ocorrência de úlcera gástrica (1,2% vs. 3,8%) e de úlcera duodenal (0,4% vs. 1,6%). Com base em estimativa, é reclamado um número necessário para tratar (sigla em inglês NNT) de 23. (i.e., será necessário tratar 23 doentes para prevenir a ocorrência de úlcera em 1 doente).</p> <p>Estudo OBERON (Scheiman, J. <i>et al.</i>, 2011): Não foram apresentados resultados para a variável primária, tempo até ocorrência de úlcera péptica. Uma das variáveis secundárias, proporção estimada de doentes que desenvolveram úlceras aos 6 meses, foi 1,5 % (IC 95%: 0,6%-2,4%) no grupo esomeprazol 40 mg, de 1,1% (IC 95%: 0,3%-1,9%) no grupo esomeprazol 20 mg, em comparação com 7,4% (IC 95%: 5,5%-9,3%) no grupo placebo. Isto corresponde a um NNT entre 16 e 17. Neste estudo, não é de excluir que a associação, no período de tempo do ensaio, pode ter provocado mais mortes e mais reações adversas (e com pouca evidência de ter sido evitado qualquer episódio de hemorragia gastrointestinal). Isto porque, considerando as reações adversas graves (sem os casos fatais), os eventos graves gastrointestinais ocorreram em 1,6% dos doentes no braço a tomar 40 mg de esomeprazol, em 0,9% no braço de esomeprazol 20 mg e 0,5% no placebo,</p>

enquanto os eventos adversos cardiovasculares foram reportados em 1,1% no esomeprazol 40 mg, 0,9% no esomeprazol 20mg e 0,7% no placebo.

O racional por detrás desta associação é a diminuição do risco de hemorragia gastrointestinal. Os dois estudos sugerem que a utilização conjunta de esomeprazol e AAS, em geral em doses iguais ou superiores a 100 mg, reduziu a incidência de úlceras gástricas e duodenais, embora com diferenças entre os estudos (possivelmente relacionadas com o tipo de população incluída). No entanto, não permitem concluir que o AAS na dose de 81 mg, quando administrado conjuntamente com esomeprazol, reduz esse risco. A maior parte dos doentes dos ensaios fez doses de 100 mg ou superiores. Sabe-se que o risco de hemorragia é dependente da dose de AAS e que doses entre 75 mg e 81 mg parecem ter a melhor relação benefício-risco. Dado o reduzido número de doentes que fizeram AAS na dose de 81 mg/dia, não está demonstrada a vantagem terapêutica da associação AAS + esomeprazol na redução de complicações gastrointestinais, *versus* uma população que faça apenas AAS na dose de 81 mg/dia.

As recomendações nacionais e internacionais apontam para uma estratégia de decisão individual na abordagem de eventual gastroproteção em doentes em potencial risco. A indicação deste medicamento é demasiado lata ao referir a “necessidade de profilaxia” (profilaxia pode também significar a toma de ASS após uma refeição), e poderá induzir a sua utilização indevida.

Acresce que os doentes que mais necessitam de gastroproteção, doentes com síndromas coronários agudos (SCA) em terapêutica antiagregadora plaquetária dupla, tem um risco aumentando de reenfarte quando utilização omeprazol como gastroprotetor, além de que existem possibilidade de interação farmacocinética entre clopidogrel e omeprazol. Aliás, o estudo OBERON excluía doentes com história de SCA recente. Nesta população não é, por isso, possível verificar a vantagem do medicamento.

Conclui-se, por isso, que este não é um medicamento a compartilhar.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	NA
Tipo de análise	NA
Vantagem económica	NA

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Resumo das Características do Medicamento Axanum (DE/H/2749/01/DC). Aprovado em 12-08-2011.
2. Yeomans, N. *et al.* (2008). "Efficacy of esomeprazole (20 mg once daily) for reducing the risk of gastroduodenal ulcers associated with continuous use of low-dose aspirin". *Am J Gastroenterol* 2008;103:2465–73.
3. Scheiman, J. *et al.* (2011). Prevention of peptic ulcers with esomeprazole in patients at risk for ulcer development treated with low-dose acetylsalicylic acid: A randomised, controlled trial (OBERON) [Article in Press] *Heart* 2011.