

Ezetimiba

Hipocolesterolemiantes

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

Uso: Interno

CAS: 163222-33-1

FM: C₂₄H₂₁F₂NO₃

PM: 409.42

Fator de Correção: Não se aplica

Fator de Equivalência: Não se aplica

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 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. Ezetimiba é uma droga que diminui o colesterol que inibe a absorção de colesterol dietético e biliar através da parede intestinal sem afetar a absorção de ácidos biliares, ácidos graxos, vitaminas lipossolúveis ou triglicérides.

Propriedades

- Melhora no perfil lipídico
- Efeito redutor do LDL-C
- Reduções mais acentuadas nos níveis plasmáticos de colesterol total e triglicérides assim como aumentos significativos no HDL-C.

Mecanismo de ação

Tem um mecanismo de ação complementar às estatinas, que inibem a síntese de colesterol no fígado. A coadministração de EZE e estatinas fornece inibição de 2 fontes de colesterol, levando a maiores reduções no colesterol de lipoproteína de baixa densidade (LDL-C) do que com qualquer dos dois agentes isoladamente

Estudos de eficácia

Em uma avaliação de 432 pacientes com hipercolesterolemia primária em dois estudos de fase II em monoterapia, duplamente cegos, randomizados e controlados com placebo, o ezetimiba 10 mg diminuiu significativamente o C-LDL em 18% (P <0,01), o HDL-C aumentou em 3,5 % (P <0,05), e produziu uma redução não significativa nos níveis sanguíneos TG de cerca de 5% em comparação com o placebo. Dois grandes estudos controlados com placebo de fase III conduzidos em 1719 doentes com hipercolesterolemia primária confirmaram que 10 mg de ezetimiba por dia diminuíram o C-LDL em cerca de 18%. A ezetimiba foi bem tolerada e, em geral, não houve nenhuma evidência de quaisquer diferenças clinicamente significativas entre o perfil de efeitos adversos de ezetimiba e placebo. Ezetimiba é, portanto, um agente hipolipemiante seguro que pode ser de particular interesse em pacientes que não toleram o tratamento de primeira linha com estatina.

Dose usual / Posologia

10mg por via oral uma vez ao dia. Pode ser ingerido com ou sem alimentos.

Pode ser administrado em qualquer horário do dia, independentemente dos alimentos. É usado preferencialmente em associação com estatinas. Seu uso em crianças com mais de 10 anos de idade já foi aprovado, nos Estados Unidos, para hipercolesterolemia grave.

Indicações e aplicações

Ezetimiba é indicada como terapia adjuvante à dieta para a redução dos níveis elevados de colesterol total (C total), de colesterol da lipoproteína de baixa densidade (LDL-C), da apolipoproteína B (apo B) e dos triglicérides (TG) e para aumentar o colesterol da lipoproteína de alta densidade (HDL-C) em pacientes com hipercolesterolemia primária (familiar heterozigótica e não familiar).

Contraindicações

Hipersensibilidade a qualquer componente desta medicação.

Quando Ezetimiba for administrada com uma estatina ou com fenofibrato, deve-se consultar a bula desse medicamento em particular.

Interações medicamentosas

Em estudos pré-clínicos, demonstrou-se que a Ezetimiba não induz enzimas de metabolização do citocromo P-450. Não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente relevantes entre a Ezetimiba e os medicamentos reconhecidamente metabolizados pelos citocromos P-450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 e 3A4 ou N-acetiltransferase. A Ezetimiba não exerceu efeito sobre a farmacocinética dos seguintes compostos: dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticoncepcionais orais (etinilestradiol e levonorgestrel), glipizida, tolbutamida ou midazolam durante a coadministração. A cimetidina, coadministrada com a Ezetimiba, não exerceu efeito sobre a biodisponibilidade da Ezetimiba. Antiácidos: a administração concomitante de antiácidos reduziu a taxa de absorção da Ezetimiba, embora não tenha exercido efeito sobre a biodisponibilidade. Essa redução da taxa de absorção não é considerada clinicamente relevante. Colestiramina: a administração concomitante de colestiramina reduziu a AUC média da Ezetimiba total (Ezetimiba + glicuronídeo de Ezetimiba) em aproximadamente 55%. A redução adicional do LDL-C pelo acréscimo da Ezetimiba à colestiramina pode ser minimizada por essa interação. Ciclosporina: em um estudo que envolveu oito pacientes submetidos a transplante renal, com clearance de creatinina >50 mL/min e que estavam recebendo dose estável de ciclosporina, uma única dose de 10 mg de Ezetimiba resultou em aumento de 3,4 vezes (variação de 2,3 a 7,9 vezes) da AUC média da Ezetimiba total em comparação com uma população de controle sadia de outro estudo (n= 17). Em um estudo diferente, um paciente submetido a transplante renal com insuficiência renal grave (clearance de creatinina de 13,2 mL/min/1,73 m²) que estava recebendo diversos medicamentos, inclusive ciclosporina, apresentou exposição 12 vezes maior à Ezetimiba total em comparação com os controles de comparação. Em um estudo cruzado de dois períodos, a administração diária de 20 mg de Ezetimiba durante 8 dias com uma única dose de 100 mg de ciclosporina no 7º dia a 20 indivíduos saudáveis resultou em aumento de 15%, em média, na AUC da ciclosporina (variação de 10% de redução a 51% de aumento) em comparação a uma dose única de 100 mg de ciclosporina isoladamente (ver item 5. “Advertências e Precauções”) Fibratos: a segurança e a eficácia da Ezetimiba coadministrada com fenofibrato foram avaliadas em um estudo clínico (ver item 9. “Reações Adversas” e item 2. “Resultados de Eficácia” – “Coadministração com Fenofibrato”); a coadministração da Ezetimiba com outros fibratos não foi estudada. Os fibratos podem aumentar a excreção biliar de colesterol, levando à colestíase. Em um estudo pré-clínico conduzido em cães, a Ezetimiba aumentou as concentrações de colesterol na vesícula biliar. Embora a importância desse achado pré-clínico seja desconhecida no caso do uso em humanos, a coadministração de Ezetimiba com fibratos (exceto fenofibrato) não é recomendada até que o uso em pacientes seja estudado. Fenofibratos: em um estudo farmacocinético, a administração concomitante do fenofibrato aumentou a concentração total de Ezetimiba em aproximadamente 1,5 vezes. Esse aumento não é considerado clinicamente significativo. Genfibrozila: em um estudo farmacocinético, a administração concomitante de genfibrozila aumentou a concentração total de Ezetimiba em aproximadamente 1,7 vezes. Esse aumento não é considerado clinicamente significativo. Não há dados clínicos disponíveis. Estatinas: não foram observadas interações farmacocinéticas clinicamente importantes quando a Ezetimiba foi coadministrada com atorvastatina, sinvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina ou rosuvastatina. Anticoagulantes: a administração concomitante de Ezetimiba (10 mg em dose única diária) não apresentou efeito significativo sobre a biodisponibilidade da varfarina e sobre o tempo de protrombina em um estudo que incluiu doze adultos saudáveis do sexo masculino. Houve relatos pós-comercialização de Razão Normalizada Internacional (International Normalized Ratio - INR) aumentada em pacientes para os quais Ezetimiba foi adicionada à varfarina ou à fluindiona. A maioria desses pacientes também estava recebendo outros medicamentos (ver item 5. “Advertências e Precauções”).

Recomendações farmacotécnicas

Ezetimiba pode ser manipulada com os seguintes excipientes: croscarmelose sódica, lactose monoidratada, estearato de magnésio, celulose microcristalina, laurilsulfato de sódio, hipromelose e crospovidona.

CAS: 163222-33-1

Informações de armazenamento

Ezetimiba deve ser armazenada em recipiente hermético protegido da umidade, ao abrigo da luz solar direta, livre do calor e umidade.

Referências bibliográficas

A segurança em longo prazo, os perfis de tolerabilidade e a eficácia de modificação lipídica da ezetimiba coadministrada com o tratamento contínuo com sinvastatina: um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado com placebo e de 48 semanas de duração. Disponível em <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>



[Acesso:](#) 02/01/2017

C. J. Vaughan and A. M. Gotto Jr. Update on Statins: 2003. *Circulation*, 2004; 110(7): 886-892

Ezetimiba - farmacocinética e terapêutica/Disponível em <http://www.scielo.br/scielo.php> [Acesso:](#) 02/01/2017.

Última atualização: 02/01/2017

Última revisão: 15/02/2017