

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

## Combicol CÁPSULAS

rosuvastatina/ezetimiba

Rosuvastatina 10 mg /Ezetimiba 10 mg y Rosuvastatina 20 mg /Ezetimiba 10 mg.

## Es tiempo de optimizar la terapia hipolipemiante.

# #7

### ADHERENCIA Y EFICACIA DE ALTA INTENSIDAD<sup>1,2</sup>

### EN 1 SOLA CÁPSULA

Eficacia de Alta Intensidad **63%** de reducción del c-LDL<sup>2</sup>

**2X** Mayor Adherencia para alcanzar la meta<sup>3</sup>

**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. **POSOLÓGIA 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 <30 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 8) o grave (puntuación de Child-Pugh >8) (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 /o lopinavir/ ritonavir, ver secciones Advertencias y precauciones especiales de empleo e Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción). **Forma de administración:** Vía 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. En pacientes en tratamiento concomitante con sofobosvir/velpatasvir/voxilaprevir. Tratamiento concomitante con ciclosporina. **PRECAUCIONES:** Reacciones cutáneas graves: Se han notificado reacciones cutáneas graves con el uso de rosuvastatina, incluidos síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y reacción a fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), que pueden ser potencialmente mortales o mortales. Si aparecen signos y síntomas que sugieran esta reacción, se debe suspender el tratamiento con Combicol inmediatamente y se debe considerar un tratamiento alternativo. Si el paciente ha desarrollado una reacción grave como SSJ o DRESS con el uso de Combicol, el tratamiento con Combicol no se debe reiniciar en este paciente en ningún momento. **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. **Ácido láctico:** COMBICOL no se debe administrar simultáneamente con ácido láctico de forma sistémica, ni antes de 7 días tras la interrupción de un tratamiento con ácido láctico. En los pacientes en los que el uso de ácido láctico sistémico se considera esencial, se debe suspender el tratamiento con estatinas durante el tratamiento con ácido láctico. **Efectos hepáticos:** Se recomienda realizar pruebas de la función hepática antes del inicio del tratamiento con rosuvastatina y 3 meses después. En pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, 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/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deberían ser monitorizados desde un punto de vista clínico y bioquímico de acuerdo con las directrices nacionales. **Fibratos:** Si se sospecha colestiliasis 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 fluindiona, 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. **Combicol contiene sodio:** Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por cápsula dura, es decir que está esencialmente exento de sodio. **Excipientes:** Rosuvastatina, Celulosa microcristalina silicificada, Sílice coloidal anhidra, Estearato de magnesio. Ezetimiba: Povidona, Celulosa microcristalina, Manitol, Hidroxipropilcelulosa poco sustituida, Croscarmelosa sódica, Laurilsulfato de sodio, Esterato 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 OATP1B1) y el transportador de eflujo BCRP), Gemfibrozil y otros fármacos hipolipemiantes (fenofibrato, otros fibratos y dosis hipolipemiantes, ácido nicotínico). **Ácido láctico:** Otras asociaciones: Antidotos, Eritromicina, Enzimas del citocromo P450 (inhibidor de CYP2C3 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 (diazepam, el dextrometorfano, la digoxina, la glicipizida, la tolbutamida o el midazolam, cimetidina). Si se observa que el medicamento provoca un aumento de menos del doble del AUC de la rosuvastatina, no es necesario reducir la dosis inicial, si bien se debe extremar la precaución si se aumenta la dosis de rosuvastatina por encima de 20 mg. **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. **EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD DE CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS:** Posibilidad de aparición de mareos durante el tratamiento. **EFFECTOS ADVERSOS:** Erupciones, Diabetes mellitus, cefalea, mareos, estreñimiento, náuseas, dolor abdominal, diarrea, flatulencias, migraja, astenia, fatiga, ALT y/o AST elevada. **Pocos 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 normal 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, tos, disnea, diarrea, pancreatitis, estreñimiento, hepatitis, colestiliasis, colecistitis, síndrome de Steven – Johnson, fármaco con eosinofilia y síntomas sistémicos (DRESS), eritema multiforme, miopatía necrosante inmunomediada, trastornos tendinosos, en ocasiones complicados con rotura, miopatía, rabdomiólisis, edema. **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 hemodilísis 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](http://www.servier.com.ar) Especialidad Médica Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59418 Última revisión: Junio/2022

**Referencias:**  
<sup>1</sup> Rea F et al. Adv Ther. 2021;38(10):5270-5285 <https://doi.org/10.1007/s12325-021-01892-7>.  
<sup>2</sup> Climent E, Bea, A.M., Benjaies, D. et al. LDL Cholesterol Reduction Variability with Different Types and Doses of Statins in Monotherapy or Combined with Ezetimibe. Results from the Spanish Atherosclerosis Society Dyslipidaemia Registry. *Cardiovasc Drugs Ther* 26, 301–308 (2022).  
<sup>3</sup> 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

**SERVIER**  
 moved by you

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



**Dr. Pablo Corral, MTSAC**  
 Especialista en Medicina Interna, Lipidólogo  
 Presidente Sociedad Argentina de Lípidos (SAL)  
 Docente Carrera Medicina, Cátedra Farmacología  
 Univ. FASTA, Mar del Plata, Argentina

**SERVIER**  
 moved by you

**La modificación del esquema hipolipemiante, utilizando la combinación de una estatina potente, como la rosuvastatina, en dosis moderadas junto a ezetimiba, permitió descender los niveles de C-LDL y alcanzar los objetivos propuestos.**

La enfermedad cardiovascular en forma global y en especial de origen aterosclerótica, es la principal causa de morbi-mortalidad en la República Argentina, atribuyéndole el 28,5% de las muertes totales<sup>1</sup>. Siendo una enfermedad prevenible, se posiciona como la causa principal de muerte prematura, tanto en mujeres como en hombres (35% en hombres y 28% en mujeres)<sup>1</sup>.

La presencia de enfermedad vascular de origen aterosclerótico, tiene relación causal directa, demostrada por múltiples niveles de evidencia científica, con los niveles de C-LDL y al efecto acumulado de esta lipoproteína a nivel circulatorio<sup>2</sup>.

Datos de la 4<sup>ta</sup> Encuesta Nacional de Factores de Riesgo en la República Argentina, reflejan una prevalencia de valores elevados de C-LDL del 39,5%, donde el 45 % de las personas refirieron presentar elevación de los niveles de colesterol sin tratamiento alguno<sup>3</sup>.

Las diferentes guías y recomendaciones, en referencia al manejo del riesgo cardiovascular y específicamente relacionado a los lípidos sanguíneos, recomiendan en pacientes de alto riesgo cardiovascular, lograr descender el C-LDL un 50% del valor basal y alcanzar una meta < 70 mg/dL. La estrategia propuesta originalmente, es la de comenzar con estatinas potentes, en altas dosis (o la dosis más alta tolerada por el paciente), a fin de alcanzar el objetivo anteriormente propuesto. De igual manera, pero con un objetivo más exigente, las guías de manejo clínico recomiendan alcanzar < 55 mg/dL de C-LDL utilizando la misma estrategia, en pacientes de muy alto riesgo cardiovascular. El segundo paso, de no llegar a lograr la meta, es el agregado de ezetimiba y si persistiera elevado el valor de C-LDL se postula la utilización de inhibidores de PCSK9<sup>4,5</sup>.

Datos recientes a nivel nacional mostraron que, en pacientes de alto riesgo cardiovascular en prevención secundaria, solo 1/3 de estos pacientes alcanzaban la meta de C-LDL < 70 mg/dL y solo 1/6 lograban alcanzar el objetivo de < 55 mg/dL<sup>5</sup>. Es de destacar que menos del 5% de estos pacientes estaba recibiendo combinación de hipolipemiantes con ezetimiba<sup>6</sup>.

La ezetimiba es un fármaco que actúa fundamentalmente a nivel intestinal, inhibiendo la absorción de colesterol a través del bloqueo del receptor Niemann-Pick C1-L1 y como consecuencia disminuyendo el aporte hepático de colesterol, resultando en el aumento de expresión de receptores de LDL en la membrana del hepatocito, con la consecuente disminución de los niveles de C-LDL circulante<sup>7</sup>.

La combinación de estatinas dosis moderada y ezetimiba, ha mostrado en diferentes estudios y metanálisis, múltiples ventajas en comparación con la utilización solo de estatinas en dosis altas: mayor potencia en disminuir los niveles de C-LDL, menor frecuencia

de efectos adversos y finalmente mejorar la adherencia farmacológica de los pacientes<sup>8,9</sup>.

Sin embargo, hasta la fecha, no existía evidencia en un ensayo randomizado y controlado, que compare seguridad y eficacia en término de eventos cardiovasculares, entre estatinas en dosis altas versus estatinas en dosis moderadas más ezetimiba.

El estudio RACING, recientemente publicado, comparó la utilización de rosuvastatina 10 mg más ezetimiba 10 mg versus rosuvastatina 20 mg en un diseño multicéntrico, randomizado, abierto de no-inferioridad en su objetivo primario, realizado en 26 centros de Corea del Sur<sup>10</sup>.

Este ensayo randomizó 3.780 pacientes de muy alto riesgo cardiovascular, en prevención secundaria, con un objetivo primario de no-inferioridad a 3 años del compuesto muerte cardiovascular, evento cardiovascular mayor (coronario o periférico -miembros inferiores-) o accidente cerebrovascular no fatal. Como objetivos secundarios se plantearon eficacia en términos de alcanzar la meta de C-LDL < 70 mg/dL y el porcentaje de reducción de esta lipoproteína desde sus valores basales. En referencia al objetivo secundario de seguridad, se analizaron la tasa de descenso de la dosis de estatinas o discontinuación como consecuencia de efectos secundarios definidos como: nuevos casos de diabetes mellitus, síntomas musculares, efectos hepáticos/vesiculares relacionados o nuevo diagnóstico de cáncer.

El punto final de muerte cardiovascular, evento cardiovascular o accidente cerebrovascular se produjo en 172 pacientes (9,1 %) en el grupo de terapia combinada frente a 186 (9,9 %) en el grupo de estatinas de alta intensidad, cumpliendo el objetivo de no inferioridad. El grupo de terapia combinada tuvo una concentración media de C-LDL significativamente más baja (58 mg/dL) que el grupo de estatinas de alta intensidad (66 mg/dL) y tuvo menos interrupciones de la terapia (88 pacientes [4,8%] vs 150 pacientes [8,2%], respectivamente).

Los efectos secundarios subjetivos, como la mialgia, mostraron una mayor diferencia entre los grupos (17 en el grupo de terapia combinada, 29 en el grupo de monoterapia con estatinas de alta intensidad); sumado a esto, hubo diferencias significativas en la suspensión o reducción de dosis de la medicación por intolerancia. Estos hallazgos podrían haber sido influenciados por el efecto no-cebo, relacionado con la terapia con estatinas, sin embargo, estos resultados podrían reflejar mejor los escenarios del mundo real con respecto a la adherencia, ya que los pacientes a menudo dudan en tomar estatinas de alta intensidad debido a la preocupación por los posibles efectos secundarios.

Por otro lado, la combinación de ambos fármacos en un solo comprimido ha demostrado, en comparación a los mismos compuestos en formulaciones separadas, tener un efecto más potente en relación al descenso del C-LDL y mejorar la adherencia<sup>11,12</sup>.

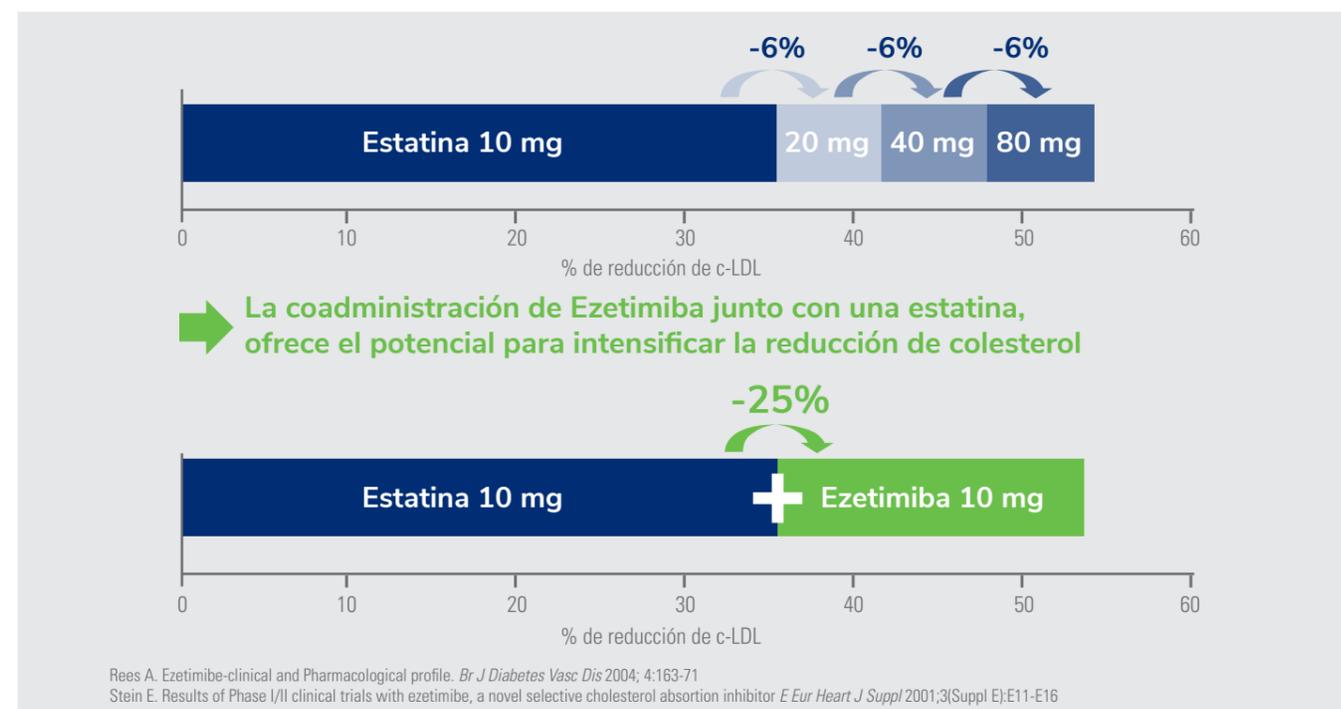
La comparación de la eficacia, en base a eventos clínicos, emerge

luego de varias décadas, teniendo en cuenta que la ezetimiba se aprobó en el año 2002, la formulación combinada de ezetimiba y estatinas se aprobó en el año 2004, y la ezetimiba ha sido el tratamiento adyuvante más utilizado junto a estatinas durante la mayor parte de las dos últimas décadas.

Podemos concluir que la combinación de dosis moderadas de estatinas junto a ezetimiba, se sitúa hoy, en base a evidencia científica

sólida, como una opción para alcanzar los objetivos de C-LDL. La utilización de estatinas en dosis moderadas sumado a ezetimiba, en un solo comprimido ha demostrado, en comparación a estatinas en dosis altas o compuestos separados, tener un efecto más potente en cuanto al descenso de los niveles de C-LDL, mejor tolerancia (menor tasa de discontinuación), sin perder el beneficio en función de la prevención de eventos cardiovasculares<sup>10</sup>.

**Figura 1: Eficacia en términos de disminución de C-LDL; estatinas versus estatinas más ezetimiba**



## Bibliografía

- 1- Estadísticas mortalidad. <https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/mortalidad>
- 2- Ference BA, Ginsberg HN, Graham I, et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38: 2459-72.
- 3- Instituto Nacional de Estadística y Censos - I.N.D.E.C. 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo. Resultados definitivos. - 1a ed. - Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Instituto Nacional de Estadística y Censos - INDEC; Ciudad Autónoma de Buenos Aires: Secretaría de Gobierno de Salud de la Nación 2019. [http://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr\\_2018\\_resultados\\_definitivos.pdf](http://www.indec.gov.ar/ftp/cuadros/publicaciones/enfr_2018_resultados_definitivos.pdf)
- 4- Mach F, Baigent C, Catapano AL, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41: 111-88.
- 5- Grundy SM, Stone NJ, Bailey AL, et al. 2018 AHA/ACC/AACVPR/ AAPA/ABC/ ACPM/ ADA/AGS/APHA/ASPC/NLA/PCNA guideline on the management of blood cholesterol: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on clinical practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2019; 73: e285-350.
- 6- Sigal AR, Antonioli M, López Santi P, y col. Uso de agentes hipolipemiantes y cumplimiento de metas terapéuticas en pacientes de alto riesgo cardiovascular en la República Argentina. *Rev Fed Arg Cardiol*. 2021; 50(3): 91-97
- 7- Knopp RH, Gitter H, Truitt T, et al. Effects of ezetimibe, a new cholesterol absorption inhibitor, on plasma lipids in patients with primary hypercholesterolemia. *Eur Heart J* 2003; 24: 729-41.
- 8- Ambegaonkar BM, Tipping D, Polis AB, Tomassini JE, Terhakovec AM. Achieving goal lipid levels with ezetimibe plus statin add-on or switch therapy compared with doubling the statin dose. A pooled analysis. *Atherosclerosis* 2014; 237: 829-37.
- 9- Gudzone KA, Monroe AK, Sharma R, Ranasinghe PD, Chelladurai Y, Robinson KA. Effectiveness of combination therapy with statin and another lipid-modifying agent compared with intensified statin monotherapy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2014; 160: 468-76.
- 10- Kim B-K, Hong S-J, Lee Y-J, et al. Long-term efficacy and safety of moderate-intensity statin with ezetimibe combination therapy versus high-intensity statin monotherapy in patients with atherosclerotic cardiovascular disease (RACING): a randomised, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2022; published online July 18. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00916-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00916-3).
- 11- Katzmann JL, Sorio-Vilela F, Dornstauder E, Fraas U, Smieszek T, Zappacosta S, Laufs U. 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. *Clin Res Cardiol*. 2022 Mar; 111(3):243-252.
- 12- Schiele F, Pérez de Isla L, Arca M, Vlachopoulos C. Is it Time for Single-Pill Combinations in Dyslipidemia?. *Am J Cardiovasc Drugs*. 2022;22(3):239-249.