

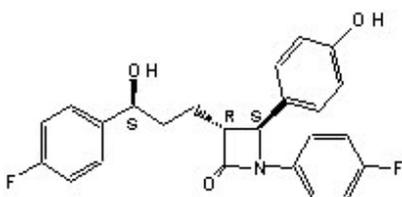


GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

Ezetimiba

Redução do colesterol e de triglicérides

Fórmula Estrutural:



Fórmula Molecular: $C_{24}H_{21}F_2NO_3$

Peso Molecular: 409,4 g/mol

DCB: 03759

CAS: 163222-33-1

Sinonímia: ezetimibe

Nome químico: 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3-(4-fluorofenil)-3(S)-hidroxipropil]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2-azetidinona

Classificação: Antilipêmico

Características:

A ezetimiba é um pó branco, cristalino, largamente a muito solúvel em etanol, metanol e acetona e praticamente insolúvel em água. Tem um ponto de fusão de aproximadamente 163°C e é estável em temperatura ambiente.

Introdução:

Ezetimiba é um inibidor da absorção do colesterol que é glucuronidado no fígado após sua rápida absorção nos enterócitos, onde juntamente com os seus metabólitos, exerce as suas ações hipolipidêmicas, reduzindo a absorção do colesterol através da inibição do transporte do colesterol por enzimas transportadoras específicas. Esta droga pode ser utilizada uma vez ao

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



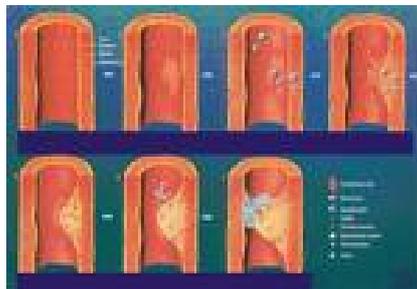
GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

dia, em função de sua meia-vida plasmática prolongada e normalmente é muito bem tolerada. A eliminação da ezetimiba e de seus metabólitos é feita principalmente pela excreção fecal. Em geral, o uso da ezetimiba isolada promove modestos efeitos no LDL plasmático, entretanto, quando combinada às estatinas, importantes mudanças no perfil lipídico podem ser observadas.

Mecanismo de ação:

O colesterol é uma das várias substâncias gordurosas encontradas na corrente sanguínea. O colesterol total é composto principalmente de LDL-colesterol e HDL-colesterol.

O LDL-colesterol é freqüentemente chamado de "mau" colesterol porque pode se depositar nas paredes das artérias formando placas. Eventualmente, essas placas podem causar estreitamento das artérias, podendo reduzir ou bloquear o fluxo sanguíneo para órgãos vitais, como o coração e o cérebro. Este bloqueio ao fluxo sanguíneo pode causar ataque cardíaco ou derrame.



O HDL-colesterol, por sua vez, é freqüentemente chamado de "bom" colesterol porque ajuda a evitar o depósito de "mau" colesterol nas artérias e protege contra doenças do coração.

Os triglicérides são outra forma de gordura no sangue que podem aumentar o risco de doenças do coração.

Se o paciente tem sitosterolemia, seu médico deverá prescrever ezetimiba para reduzir os níveis de esteróides vegetais em seu sangue.

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

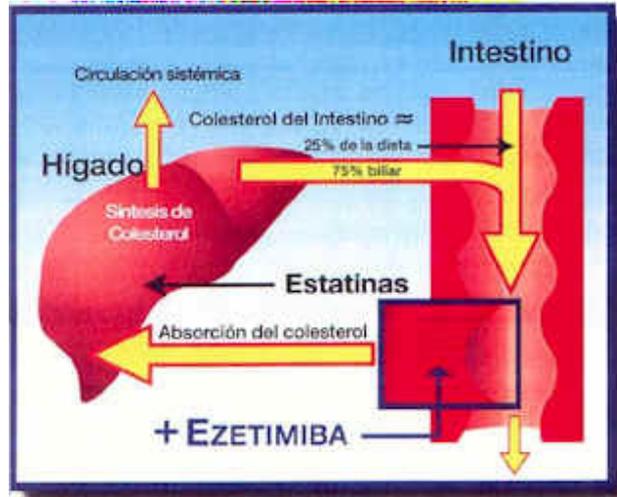
Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO



Atua nos enterócitos jejunais, que captam o colesterol do lúmen.

A consequência da inibição da absorção intestinal de colesterol, é a redução da incorporação do colesterol nos quilomícrons.

O teor reduzido de colesterol nos quilomícrons diminui a liberação de colesterol no fígado pelos remanescentes dos quilomícrons.

O teor reduzido de colesterol nos remanescentes do quilomícrons pode diminuir diretamente a aterogênese.

Os remanescentes dos quilomícrons são lipoproteínas altamente aterogênicas.

A diminuição de aporte de colesterol intestinal para o fígado pelos remanescentes do quilomícrons estimula a:

Expressão de genes hepáticos que regulam a expressão do receptor de LDL.

Biossíntese de colesterol.

A maior expressão do receptores hepáticos de LDL aumenta a depuração do LDL-C do plasma.

A ezetimiba reduz os níveis de LDL-C em 15 a 20 por cento.

A ezetimiba reduz os níveis de triglicerídios em jejum em 5 por cento.

A ezetimiba aumenta os níveis de HDL-C em 1 a 2 por cento.

Farmacocinética:

A ezetimiba tem a característica de ser rapidamente captada pelas células intestinais após ingestão oral quando passa a sofrer processo de glucuronidação na parede intestinal originando um metabólito glucuronídeo farmacologicamente ativo. Nesta forma ela é absorvida e atinge

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

concentração plasmática máxima cerca de 1 hora após, quando então é captada pelo fígado e retorna á luz intestinal onde vai permanecer na borda vilosa dos enterócitos, bloqueando a captação dos esteróis.

Sua meia vida plasmática apresenta uma variabilidade de duração efetiva idade-dependente, alcançando maior permanência plasmática nos indivíduos mais idosos. Entretanto, apesar do discreto aumento da sua absorção quando ingerida conjuntamente com a alimentação, não se observou diferenças da concentração plasmática de ezetimiba com o índice de massa corporal ou mesmo com o sexo dos indivíduos. Além disto, o reconhecimento de picos plasmáticos sucessivos do fármaco sugerem fortemente a possibilidade de haver uma recirculação enterohepática. Estes fatores dificultam uma determinação precisa de sua meia vida efetiva que se estima estar entre 28-30 horas permitindo a sua administração numa única dose diária.

A eliminação da ezetimiba e do seu derivado glucuronídeo se realiza principalmente por via fecal (80%) e uma pequena porcentagem (11%) pelo sistema renal. Pacientes com déficit de função renal podem apresentar diminuição da excreção da ezetimiba sem que isto modifique significativamente sua concentração plasmática máxima. O fato do seu metabolismo não incluir as enzimas citocromo P450 confere a este fármaco baixo risco de interação medicamentosa. Soma-se à esta propriedade que a ezetimiba não interfere na absorção de triglicerídeos, de vitaminas lipossolúveis e de hormônios componentes de contraceptivos ou de reposição hormonal^{31,32,33} além de não alterar a ação anticoagulante das warfarinas, a ação glicêmica dos hipoglicemiantes orais ou mesmo a absorção dos digitálicos.

Indicações:

Reduzir a quantidade de colesterol e de triglicérides no sangue.

Dosagem:

10 mg por via oral uma vez ao dia.

Pode ser ingerido com ou sem alimentos.

O médico pode receitar ezetimiba com outros medicamentos, para ajudar o paciente a controlar melhor seu colesterol. Esses medicamentos podem ser uma vastatina, ou o fenofibrato; nesse caso, o paciente pode tomar Ezetimiba no mesmo horário em que o paciente for tomar o outro medicamento.

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

Se o médico prescrever ezetimiba com colestiramina (um seqüestrante do ácido biliar) ou com qualquer outro seqüestrante do ácido biliar, ezetimiba deve ser tomada pelo menos duas horas antes ou quatro horas depois da ingestão do seqüestrante do ácido biliar.

O paciente deve tomar ezetimiba conforme prescrição médica. Entretanto, se esquecer de tomar uma dose, deve reiniciar o esquema usual tomando um comprimido por dia.

Reações adversas:

Nos estudos clínicos, ezetimiba foi em geral bem tolerado. Os efeitos adversos geralmente foram leves e semelhantes em tipo e frequência aos efeitos adversos observados em pacientes que receberam placebo (um comprimido que não contém medicamento). Em geral, os efeitos adversos não provocaram a interrupção do tratamento com ezetimiba.

Quando ezetimiba foi usada isoladamente, foram relatados os seguintes efeitos adversos comuns: dor de cabeça, dor abdominal e diarreia.

Quando tomado com uma vastatina, foram relatados os seguintes efeitos adversos comuns: dor de cabeça, cansaço, dor abdominal, prisão de ventre, diarreia, gases, náuseas, dores musculares e alterações em alguns exames laboratoriais de sangue.

Quando tomado com fenofibrato, foi relatado o seguinte efeito adverso comum: dor abdominal.

Além disso, foram relatados os seguintes efeitos adversos no uso geral: reações alérgicas (que podem requerer tratamento imediato), incluindo inchaço da face, lábios, língua e/ou garganta que possa causar dificuldade para respirar ou engolir, erupções cutâneas, e urticária; dores articulares; dores musculares; alterações em alguns exames laboratoriais de sangue; problemas no fígado; inflamação no pâncreas, náuseas; cálculos na vesícula biliar; e inflamação da vesícula biliar.

Procure seu médico imediatamente se sentir dor muscular, dolorimento ou fraqueza musculares inexplicados enquanto estiver tomando ezetimiba com uma vastatina. Esses problemas musculares podem ser graves em raras ocasiões e podem levar a destruição de músculo e conseqüente dano aos rins.

Contra-indicações:

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

Uso na gravidez e na amamentação

Se a paciente estiver grávida ou planeja engravidar, ezetimiba pode não ser o medicamento correto para ela.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Se estiver amamentando, a ezetimiba pode passar do seu leite para o seu bebê.

Uso Pediátrico

Não é recomendada para crianças com menos de 10 anos de idade.

Uso em Idosos

Não há precauções especiais.

Precauções:

O paciente deve informar ao médico sobre quaisquer doenças (incluindo doença hepática ou problemas hepáticos [relativos ao fígado]) ou alergias atuais ou passadas.

Terapêutica em associações:

Estatinas

Sabe-se que, apesar da terapêutica com estatinas ser a que melhores resultados oferece a pacientes hipercolesterolemicos, ainda existem significativos níveis de insucesso em se atingir e manter os valores ideais de LDL-colesterol preconizados pelos Consensos Nacionais e Internacionais, principalmente nos pacientes portadores de comorbidades.

Existem fortes evidências de que pacientes pouco responsivos à terapêutica estatínica isolada são os que apresentam maiores taxas de absorção do colesterol intestinal e, o aumento da dosagem do medicamento além de não conferir resultados significativos, aumenta em muito as chances do aparecimento de efeitos colaterais.

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

Como o mecanismo de ação da ezetimiba no metabolismo do colesterol é complementar ao da estatina, vários estudos clínicos priorizaram esta associação resultando numa diminuição no LDL-C superior em 21% àquele obtido com o uso da estatina isoladamente. Além disso, houve como benefício adicional uma redução dos triglicerídeos plasmáticos e um aumento nos níveis do HDL-C. Observa-se nestes estudos que mesmo uma associação da ezetimiba com baixas doses de estatina equivale ou mesmo supera os resultados da redução do LDL-C obtidos com estatina em dose máxima.

O estudo clínico que apresentou um impacto significativo na terapia combinada foi o EASE (Ezetimibe Add-On to Statin for Effectiveness Trial) onde mais de 3000 pacientes foram randomizados para terapia associada (estatina e ezetimiba 10 mg) e estatina isolada por um período de seis semanas. A adição de ezetimiba à estatina representou ao final do estudo uma redução adicional de até 23% no LDL-C sendo que 70% destes pacientes conseguiram êxito em alcançar os objetivos preconizados pelo NCEP ATP-III, comparado com somente 17% daqueles na terapia padrão com estatina isolada.

Certamente, seria realmente necessário mais do que o quádruplo da dose de estatina para se alcançar o nível de LDL-C conseguido com a terapêutica associada à ezetimiba. O perfil de segurança foi quase idêntico para os dois grupos, sem diferenças significativas no número dos pacientes com alterações no teste de função hepática ou com elevações da CPK. Resultados semelhantes foram achados por Simons et al em estudo realizado em pacientes diabéticos ou com síndrome metabólica, mostrando boa tolerância e eficácia em abaixar LDL-C nessa categoria de pacientes.

Conclui-se que, caso um paciente não consiga atingir os níveis adequados de LDL-C após um tratamento apropriado da terapia padrão com estatina isolada, a etapa seguinte seria adicionar a ezetimiba. Entretanto, é importante enfatizar que estes estudos não deram ênfase aos desfechos finais para doença cardiovascular e, estudos nessa área, devem ser dirigidos a fim de responder essa questão.

Considerando tal fato Davis et al em estudo recente experimental em ratos *knock-out* para apolipoproteína E, observou que a terapia com ezetimiba (5 mg/kg/dia) por 6 meses reduziu a absorção do colesterol nos animais que receberam dieta com elevada teor de gordura. Porém o fator mais relevante demonstrado por esse autor é a diminuição da área de superfície de lesão aterosclerótica aórtica e carotídea no grupo que recebeu ezetimiba e dieta rica em gordura em relação aos ratos que receberam apenas dieta com baixo teor de gordura, abrindo com isto interessante perspectiva de prováveis benefícios complementares do fármaco.

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

Resinas

As resinas seqüestrantes de ácidos biliares tem sido utilizadas na terapêutica redutora do LDL-colesterol há muito tempo sendo que a colestiramina e o colestipol, as drogas representantes desta classe mais utilizados, conseguem reduzir o LDL-colesterol em cerca de 15 a 30%. Entretanto, para atingir este efeito, devem ser aplicados em sua dose máxima, 24g/dia e 30g/dia respectivamente, difíceis de se atingir tanto pela baixa palatabilidade assim como pelos importantes efeitos adversos gastrintestinais conseqüentes desta dosagem.

Recentemente houve o desenvolvimento de novo medicamento da classe das resinas, o colesevelam, um polímero não absorvível, com grande afinidade pelos ácidos biliares intestinais e melhor tolerado. A redução da circulação entero-hepática do colesterol contido nos ácidos biliares promovidas por este polímero faz com que a conversão hepática do colesterol plasmático em ácidos biliares aumente compensatoriamente. Com isto, para manter a homeostase normal do colesterol, o número de receptores de LDL-C teciduais também aumenta, incrementando o clareamento das lipoproteínas contendo a Apo B-100, o que promove uma redução plasmática tanto do Colesterol Total assim como do LDL-colesterol.

A partir da descoberta da ezetimiba, naturalmente se considerou uma terapêutica combinada das resinas com este fármaco, pois eles possuem ações diversas sobre a absorção de colesterol e sais biliares. A ezetimiba age inibindo a absorção de esteróis na borda vilosa das células entéricas por ação do seu metabólito glucuronideo, enquanto as resinas dificultam a reabsorção intestinal do colesterol por ligarem-se aos ácidos biliares aumentando sua excreção fecal.

Num pequeno estudo populacional, com pacientes hipercolesterolemicos portadores de DAC de ambos os sexos e idade média de 59 ± 11 anos, a utilização de ezetimiba na dose de 10 mg/dia por um período de 107 ± 57 dias associado a diversas resinas, proporcionou a redução adicional do colesterol total de 18%, do LDL-colesterol de 19% e do triglicérides plasmático de 14% em relação à terapêutica resínica isolada.

Estes dados sugerem que esta terapêutica combinada pode se tornar uma opção válida nos casos em que haja intolerância ou baixa resposta às estatinas.

Fibratos

A combinação de fenofibrato e ezetimiba foi examinada em um pequeno estudo clínico envolvendo 32 pacientes com hipercolesterolemia primária. Reduções significantes de LDL-C

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

foram observadas nos pacientes que receberam o tratamento combinado quando comparados com os que receberam somente monoterapia com ezetimiba, 36.3% contra 22.3%, respectivamente ($p < 0.05$). Não houve diferença entre os grupos em relação aos níveis plasmáticos de HDL-C ou de triglicérides.

O uso concomitante de gemfibrozila e ezetimiba foi apreciado num pequeno estudo com 12 pacientes onde se observou que apesar de não haver modificações significativas nos níveis plasmáticos do gemfibrozila, esta associação quase dobrava as concentrações plasmáticas de ezetimiba e seu glucoronídeo e, apesar do curto espaço da terapêutica, esta concentração foi bem tolerada. Ressalta-se que esta associação necessita de mais estudo para avaliação de tolerabilidade e segurança.

Referências:

- Fabricante
- Martindale 35^o Edition
- The Meck index - 40^o Edition
- Efficacy of Coadministered Ezetimibe + Simvastatin versus Atorvastatin Alone in Adults with Hypercholesterolemia [Abstract #M.456] Ballantyne C, Blazing M, King T, et al *Atherosclerosis* 2004;5(1):105.
- Evaluation of the Long-Term Safety and Tolerability Profile of Ezetimibe Plus Atorvastatin Coadministration Therapy in Patients with Primary Hypercholesterolemia [Abstract #M.571] Lipka L, Ballantyne C, Sager P, et al *Atherosclerosis* 2004;5(1):132.
- Pharmacodynamic Interaction Between Ezetimibe and Rosuvastatin [Abstract #M.660] Kosoglou T, Statkevich B, Yang B, et al *Atherosclerosis* 2004;5(1):153.
- Ezetimibe Coadministered with Simvastatin Reduces C-Reactive Protein in a Large Cohort of Hypercholesterolemic Patients [Abstract #M.641] Sager P, Capece R, Lipka L, et al *Atherosclerosis* 2004;5(1):148.
- Ezetimibe/Simvastatin Therapy is More Effective than Simvastatin Alone at Reducing Remnant-Like Particle Cholesterol [Abstract # M.605] Ose L, Bays h, Fraser N, et al *Atherosclerosis* 2004;5(1):140.
- Treatment of High Risk Patients with Ezetimibe Plus Simvastatin Coadministration versus Simvastatin Alone to Attain National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III Low-Density Lipoprotein Cholesterol Goals [Abstract #M.511] Feldman T, Koren M, Insull W, et al. *Atherosclerosis* 2004;5(1):118.

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br



GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO

- Ezetimibe Added to Ongoing Statin Therapy: Incremental Reduction in Low-Density Lipoprotein Cholesterol are Independent of Statin Efficacy [Abstract #M.583] Mata P, Roth E, Masana X, et al *Atherosclerosis* 2004;5(1):135.
- Efficacy and Safety of Ezetimibe/Simvastatin Combination Tablet Compared with Simvastatin Alone in Patients with Primary Hypercholesterolemia [Abstract #M.606] Ose L, Bays N, Fraser KL, et al *Atherosclerosis* 2004;5(1):140.
- IV Diretriz Brasileira Sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia.
- Goodman & Gilman: As bases farmacológicas da terapêutica, 11 ed., 2006.

Estas informações, dosagens e posologias foram cedidas por nossos fornecedores e / ou pesquisadas em literaturas técnicas específicas, devendo ser analisadas pelo médico antes de adotadas na Clínica.

GAMMA COMÉRCIO, IMPORTAÇÃO & EXPORTAÇÃO LTDA.

Avenida Santa Catarina, 66 - Aeroporto- 04635-000 - São Paulo - SP - Brasil



11 5031-6060/FAX 11 5031-4000 www.gamma.com.br