

1 cápsula, 2 agentes cardioprotectores para ganar la carrera contra el c-LDL

NUEVO
Combicol CÁPSULAS
 rosuvastatina/ezetimiba
 Rosuvastatina 10 mg /Ezetimiba 10 mg y Rosuvastatina 20 mg /Ezetimiba 10 mg.

Terapia combinada con estatinas y ezetimiba.

¿Cuándo y por qué deberíamos utilizarla?

#2

ADHERENCIA Y EFICACIA DE ALTA INTENSIDAD^{1,2}

EN 1 SOLA CÁPSULA

Eficacia de Alta Intensidad
63%
 de reducción del c-LDL²

2X
 Mayor Adherencia para alcanzar la meta³

COMBICOL 10 mg/10 mg / Rosuvastatina (como sal de zinc) 10 mg / Ezetimiba 10mg – Cápsulas duras
COMBICOL 20 mg/10 mg / Rosuvastatina (como sal de zinc) 20 mg / Ezetimiba 10mg – Cápsulas duras
COMPOSICIÓN: Cada cápsula dura contiene 2 comprimidos conteniendo 10 mg de rosuvastatina (10,68 mg como Rosuvastatina zinc) y 10 mg de Ezetimiba. / Cada cápsula dura contiene 2 comprimidos conteniendo 20 mg de rosuvastatina (21,36 mg como Rosuvastatina zinc) y 10 mg de Ezetimiba. **INDICACION:** Tratamiento de la hipercolesterolemia primaria como complemento a la dieta y tratamiento sustitutivo en pacientes adultos bien controlados con los principios activos individuales administrados de forma concomitante en la misma dosis que en la asociación en dosis fijas, pero como medicamentos separados. **POSLOGIA Y ADMINISTRACION:** La dosis diaria recomendada es una cápsula de la dosis indicada, con o sin alimentos. COMBICOL no es adecuado para el tratamiento inicial. El inicio del tratamiento o el ajuste de la dosis, si es necesario, se deben realizar únicamente con los principios activos individuales. El cambio a la asociación en dosis fijas de la presentación apropiada solo es posible después de establecer las dosis adecuadas. COMBICOL 10 mg/10 mg y 20 mg/10 mg no es adecuado para el tratamiento de pacientes que requieren una dosis de 40 mg de rosuvastatina. COMBICOL debe tomarse más de 2 horas antes o bien más de 4 horas después de la administración de un secuestrador de ácidos biliares. Población pediátrica: niños menores de 18 años, que no se recomienda su uso en este grupo de edad. Uso en pacientes de edad avanzada: mayores de 70 años se recomienda una dosis inicial de 5 mg de rosuvastatina (ver sección Advertencias y precauciones especiales de empleo Insuficiencia renal: La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada (aclaramiento de creatinina <60 ml/min) es de 5 mg de rosuvastatina. Insuficiencia hepática: No se requiere un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (puntuación de Child-Pugh de 5 a 6). No se recomienda el tratamiento con COMBICOL en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntuación de Child-Pugh de 7 a 9) o grave (puntuación de Child-Pugh >= 9) (ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Propiedades farmacocinéticas). COMBICOL está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática activa (ver sección Contraindicaciones). Raza: La dosis inicial recomendada en pacientes de ascendencia asiática es de 5 mg de rosuvastatina. Polimorfismos genéticos: Se recomienda una dosis diaria inferior de COMBICOL. Pacientes con factores predisponentes a la miopatía: La dosis inicial es de 5 mg de rosuvastatina. Tratamiento concomitante: El riesgo de miopatía (incluida rabdomiólisis) es mayor cuando se administra COMBICOL de forma simultánea con algunos medicamentos que pueden aumentar la concentración plasmática de la rosuvastatina debido a las interacciones con estas proteínas transportadoras (p. ej., ciclosporina y determinados inhibidores de la proteasa, como asociaciones de ritonavir con atazanavir, lopinavir y/o ritonavir; ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo y Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). Forma de administración: Via oral. COMBICOL debe tomarse una vez al día siempre a la misma hora, con o sin alimentos. La cápsula debe tragarse entera con un vaso de agua. **CONTRAINDICACIONES:** Pacientes con hipersensibilidad a los principios activos (rosuvastatina, Ezetimiba) o a alguno de los excipientes. Enfermedad hepática activa incluyendo elevaciones persistentes, injustificadas de las transaminasas séricas y cualquier aumento de las transaminasas séricas que supere tres veces el límite superior de normalidad (LSN). Embarazo y lactancia, y en mujeres con capacidad de concebir que no estén empleando métodos anticonceptivos apropiados. Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min). Pacientes con miopatía. Tratamiento concomitante con ciclosporina. **PRECAUCIONES:** Efectos musculoesqueléticos: Si se sospecha miopatía en base a los síntomas musculares o si se confirma por el nivel de creatina-quinasa, la Ezetimiba, cualquier estatina y cualquiera de estos fármacos asociados al aumento del riesgo de rabdomiólisis que el paciente esté tomando concomitantemente deberán interrumpirse de inmediato. Todos los pacientes que empiecen el tratamiento deben informar rápidamente si aparece dolor, dolor a la palpación o debilidad muscular sin causa aparente. Si los valores iniciales de CK son significativamente elevados (>5 veces el LSN), no se debe iniciar el tratamiento. **Acido fusídico:** COMBICOL no se debe administrar simultáneamente con ácido fusídico de forma sistémica, ni antes de 7 días tras la interrupción de un tratamiento con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido fusídico. Efectos hepáticos: no se recomienda el uso de COMBICOL. Efectos renales: Se ha observado proteinuria. Raza: Aumento de la exposición en sujetos de origen asiático en comparación con los de raza blanca. Inhibidores de la proteasa: No se recomienda el uso concomitante con algunos inhibidores de la proteasa a menos que se ajuste la dosis de COMBICOL. Enfermedad pulmonar intersticial: Si se sospecha que un paciente padece enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse el tratamiento con estatinas. Diabetes mellitus: Los pacientes vulnerables (glucemia en ayunas de 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC >30 kg/m², triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser monitorizados desde un punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las directrices nacionales. Fibratos: Si se sospecha colicitis en un paciente que está recibiendo COMBICOL y fenofibrato, están indicadas exploraciones de la vesícula biliar y este tratamiento debe interrumpirse. Anticoagulantes: Si se añade COMBICOL a la warfarina, a otro anticoagulante cumarínico o a la fludionida, el cociente internacional normalizado (INR) debe vigilarse adecuadamente. Ciclosporina: La administración conjunta de COMBICOL y ciclosporina está contraindicada. Población pediátrica: No se recomienda. Enfermedad hepática y consumo de alcohol: Debe usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades excesivas de alcohol y/o tienen antecedentes de enfermedad hepática. Excipientes: Rosuvastatina: Celulosa microcristalina silicificada, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio, Ezetimiba: Povidona, Celulosa microcristalina, Manitol, Hidroxipropilcelulosa poco sustituida, Cuscarmellosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Estearato de magnesio. **INTERACCIONES:** Contraindicado: ciclosporina. Asociaciones no recomendadas: Inhibidores de la proteasa (ej.: atazanavir, ritonavir), Inhibidores de proteínas transportadoras (como el transportador de captación hepática DATP1B1) y el transportador de elujo BCRP1, Gemfibrozil y otros fármacos hipolipemiantes (fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes, ácido nicotínico), Acido fusídico. Otras asociaciones: Anticácidos, Eritromicina, Enzimas del citocromo P450 (inhibidor de CYP2C9 y CYP3A4/inhibidor de CYP2A6 y CYP3A4), Antagonistas de la vitamina K (p. ej., warfarina u otros anticoagulantes cumarínicos), Anticonceptivos orales/terapia hormonal sustitutiva (THS), Colestiramina, Estatinas (atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina), Otros medicamentos (dapsone, el dextrometorfano, la digoxina, la glipizida, la tolbutamida o el midazolam, cimetidina) FERTILIDAD/EMBARAZO Y LACTANCIA: Está contraindicado en el embarazo y la lactancia. Las mujeres con capacidad de concebir deben emplear métodos anticonceptivos adecuados. Si una paciente se queda embarazada durante el tratamiento con COMBICOL, debe interrumpirse el tratamiento inmediatamente. EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS: posibilidad de aparición de mareo durante el tratamiento. **EFFECTOS ADVERSOS:** Frecuentes: Diabetes mellitus, cefalea, mareos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, diarrea, flatulencias, mialgia, astenia, fatiga, ALT y/o AST elevada. Poco frecuentes: apetito disminuido, parestesia, acaloramiento, hipertensión, tos, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, náuseas, boca seca, gastritis, prurito, erupción, urticaria, artralgia, espasmos musculares, cervicalgia, dolores de espalda, pérdida de fuerza muscular, dolor en extremidades, dolor torácico, dolor, astenia, edema periférico, ALT y/o AST elevada, CK sérica elevada, gamma glutamiltransferasa elevada, prueba anómala de función hepática. Raras: Trombocitopenia, reacciones de hipersensibilidad como angioedema, pancreatitis, transaminasas hepáticas elevadas, miopatía (como miositis), rabdomiólisis, síndrome tipo lupus, rotura muscular. Muy raras: Polineuropatía, pérdida de memoria, ictericia, hepatitis, artralgia, hematuria, ginecomastia. Frecuencia no conocida: Reacciones adversas adicionales de la Ezetimiba notificadas en la experiencia poscomercialización. Puesto que estos acontecimientos adversos se han identificado a través de notificaciones espontáneas, se desconocen sus frecuencias reales y no se pueden estimar) trombocitopenia, hipersensibilidad (como erupción, urticaria, anafilaxia y angioedema), depresión, neuropatía periférica, alteraciones del sueño (como insomnio y pesadillas), mareo, parestesia, tos, disnea, diarrea, pancreatitis, hepatitis, colicitis, colecistitis, síndrome de Steven – Johnson, eritema multiforme, miopatía necrosante inmunomediada, trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con rotura, artralgia, mialgia, miopatía, rabdomiólisis. SOBREDOSIS: En caso de sobredosis, deberán instaurarse medidas sintomáticas y de apoyo. Deben monitorizarse la función hepática y los niveles de CK. No es probable que la hemodíalisis proporcione algún beneficio. En caso de sobredosis, el profesional médico debe monitorizar estrechamente al paciente. **PRESENTACIONES:** cápsula dura que contiene 2 comprimidos: cápsula de gelatina dura, sin marcas, con mecanismo de cierre tipo Coni-Snap, con tapa de color amarillo y cuerpo de color amarillo. **SERVIER ARGENTINA S.A.**, Av. Castañares 3222 - CABA, Tel: 0800-777-SERVIER (7378437). Directora técnica: Nayla Sabbatella. Farmacéutica. www.servier.com.ar. Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud, Certificado N° 59418 Última revisión: Abril/2021

Referencias:
 1. Rea F et al. Adv Ther. 2021;38(10):5270-5285 https://doi.org/10.1007/s12325-021-01892-7. 2. Climent E, Bea, A.M., Benaiges, D. et al. LDL Cholesterol Reduction Variability with Different Types and Doses of Statins in Monotherapy or Combined with Ezetimibe. Results from the Spanish Arteriosclerosis Society Dyslipidaemia Registry. *Cardiovasc Drugs Ther* 36, 301–308 (2022). 3. Katzmann, Julius Et al. Non-statin lipid-lowering therapy over time in very-high-risk patients: effectiveness of fixed-dose statin/ezetimibe compared to separate pill combination on LDL-C. *Clinical Research in Cardiology* (2022) 111:243–252



Dr. Walter Masson

Médico Cardiólogo. Jefe de Prevención Cardiovascular, Servicio de Cardiología, Hospital Italiano de Buenos Aires. Profesor Asociado del Instituto Universitario, Hospital Italiano de Buenos Aires. Docente en la Maestría en Endotelio, Aterotrombosis y Medicina Vasculardel Hospital Italiano de Buenos Aires.



SERVIER ARGENTINA S.A.
 Av. Castañares 3222 - C.A.B.A.
 Tel: 0800-777 SERVIER (7378437)
 www.servier.com.ar



¿En qué contexto surge la necesidad de utilizar la terapia combinada?

En primer lugar, surge el concepto de riesgo cardiovascular residual. El uso de estatinas para reducir los niveles de colesterol unido a las lipoproteínas de baja densidad (c-LDL) y disminuir de esta forma los eventos cardiovasculares, constituye uno de los avances en prevención cardiovascular más relevantes de las últimas décadas. **El beneficio generado por el descenso en los niveles de c-LDL, es mayor cuanto mayor es el riesgo absoluto del paciente y se relaciona más con el grado de descenso del c-LDL que con el valor absoluto inicial.** Sin embargo, aún cuando los pacientes estén correctamente medicados con estatinas, e inclusive, alcancen las metas lipídicas recomendadas por las diferentes guías, los eventos cardiovasculares siguen ocurriendo. En la práctica, definimos como “riesgo residual” al riesgo cardiovascular remanente a pesar del uso de estatinas. En ese escenario, lograr disminuir el riesgo residual con tratamientos hipolipemiantes no estatinicos adicionales, ha sido el objetivo de varias investigaciones en los últimos años.

En segundo lugar, **es importante reconocer que las metas de c-LDL son cada vez más exigentes.** Los objetivos lipídicos, fundamentalmente en los pacientes de alto o muy alto riesgo cardiovascular, se fueron modificando a lo largo del tiempo. **En ese sentido, cada vez las metas de c-LDL propuestas fueron “más bajas”,** consensuando la mayoría de las sociedades científicas un valor <70 mg/dl. Recientemente, las guías Europeas de Cardiología, han propuesto valores más bajos de c-LDL en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, dentro de los cuales se encuentran, entre otros, los pacientes con enfermedad cardiovascular. En este caso, el objetivo actual de c-LDL ha de ser menor de 55 mg/dl, asegurando una reducción del 50% del valor basal. En consecuencia, muchos pacientes que, a pesar de estar correctamente medicados con estatinas, no alcanzan los objetivos terapéuticos recomendados. Por lo tanto, surge la necesidad de buscar alternativas hipolipemiantes adicionales para alcanzar los objetivos recomendados.

En tercer lugar, **no debemos olvidar que la adherencia terapéutica es un tema fundamental en el paciente crónico,** y más aún en el paciente con enfermedad cardiovascular, que habitualmente esta polimedica. La utilización de una combinación fija que permita reducir el número de comprimidos tiene siempre un impacto positivo en el cumplimiento. Además, uno de los principales motivos que podrían afectar la ad-

herencia es la intolerancia a las estatinas. Un reciente meta-análisis ha reportado una prevalencia de alrededor del 9%. Probablemente, la miopatía sea el efecto adverso más difundido en la comunidad médica y, en cierto modo, la situación más conflictiva. En este contexto, **la terapia combinada de estatinas y ezetimiba representa una herramienta fundamental en el manejo de los pacientes menos adherentes o con intolerancia parcial a las estatinas.**

¿Qué eficacia lipídica tiene la combinación de estatinas/ezetimiba?

Conocemos desde hace tiempo, que el efecto de duplicar la dosis de estatinas sobre el nivel de c-LDL es modesto (6%). La adición de ezetimiba a la terapia basada en estatinas parece ser más efectiva para reducir las concentraciones de c-LDL que duplicar la dosis de estatina. Siendo que la rosuvastatina, en comparación a otras estatinas, es la que genera una mayor reducción del c-LDL, logramos un marcado descenso de dicho marcador lipídico (aproximadamente 60-65%) cuando utilizamos la combinación entre dicho fármaco y la ezetimiba. Este punto podría ser clínicamente relevante, ya que si consideramos el valor basal de c-LDL que muestran muchos de nuestros pacientes, necesitaremos este nivel de descenso lipídico para alcanzar las metas “exigentes” recomendadas por las guías actuales.

Su uso, ¿se asocia con un beneficio cardiovascular?

El beneficio clínico de la combinación de estatinas y ezetimiba sobre la reducción de los eventos ateroscleróticos ha sido evaluado en ensayos clínicos. El principal estudio fue el IMPROVE-IT, el cual evaluó la combinación de 40 mg de simvastatina y 10 mg de ezetimiba, en comparación a la monoterapia con estatinas, en pacientes que habían tenido síndrome coronario agudo reciente. Luego de un seguimiento de 7 años, se obtuvo una diferencia en el c-LDL entre ambos grupos de 15,8 mg/dl, la cual se asoció con una reducción significativa del punto final primario de eventos cardiovasculares del 6,4%. Más aún, un reciente sub-análisis de dicho estudio mostró que los pacientes que alcanzaron un c-LDL <30 mg/dl tuvieron una reducción significativa del 21% en los eventos cardiovasculares en comparación con los pacientes con un c-LDL >70 mg/dl.

¿Qué poblaciones especiales podrían beneficiarse con esta opción terapéutica?

En primer lugar, podríamos citar a los pacientes con enfermedad renal crónica. El estudio SHARP demostró una reducción significativa (17%) de los eventos cardiovasculares con el uso de la combinación de simvastatina 20 mg y ezetimiba 10 mg, en comparación al placebo, en una población de pacientes con enfermedad renal crónica sin enfermedad cardiovascular previa. Recientemente, las guías de la Sociedad Europea de Cardiología (2019) clasificaron a los pacientes con enfermedad renal como de alto o muy alto riesgo cardiovascular, según la tasa de filtrado glomerular y las comorbilidades asociadas. Es interesante remarcar que las metas de c-LDL son <55 mg/dl y <70 mg/dl para los pacientes de muy alto o alto riesgo, respectivamente. Nuevamente, **la posibilidad de utilizar una herramienta terapéutica con alta eficacia hipolipemiente (terapia combinada), aumenta las posibilidades de alcanzar las metas propuestas** para esta población.

En segundo lugar, podríamos considerar a los adultos mayores. Un sub-análisis del estudio IMPROVE-IT previamente comentado, mostró que el tratamiento con simvastatina-ezetimiba, en comparación a la monoterapia con simvastatina, se asoció con una reducción absoluta del riesgo cardiovascular del 8,7% en los pacientes mayores de 75 años. Es importante destacar que el subgrupo de pacientes con mayor beneficio fue el grupo etario mayor de 75 años. Asimismo, la eficacia lipídica y seguridad del ezetimiba, en comparación al placebo, fue demostrada en los adultos mayores en el estudio japonés EWTOPIA 75. Además, si consideramos los problemas de adherencia (debido entre otras cosas a los múltiples fármacos que los adultos mayores reciben) y la recomendación de las últimas guías Europeas de considerar dosis más bajas de estatinas en los ancianos, la terapia dual cobra mayor relevancia.

Finalmente, la población con diabetes tipo II podría ser una población a considerar. Un subanálisis del estudio IMPROVE-IT (4933 pacientes con diabetes) mostró que la combinación de simvastatina con ezetimiba, en comparación a la monoterapia con simvastatina, redujo significativamente los eventos cardiovasculares. Es interesante remarcar que el beneficio fue marcadamente mayor en la población con diabetes en comparación a la población sin diabetes. Además, los pacientes con diabetes suelen ser “hiperabsorbentes” de colesterol a nivel intestinal, por lo que pueden tener una respuesta farmacológica mayor a la observada en

la población general con el agregado de ezetimiba. Sin embargo, el tratamiento de la dislipidemia en los pacientes con diabetes es subóptimo, incluso en pacientes de muy alto riesgo. Esto se observa también en nuestro país, donde una gran mayoría de pacientes no alcanza los objetivos terapéuticos.

¿Podríamos considerar su uso desde la Unidad Coronaria?

Conceptualmente, es muy interesante plantearnos esta pregunta. Es claro que las guías actuales recomiendan administrar estatinas de alta intensidad en los pacientes que han ingresado a la Unidad Coronaria por un evento vascular agudo. Sin embargo, algunos investigadores han propuesto considerar dar una terapia combinada (estatinas de alta intensidad junto a la ezetimiba) desde el momento del alta¹³. Para ello, deberíamos conocer el c-LDL basal (al ingreso o previo a la internación) y determinar qué porcentaje de reducción de c-LDL necesitaría lograr para alcanzar la meta propuesta para estos casos. Si el porcentaje necesario para alcanzar la meta supera la reducción esperada para la monoterapia con estatinas, entonces sería razonable comenzar directamente con una terapia combinada. Este podría ser, por ejemplo, el caso de un paciente con hipercolesterolemia familiar que presenta un evento cardiovascular. El otro punto interesante que encierra esta pregunta es el concepto del “tiempo”. No deberíamos esperar, más aún en los pacientes de mucho riesgo, para optimizar el tratamiento de nuestros pacientes, combinando fármacos con beneficio cardiovascular demostrado. Si el paciente no alcanza la meta, y ya se encuentra con la máxima dosis tolerada de estatinas, debe recibir ezetimiba para optimizar su perfil lipídico. **Solemos decir que “cuanto más bajo el c-LDL, mejor”. Considerando lo comentado previamente, podríamos completar el concepto diciendo “y cuanto antes, también es mejor”.**

Bibliografía

Uso apropiado de las estatinas en la Argentina. Documento de posición. Revista Argentina de Cardiología. Vol. 86 Sup 1. Febrero 2018. SAC