

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
5125059	Trevaclyn	14 comprimidos de libertação modificada doseados a 1000 mg + 20 mg	Merck Sharp & Dome, Ltd.	€ 10,82
5125067		28 comprimidos de libertação modificada 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 [infomed](http://infomed.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

Propriedades farmacológicas

Trevaclyn 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 (DP₁) da prostaglandina D₂ (PGD₂). O ácido nicotínico reduz os níveis

	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 PGD_2 associado à administração do ácido nicotínico. Laropiprant não exerce efeito sobre os níveis lipídicos nem interfere nos efeitos do ácido nicotínico sobre os lípidos. 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. Mecanismo de acção do laropiprant: O rubor induzido pelo ácido nicotínico é mediado principalmente pela libertação da PGD_2 a nível cutâneo. Os estudos farmacológicos e genéticos realizados em modelos animais mostraram evidência de que a PGD_2, actuando através da DP_1, um dos dois receptores para a PGD_2, desempenha um papel fundamental no rubor induzido pelo ácido nicotínico. O laropiprant é um antagonista potente e selectivo da DP_1. Não é previsível que o laropiprant iniba a produção de prostaglandinas. Para informação adicional sobre o perfil farmacológico e farmacocinético, consultar o RCM disponível no Infomed.
Adequação das apresentações à posologia	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.
Enquadramento legal	Alínea f) do n.º 2 do artigo 6.º do Decreto-Lei n.º 118/92, de 25 de Junho. Existem medicamentos comparticipados contendo ácido nicotínico. O laropiprant não existe no mercado isoladamente, nem em nenhuma outra associação.
Comparador seleccionado	Ácido nicotínico (em forma farmacêutica sólida oral de libertação prolongada)

	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 PGD_2), impedem ou tratam o rubor.
Valor terapêutico acrescentado	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. 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.

3. AVALIAÇÃO ECONÓMICA

Termos de comparação	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). 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.
Tipo de análise	Análise de minimização de custos.
Vantagem económica	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