HIPOLIPL EZ 10/10

COMPRIMIDOS

ROSUVASTATINA
(como Rosuvastatina cálcica) 10 mg;
EZETIMIBE 10 mg.

HIPOLIPOL EZ 20/10

COMPRIMIDOS

ROSUVASTATINA
(como Rosuvastatina cálcica) 20 mg;
EZETIMIBE 10 mg.

Venta Bajo Receta — Industria Argentina

Fórmulas

HIPOLIPOL EZ 10/10
Cada comprimido recubierto contiene:
Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica) 10,000 mg; Ezetimibe 10,000 mg; Excipientes: Lauril sulfato de sodio 2,000 mg; Lactosa monohidrata 236,600 mg; Croscarmelosa sódica 12,000 mg; Celulosa microcristalina 200,000 mg; Almidón de maíz 50,000 mg; Estearato de Calcio 2,000 mg; Hipromelosa 40,000 mg; Excipiente de Magnesio 5,000 mg.

HIPOLIPOL EZ 20/10
Cada comprimido recubierto contiene:
Rosuvastatina (como Rosuvastatina Cálcica) 20,000 mg; Ezetimibe 10,000 mg; Excipientes: Lauril sulfato de sodio 2,000 mg; Lactosa monohidrata 236,600 mg; Croscarmelosa sódica 12,000 mg; Celulosa microcristalina 200,000 mg; Almidón de maíz 50,000 mg; Estearato de Calcio 2,000 mg; Hipromelosa 40,000 mg; Estearato de Magnesio 5,000 mg; Dióxido de Titanio 0,500 mg; Excipiente 40,000 mg; Estearato de Magnesio 5,000 mg; Dióxido de Titanio 0,500 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA
CÓDIGO ATC:
C10 A 15 (ATC vet)

INDICACIONES
Hipercolesterolemia
HIPOLIPOL EZ está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipemia mixta en pacientes controlados con rosuvastatina y ezetimibe administrados juntos como comprimidos separados, en forma concomitante en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fija, que como medicamento bioequivalente.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Propiedades farmacodinámicas
Drogas hipolipemiantes inhibidores de la síntesis de lípidos. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de los lípidos.

Rosuvastatina
Mecanismo de acción
La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la velocidad para la conversión de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.
La rosuvastatina aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, lo que conduce a un aumento de la captación de LDL por el hígado, inhibe la síntesis hepática de VLDL, y reduce el número total de partículas VLDL.

Efectos farmacodinámicos
La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos y incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de Apolipoproteína B, Colesterol-VLDL, Colesterol-no HDL, Colesterol-no HDL/Colesterol-HDL, Apolipoproteína B/Apolipoproteína A-I y los cocientes de LDL/HDL, Colesterol-VLDL/HDL, Colesterol-Total/HDL y Apolipoproteína B/Apolipoproteína A-I.

Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb)
porcentaje medio de cambios según el método de Hunt

Dosis	Colesterol-LDL	Colesterol-Total	Colesterol-HDL	Triglicéridos
Placebo	-3,7	-2,9	+3,8	+3,5
5 mg	-51	-33	+15	+14
10 mg	-55	-36	+17	+15
20 mg	-63	-42	+14	+9
40 mg	-65	-49	+16	-10

El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después del inicio del tratamiento y el 90% de los pacientes alcanzan el efecto esperado con una dosis de 20 mg. El efecto es duradero y generalmente se mantiene en forma permanente y se mantiene a partir de esa monitoreo.

Etiología
Cualquier persona a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroles de origen vegetal. Ezetimibe es activo por vía oral y no afecta la absorción de grasas, de vitaminas liposolubles o de nutrientes lipofílicos. Ezetimibe inhibe la absorción de colesterol, sitosterol, sitosterinas de ácidos biares (esteroles), derivados de ácido fítico y esteroles de origen vegetal. Ezetimibe no afecta la absorción de ácidos biares, triglicéridos, ácidos grasos, ácidos (TJ-Ab-1 [ATC]), o hormonas esteroides (Ezetimibe [ATC]), colesterol y fitosteroles. Ezetimibe se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol. Ezetimibe es activo en ratones, perros y humanos. Ezetimibe es activo en ratones y reduce la absorción de colesterol. Ezetimibe inhibe el hígado y anula el efecto hipocolesterolémico junto proporcionan una reducción complementaria de colesterol. En una estudio clínico de 2 semanas en pacientes con hipercolesterolemia, ezetimibe inhibió la absorción de colesterol en un 54% en comparación con placebo.
Ezetimibe: en una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de esteroles para inhibir la absorción de colesterol, Ezetimibe inhibió la absorción de colesterol en ensayos en modelos de ratón y hámster. Ezetimibe inhibe la absorción, ácidos grasos, ácidos biares, vitaminas liposolubles y esteroides (Ezetimibe [ATC]).
Los estudios administrados a ratones y perros con Ezetimibe, los efectos farmacológicos fueron variados directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL. Ezetimibe es activo en ratones y perros y reduce la absorción de colesterol. Ezetimibe potencia cardiopatías coronarias en pacientes con cardiopatía coronaria y enfermedad de un acontecimiento de SCA.

FARMACOCINÉTICA
Terapia de combinación de rosuvastatina y ezetimibe
Después de la toma de HIPOLIPOL EZ comprimidos, la tasa de ezetimibe produjo un aumento de 1,2 veces del AUC de rosuvastatina en los sujetos hipercolesterémicos. No se pueden descartar una interacción farmacodinámica entre la rosuvastatina y la ezetimibe, en cuanto a efectos adversos.

Rosuvastatina
Absorción
Rosuvastatina presentaba máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después del administrarla. La absolutamente biodisponible de aproximadamente un 20%.
Distribución
La rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento de C-LDL. El volumen de distribución de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 litros. La rosuvastatina se ha unido a proteínas plasmáticas en un 90%, principalmente a albúmina.
Biotransformación
La rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios in vitro de metabolos del metabolito en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina no es un buen sustrato del metabolismo mediado por el citocromo P450. La principal isoenzima implicada es la CYP2C9, y en menor medida la 2C19, 3A4 y la 2D6. Los principales metabolitos identificados son el N-desmetil y el lactona. La actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa aproximadamente un 90% menos activa que la rosuvastatina, vinculada a la actividad en cuestión circulante inactiva. Más de un 90% de la actividad de inhibición de la HMG-CoA reductasa circulante se debe a la rosuvastatina.
Eliminación
Aproximadamente un 90% de la rosuvastatina se excreta inalterada en las heces (incluyendo la cantidad de rosuvastatina que ha sido absorbida y la que no ha sido absorbida) y el resto en la orina. La vida media de eliminación plasmática de la rosuvastatina es de aproximadamente 19 horas. La semivida de eliminación no aumenta al incrementar la dosis. La depuración plasmática de la rosuvastatina presenta un aproximadamente 50 litros/hora (coeficiente de variación 21,2%).
Como con otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa, el transportador de membrana OATP-C está implicado en la captación hepática de rosuvastatina, lo que es importante para la actividad sistémica de la rosuvastatina.
Linealidad
La exposición sistémica a la rosuvastatina aumenta de forma proporcional a la dosis. No se observan en los parámetros farmacocinéticos después de la administración de dosis diarias repetidas.

Poblaciones especiales
Edad
La edad y el sexo no afectan de forma clínicamente significativa a la farmacocinética de la rosuvastatina en adultos. La farmacocinética en ancianos y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica parece ser similar o inferior que en pacientes adultos con dolipemia de la hipercolesterolemia familiar.
Raza
Los estudios farmacocinéticos muestran un aumento de aproximadamente el doble en la media del AUC de rosuvastatina en pacientes de raza asiática (japoneses, chinos, filipinos, indios y vietnamitas) en comparación con pacientes de raza blanca. Los pacientes indo-asiáticos presentan un aumento de 1,3 veces en el ASC medio y la Cmax. Los pacientes de raza negra presentan un aumento de aproximadamente 1,4 veces en la media del ASC y de aproximadamente 1,8 veces en la Cmax.
Insuficiencia renal
Un estudio realizado a cabo en pacientes con distintos grados de insuficiencia renal, tras la administración de 10 mg de rosuvastatina, no ha producido ningún efecto en la rosuvastatina o en su metabolito N-desmetilado. Los pacientes con insuficiencia renal grave presentan un aumento de 3 veces en la media del AUC de rosuvastatina. Hubo tres casos frecuentes en pacientes con insuficiencia de metabolito. No se observaron nuevos veces mayor que el de los voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de rosuvastatina en pacientes en diálisis estaban considerablemente inferiores, pero la biodisponibilidad de los pacientes con insuficiencia renal.
Insuficiencia hepática
Un estudio realizado a cabo con pacientes con diversos grados de insuficiencia hepática no existe evidencia de aumento de la exposición a rosuvastatina en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones de 8 y 9 puntos de Child-Pugh presentaban un aumento de la exposición de al menos 2 veces en comparación con pacientes con puntuación Child-Pugh de 6 puntos.
No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9 puntos.
La disponibilidad de rosuvastatina en pacientes con insuficiencia hepática no es esperable, implica a las proteínas transportadoras OATP1B1 y BCRP. En pacientes con polimorfismo SLCO1B1 y BCRP, existe el riesgo de aumentar la exposición a rosuvastatina, que podría producir reacciones adversas musculares. Se recomienda genotipar a los pacientes SLCO1B1 y ABCG2 c.421A/A se asocian una mayor exposición (AUC) a la rosuvastatina en comparación con los genotipos c.421C/C y c.421A/C. Para los genotipos c.421A/A y c.421A/C, se recomienda una dosis diaria máxima de 20 mg de rosuvastatina, y en el caso del genotipo c.421A/A del HIPOLIPOL EZ en los pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismo.
Insuficiencia renal
Un estudio realizado a cabo en pacientes con diversos grados de insuficiencia renal, no existe evidencia de aumento de la exposición a rosuvastatina en pacientes con puntuación Child-Pugh de 7 o menos. Sin embargo, dos pacientes con puntuaciones de 8 y 9 puntos de Child-Pugh presentaban un aumento de la exposición de al menos 2 veces en comparación con pacientes con puntuación Child-Pugh de 6 puntos.
No existe experiencia con pacientes con puntuaciones Child-Pugh superiores a 9 puntos. Se recomienda genotipar a los pacientes SLCO1B1 y ABCG2 c.421A/A se asocian una mayor exposición (AUC) a la rosuvastatina en comparación con los genotipos c.421C/C y c.421A/C. Para los genotipos c.421A/A y c.421A/C, se recomienda una dosis diaria máxima de 20 mg de rosuvastatina, y en el caso del genotipo c.421A/A del HIPOLIPOL EZ en los pacientes que se sabe presentan estos tipos de polimorfismo.

Ezetimibe
Absorción
Después de administración oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se conjuga extensamente en un glucuronido fenólico (ezetimibe-glucuronido), que es farmacológicamente activo. La media de las concentraciones máximas plasmáticas (Cmax) tiene lugar entre 1 y 2 horas después de la administración oral para el ezetimibe-glucuronido y entre 4 y 12 horas para ezetimibe. La Cmax y el área bajo la curva (AUC) de ezetimibe-glucuronido y ezetimibe es proporcional a la dosis. Los perfiles farmacocinéticos de los medicamentos administrados juntos o separados no tienen efecto sobre la biodisponibilidad oral de ezetimibe. Ezetimibe puede administrarse con o sin alimentos.
Distribución
Ezetimibe y ezetimibe-glucuronido se unen a proteínas del suero en un 99,7% y 88-92% a proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.
Biotransformación
Ezetimibe se metaboliza ampliamente en el intestino delgado y el hígado a través de su conjugación con glucuronidos (una reacción de fase II), con excreción biliar posterior. Se ha observado un ciclo entero-hepático de ezetimibe-glucuronido. Ezetimibe-glucuronido es eliminado en la bilis y sometido a hidrolisis en el intestino delgado, lo que conduce a nuevo compuesto derivado del fármaco que es detectado en plasma, seguidamente excretado en las heces. Ezetimibe es un inhibidor del CYP2D6 y un substrato para los enzimas del citocromo P450 2C8 y 2C19 en humanos. Ezetimibe-glucuronido es el principal metabolito activo en plasma, con niveles aproximadamente 10 veces superiores a los de ezetimibe. Ezetimibe-glucuronido es eliminado en la bilis y sometido a hidrolisis en el intestino delgado, lo que conduce a nuevo compuesto derivado del fármaco que es detectado en plasma, seguidamente excretado en las heces.
Eliminación
Tras la administración oral de ezetimibe marcado con 14C (10 mg) a voluntarios, ezetimibe total (ezetimibe y ezetimibe-glucuronido) es 93% de la radioactividad total en plasma, ezetimibe-total fue 76% y el 11% de la radioactividad administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente. Tras 10 días de administración, ezetimibe no se acumula en los mayores. A las 48 horas ya no quedaban radioactividad detectable en plasma.

Relaciones especiales
Edad
Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total están un cinco veces mayor en niños y adolescentes (de 6 a 18 años) que en adultos. Los niveles de LDL-C en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, tras 2 semanas de tratamiento con 10 mg de ezetimibe al día, y el valor medio de ezetimibe-total fue 1,6 veces mayor en niños que en adultos. Ezetimibe-total es 2,1 veces mayor en adolescentes que en adultos. Ezetimibe-total es 2,1 veces mayor en adolescentes que en adultos. Ezetimibe-total es 2,1 veces mayor en adolescentes que en adultos.
Insuficiencia renal
Tras la administración oral de ezetimibe marcado con 14C (10 mg) a voluntarios, ezetimibe-total es 93% de la radioactividad total en plasma, ezetimibe-total fue 76% y el 11% de la radioactividad administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente. Tras 10 días de administración, ezetimibe no se acumula en los mayores. A las 48 horas ya no quedaban radioactividad detectable en plasma.

Relaciones especiales
Edad
Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total están un cinco veces mayor en niños y adolescentes (de 6 a 18 años) que en adultos. Los niveles de LDL-C en niños y adolescentes con hipercolesterolemia familiar heterocigótica, tras 2 semanas de tratamiento con 10 mg de ezetimibe al día, y el valor medio de ezetimibe-total fue 1,6 veces mayor en niños que en adultos. Ezetimibe-total es 2,1 veces mayor en adolescentes que en adultos. Ezetimibe-total es 2,1 veces mayor en adolescentes que en adultos. Ezetimibe-total es 2,1 veces mayor en adolescentes que en adultos.
Insuficiencia renal
Tras la administración oral de ezetimibe marcado con 14C (10 mg) a voluntarios, ezetimibe-total es 93% de la radioactividad total en plasma, ezetimibe-total fue 76% y el 11% de la radioactividad administrada se recuperó en heces y orina, respectivamente. Tras 10 días de administración, ezetimibe no se acumula en los mayores. A las 48 horas ya no quedaban radioactividad detectable en plasma.

INDICACIONES
Hipercolesterolemia
HIPOLIPOL EZ está indicado como adyuvante de la dieta para el tratamiento de la hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o dislipemia mixta en pacientes controlados con rosuvastatina y ezetimibe administrados juntos como comprimidos separados, en forma concomitante en el mismo nivel de dosis que en la combinación a dosis fija, que como medicamento bioequivalente.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Propiedades farmacodinámicas
Drogas hipolipemiantes inhibidores de la síntesis de lípidos. Inhibidores de la HMG-CoA reductasa en combinación con otros agentes modificadores de los lípidos.

Rosuvastatina
Mecanismo de acción
La rosuvastatina es un inhibidor competitivo y selectivo de la HMG-CoA reductasa, la enzima limitante de la velocidad para la conversión de la 3-hidroxi-3-metilglutaril coenzima A en mevalonato, un precursor del colesterol. El principal lugar de acción de la rosuvastatina es el hígado, el órgano diana para la disminución de los niveles de colesterol.
La rosuvastatina aumenta el número de receptores LDL hepáticos en la superficie celular, lo que conduce a un aumento de la captación de LDL por el hígado, inhibe la síntesis hepática de VLDL, y reduce el número total de partículas VLDL.

Efectos farmacodinámicos
La rosuvastatina reduce los niveles elevados de colesterol-LDL, colesterol total y triglicéridos e incrementa el colesterol-HDL. También disminuye los valores de Apolipoproteína B, Colesterol-VLDL, Colesterol-no HDL, Colesterol-no HDL/Colesterol-HDL, Apolipoproteína B/Apolipoproteína A-I y los cocientes de LDL/HDL, Colesterol-VLDL/HDL, Colesterol-Total/HDL y Apolipoproteína B/Apolipoproteína A-I.

Dosis-respuesta en pacientes con hipercolesterolemia primaria (tipo IIa y IIb)
porcentaje medio de cambios según el método de Hunt

Dosis	Colesterol-LDL	Colesterol-Total	Colesterol-HDL	Triglicéridos
Placebo	-3,7	-2,9	+3,8	+3,5
5 mg	-51	-33	+15	+14
10 mg	-55	-36	+17	+15
20 mg	-63	-42	+14	+9
40 mg	-65	-49	+16	-10

El efecto terapéutico se obtiene 1 semana después del inicio del tratamiento y el 90% de los pacientes alcanzan el efecto esperado con una dosis de 20 mg. El efecto es duradero y generalmente se mantiene en forma permanente y se mantiene a partir de esa monitoreo.

Etiología
Cualquier persona a una nueva familia de compuestos hipolipemiantes que inhiben selectivamente la absorción intestinal de colesterol y de otros esteroles de origen vegetal. Ezetimibe es activo por vía oral y no afecta la absorción de grasas, de vitaminas liposolubles o de nutrientes lipofílicos. Ezetimibe inhibe la absorción de colesterol, sitosterol, sitosterinas de ácidos biares (esteroles), derivados de ácido fítico y esteroles de origen vegetal. Ezetimibe no afecta la absorción de ácidos biares, triglicéridos, ácidos grasos, (TJ-Ab-1 [ATC]), o hormonas esteroides (Ezetimibe [ATC]), colesterol y fitosteroles. Ezetimibe se localiza en las microvellosidades del intestino delgado e inhibe la absorción de colesterol. Ezetimibe es activo en ratones, perros y humanos. Ezetimibe es activo en ratones y reduce la absorción de colesterol. Ezetimibe inhibe el hígado y anula el efecto hipocolesterolémico junto proporcionan una reducción complementaria de colesterol. En una estudio clínico de 2 semanas en pacientes con hipercolesterolemia, ezetimibe inhibió la absorción de colesterol en un 54% en comparación con placebo.
Ezetimibe: en una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de esteroles para inhibir la absorción de colesterol, Ezetimibe inhibió la absorción de colesterol en ensayos en modelos de ratón y hámster. Ezetimibe inhibe la absorción, ácidos grasos, ácidos biares, vitaminas liposolubles y esteroides (Ezetimibe [ATC]).
Los estudios administrados a ratones y perros con Ezetimibe, los efectos farmacológicos fueron variados directamente con el nivel de C-total y de C-LDL e inversamente con el nivel de C-HDL. Ezetimibe es activo en ratones y perros y reduce la absorción de colesterol. Ezetimibe potencia cardiopatías coronarias en pacientes con cardiopatía coronaria y enfermedad de un acontecimiento de SCA.

FARMACOCINÉTICA
Terapia de combinación de rosuvastatina y ezetimibe
Después de la toma de HIPOLIPOL EZ comprimidos, la tasa de ezetimibe produjo un aumento de 1,2 veces del AUC de rosuvastatina en los sujetos hipercolesterémicos. No se pueden descartar una interacción farmacodinámica entre la rosuvastatina y la ezetimibe, en cuanto a efectos adversos.

Rosuvastatina
Absorción
Rosuvastatina presentaba máximas de rosuvastatina se alcanzan aproximadamente 5 horas después del administrarla. La absolutamente biodisponible de aproximadamente un 20%.
Distribución
La rosuvastatina es extensamente absorbida por el hígado, principal lugar de síntesis del colesterol y de aclaramiento de C-LDL. El volumen de distribución de la rosuvastatina es de aproximadamente 134 litros. La rosuvastatina se ha unido a proteínas plasmáticas en un 90%, principalmente a albúmina.
Biotransformación
La rosuvastatina se metaboliza de forma limitada (aproximadamente un 10%). Estudios in vitro de metabolos del metabolito en hepatocitos humanos indican que la rosuvastatina no es un

Polidoxina piridoxina
Las farmacocinéticas de ezetimibe son similares en niños de 6 años de edad en adulto y niños de 6 a 17 años de hipercolesterolemia familiar heterocigótica. Los niños de 6 a 10 años experimentan efectos en pacientes hepáticos y adolescentes incluye a pacientes con HFH, HFH o sitosterolemia.

Datos preclínicos sobre seguridad
En estudios en los que se administró ezetimibe junto a estatinas, los efectos tóxicos observados en los órganos diana de las estatinas no se ven afectados. No se observaron efectos tóxicos en los efectos sistémicos de ezetimibe, tras los estudios de toxicidad aguda, de toxicidad de ezetimibe solo con estatinas. Esto se atribuye a interacciones farmacodinámicas y farmacocinéticas en el estudio de toxicidad de dosis repetidas. Se observaron efectos en el hígado y en el proliferación hepática en ratones tratados con ezetimibe a dosis que fueron varias veces superiores a la dosis terapéutica humana (aproximadamente 20 veces el nivel de AUC para ezetimibe-total). Estos efectos en el hígado se dan en niveles de exposición a ezetimibe-total. Los