

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

**DCI – Ácido nicotínico + laropirant**

| N.º Registo    | Nome Comercial | Apresentação/Forma Farmacêutica/Dosagem                               | Titular de AIM              | PVP     |
|----------------|----------------|-----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------|
| <b>5125133</b> | <b>Pelzont</b> | 14 comprimidos de libertação modificada<br>doseados a 1000 mg + 20 mg | Merck Sharp &<br>Dome, Ltd. | € 10,82 |
| <b>5125141</b> |                | 28 comprimidos de libertação modificada<br>doseados a 1000 mg + 20 mg |                             | € 21,64 |

**Escalão de comparticipação: Regime Geral – C (37 %);**

**Data de Comparticipação:** 07/06/2010

**Estatuto quanto à dispensa:** Medicamento Sujeito a Receita Médica

**Medicamento Genérico:** Sim ☐ Não ☒

**Indicações Terapêuticas à data da avaliação:** Indicado no tratamento da dislipidemia, em particular nos doentes com dislipidemia mista combinada (caracterizada por níveis elevados de colesterol das LDL e dos triglicéridos e níveis baixos do colesterol das HDL) e em doentes com hipercolesterolemia primária (heterozigótica familiar e não familiar).

Deve ser utilizado nos doentes em associação com inibidores da redutase da HMG-CoA (estatinas), quando o efeito hipocolesterolemizante do inibidor da redutase da HMG-CoA em monoterapia é inadequado. Só poderá ser utilizado em monoterapia nos doentes em que os inibidores da redutase da HMG-CoA são considerados inadequados ou não são tolerados. Durante a terapêutica com este medicamento deve prosseguir-se com a dieta e com outros tratamentos não farmacológicos (por ex., exercício, redução ponderal).

**Classificação Farmacoterapêutica:** 3.7 Aparelho Cardiovascular - Antidislipidémicos

**Código ATC:** C10AD52 NICOTINIC ACID, COMBINATIONS

Nota: Os preços aprovados no âmbito da comparticipação e outras informações podem ser revistos periodicamente. Para informação actualizada, consultar o [infarmed](http://infarmed.gov.pt).

### **1. CONCLUSÕES DA AVALIAÇÃO**

A associação de ácido nicotínico e laropirant apresenta vantagem terapêutica sobre o ácido nicotínico administrado isoladamente. Permanecem, no entanto, algumas incertezas quanto à vantagem terapêutica desta associação no que respeita ao laropirant. O tratamento com a associação ácido nicotínico + laropirant apresentou vantagem económica em relação ao tratamento com os comparadores seleccionados, o ácido nicotínico (isolado) e o acetilsalicilato de lisina.

### **2. AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA**

|                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Propriedades farmacológicas</b> | Pelzont contém ácido nicotínico, o qual, em doses terapêuticas, é um fármaco modificador dos lípidos, e laropirant, um potente antagonista selectivo do receptor do subtipo 1 (DP <sub>1</sub> ) da prostaglandina D <sub>2</sub> (PGD <sub>2</sub> ). O ácido nicotínico reduz os níveis |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                | <p>de colesterol das lipoproteínas de baixa densidade (C-LDL), do colesterol total (CT), do colesterol das lipoproteínas de muito baixa densidade (C-VLDL), da apolipoproteína B (apo B, a principal proteína das LDL), dos triglicéridos (TG) e da lipoproteína(a) (Lp(a), uma partícula LDL modificada) e aumenta os níveis de colesterol das lipoproteínas de alta densidade (C-HDL) e da apolipoproteína A-I (apo A-I, o principal componente proteico das HDL). Laropiprant suprime o rubor mediado pela <math>PGD_2</math> associado à administração do ácido nicotínico. Laropiprant não exerce efeito sobre os níveis lipídicos nem interfere nos efeitos do ácido nicotínico sobre os lípidos.</p> <p>Mecanismo de acção do ácido nicotínico: Não são totalmente conhecidos os mecanismos através dos quais o ácido nicotínico modifica o perfil lipídico plasmático. O ácido nicotínico inibe a libertação de ácidos gordos livres (AGL) do tecido adiposo, o que poderá contribuir para a redução dos níveis plasmáticos de C-LDL, CT, C-VLDL, apo B, TG e Lp(a), bem como para o aumento dos níveis de colesterol das HDL e apo A-I, todos, parâmetros associados a um risco cardiovascular inferior. Outras explicações que não consideram a redução dos níveis plasmáticos de AGL como o desencadeador central da modificação do perfil lipídico incluem a inibição, mediada pelo ácido nicotínico, da lipogénese de novo ou a esterificação dos ácidos gordos em TG no fígado.</p> <p>Mecanismo de acção do laropiprant: O rubor induzido pelo ácido nicotínico é mediado principalmente pela libertação da <math>PGD_2</math> a nível cutâneo. Os estudos farmacológicos e genéticos realizados em modelos animais mostraram evidência de que a <math>PGD_2</math>, actuando através da <math>DP_1</math>, um dos dois receptores para a <math>PGD_2</math>, desempenha um papel fundamental no rubor induzido pelo ácido nicotínico. O laropiprant é um antagonista potente e selectivo da <math>DP_1</math>. Não é previsível que o laropiprant iniba a produção de prostaglandinas.</p> <p>Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no <a href="http://infarmed.gov.pt">Infomed</a>.</p> |
| <b>Adequação das apresentações à posologia</b> | As apresentações cumprem o estipulado na Portaria n.º 1471/2004, de 21 de Dezembro, no que concerne a formas farmacêuticas orais sólidas para tratamento prolongado de doença de carácter crónico.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Enquadramento legal</b>                     | Alínea f) do n.º 2 do artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 118/92, de 25 de Junho.<br>Existem medicamentos comparticipados contendo ácido nicotínico. O laropiprant não existe no mercado isoladamente, nem em nenhuma outra associação.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Comparador seleccionado</b>                 | Ácido nicotínico (em forma farmacêutica sólida oral de libertação prolongada)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

|                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                       | <p>doseada a 1000 mg) e acetilsalicilato de lisina (em forma farmacêutica de administração oral doseada a 450 mg, equivalente a 250 mg de ácido acetilsalicílico, e doseada a 180 mg, equivalente a 100 mg de ácido acetilsalicílico). Estudos comprovam que os salicatos e outros anti-inflamatórios não esteróides reduzem o rubor associado ao ácido nicotínico. Ao inibirem a COX e, portanto, a síntese de prostaglandinas (incluindo a <math>PGD_2</math>), impedem ou tratam o rubor.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Valor terapêutico acrescentado</b> | <p>Os ensaios clínicos demonstram que a associação de ácido nicotínico e laropiprant apresenta vantagem terapêutica sobre o ácido nicotínico administrado isoladamente, o que é suficiente para que se cumpra o estipulado na alínea f) do n.º2 do art. 6.º do Regime Geral das Comparticipações. Ensaio clínicos anteriores tinham já comprovado a eficácia do ácido nicotínico. Não existem estudos comparativos directos com o acetilsalicilato de lisina.</p> <p>Permanecem, no entanto, algumas incertezas quanto à vantagem terapêutica desta associação no que respeita ao laropiprant: os resultados dos ensaios clínicos sugerem que laropiprant é apenas parcialmente eficaz na redução do rubor associado ao ácido nicotínico, o que é suportado pelo seu perfil farmacodinâmico; pode causar toxicidade hepática e hiperglicémia; o rubor associado ao ácido nicotínico é, de modo geral, suportável, e diminui com o tempo.</p> |

### 3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|-----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Termos de comparação</b> | <p>Foram consideradas as doses diárias de manutenção do tratamento: 2000 mg + 40 mg de ácido nicotínico + laropiprant <i>versus</i> 2000 mg de ácido nicotínico e 630 mg de acetilsalicilato de lisina (equivalente a 350 mg de ácido acetilsalicílico).</p> <p>A dosagem de acetilsalicilato de lisina utilizada tem por base ensaios clínicos nos quais se comprovou que esta dose diária é eficaz na redução do rubor causado por 2000 mg de ácido nicotínico e é menos agressiva para o estômago e rins que dosagens mais altas que também provaram ser eficazes.</p> |
| <b>Tipo de análise</b>      | Análise de minimização de custos.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Vantagem económica</b>   | O tratamento com a associação ácido nicotínico + laropiprant apresentou um custo diário inferior ao do tratamento com ácido nicotínico e acetilsalicilato de lisina.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |

### 4. OBSERVAÇÕES

Os pedidos de comparticipação dos medicamentos Pelzont, Tredaptive e Trevaclyn foram avaliados em simultâneo.

### 5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. RCM do medicamento Pelzont / Tredaptive / Trevaclyn (Setembro de 2009)

- 
2. RCM dos medicamentos comparadores
  3. Public Assessment Report (EPAR) do medicamento Pelzont / Tredaptive / Trevaclyn (Julho de 2008)
  4. Thakkar, R. *et al.*; *Acetylsalicylic Acid Reduces Niacin Extended-Release-Induced Flushing in Patients with Dyslipidemia*; American Journal of Cardiovascular Drugs: 1 March 2009 - Volume 9 - Issue 2 - pp 69-79.
  5. Cefali, E.A. *et al.*; *Aspirin reduces cutaneous flushing after administration of an optimized extended-release niacin formulation*. Int J Clin Pharmacol Ther 45: 78-88, 2007.
  6. Maccubbin, D., *et al.*; *Flushing profile of extended release niacin/laropiprant versus gradually titrated Niaspan in patients with dyslipidemia*; J Am Coll Cardiol 2009;51(Suppl 1A324).
  7. The Cochrane Library
  8. Medline