



Contactos de medios: Chris Loder
Merck & Co., Inc.
(908) 423-3786

Skip Irvine
Merck & Co., Inc.
(267) 305-5397

Denise Foy
Schering-Plough Corp.
(908) 298-7616

Contacto de inversionistas: Michael Rabinowitz
Merck & Co., Inc.
(908) 423-5185

Alex Kelly
Janet Barth
Schering-Plough Corp.
(908) 298-7436

Nuevo estudio demostró una vez más que VYTORIN™ (ezetimibe/simvastatina) es superior a Lipitor para reducir el colesterol LDL (malo)

La mayor reducción del colesterol LDL con VYTORIN™ en comparación con Lipitor se tradujo en un mayor logro de los objetivos en las dosis más comunes

WHITEHOUSE STATION y KENILWORTH, N.J., 28 de octubre de 2004 -- Los resultados de un nuevo estudio clínico realizado con 1,902 pacientes con colesterol alto mostraron que VYTORIN™ (ezetimibe/simvastatina) proporcionaba una mayor reducción del colesterol LDL ("malo") en todas las gamas posológicas que Lipitor. En las dosis iniciales más comunes para estos dos tratamientos, VYTORIN 10/20 mg redujo el colesterol LDL en un 51 por ciento comparado con el 36 por ciento de Lipitor 10 mg ($p < 0.001$).

En un subgrupo de pacientes de alto riesgo (CHD o equivalente de riesgo de CHD), las diferencias significativas en las reducciones del colesterol LDL con estas dosis se tradujeron en que más pacientes lograron un objetivo de menos de 100 mg/dL con VYTORIN en comparación con Lipitor; específicamente, el 82 por ciento de los pacientes de alto riesgo que tomaron VYTORIN 10/20 mg ($n=106$) llegaron a un objetivo de reducción del colesterol de menos de 100 mg/dL en comparación con sólo el 47 por ciento de los pacientes que tomaron Lipitor 10 mg ($n=106$, $p < 0.001$). Los pacientes de alto riesgo participantes en el estudio, con un objetivo de menos de 100 mg/dL y que tomaban VYTORIN 10/20 mg tenían un colesterol LDL basal de 166 mg/dL en comparación con los pacientes que tomaban Lipitor 10 mg, los que tenían una cifra basal de 169 mg/dL.

Los resultados se presentaron en el XV Simposio Internacional sobre Fármacos que Intervienen en el Metabolismo de los Lípidos (DALM, por sus siglas en inglés), en Venecia, Italia.

Los resultados adicionales del estudio mostraron que VYTORIN 10/40 mg redujo el colesterol LDL en un 59 por ciento en comparación con el 48 por ciento de Lipitor 40 mg, en el subgrupo de pacientes de alto riesgo.

- continúa -

Estos pacientes tenían cifras basales de colesterol LDL de 169 mg/dL y 175 mg/dL respectivamente ($p < 0.001$). En los análisis post-hoc de estos datos, las diferencias significativas en las reducciones del colesterol LDL, en todas las dosis comparadas, se tradujeron en que más pacientes de alto riesgo lograron cifras de colesterol LDL inferiores a 70 mg/dL con VYTORIN en comparación con Lipitor. En particular, un 57 por ciento de los pacientes de alto riesgo que tomaban VYTORIN 10/40 mg ($n=112$) lograron un objetivo del colesterol LDL inferior a 70 mg/dL en comparación con un 23 por ciento de los pacientes ($n=115$) que tomaban Lipitor 40 mg ($p < 0.001$).

“En este estudio, VYTORIN fue significativamente más eficaz que Lipitor para reducir el colesterol LDL en todas las dosis comparadas y por haber alcanzado los objetivos terapéuticos de colesterol LDL reunidos en toda la gama posológica”, afirmó la Dra. Christie Ballantyne, Directora del Centro para la Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares (Center for Cardiovascular Disease Prevention), Methodist DeBakey Heart Center, Houston, Texas, e investigadora principal del estudio. “Este estudio le da mayor respaldo a una nueva opción que VYTORIN, que reduce tanto la producción como la absorción del colesterol, les proporciona a los médicos para el tratamiento del colesterol LDL alto.”

VYTORIN fue aprobado por la FDA el 23 de julio de 2004 para el tratamiento del colesterol LDL alto en pacientes con hipercolesterolemia primaria o hiperlipidemia mixta como tratamiento adjunto a la dieta cuando la dieta por sí sola no es suficiente. VYTORIN es el primer y único producto aprobado para tratar las dos fuentes del colesterol, al inhibir la producción de colesterol en el hígado y bloquear la absorción de colesterol en el intestino, incluyendo el colesterol derivado de los alimentos. Los ingredientes activos de VYTORIN son ezetimibe y simvastatina. La dosis inicial recomendada de VYTORIN es 10/20 mg (10 mg ezetimibe/20 mg simvastatina).

VYTORIN es un medicamento de receta y no debe ser tomado por personas hipersensibles a cualquiera de sus componentes. VYTORIN no debe ser tomado por personas con enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes no explicadas de las transaminasas séricas. Las mujeres de edad fecunda (salvo que sea muy poco probable que conciban), que amamantan a un bebé o que están embarazadas no deben tomar VYTORIN.

Los resultados del estudio también demostraron que VYTORIN aumentó el colesterol HDL en mayor grado que Lipitor

En otros resultados observados en el estudio de seis semanas, VYTORIN 10/40 mg y 10/80 mg también proporcionó aumentos mayores del colesterol HDL (“bueno”) de un nueve por ciento y un ocho por ciento respectivamente, cuando se comparó con el aumento de colesterol HDL de un cuatro por ciento y un 1.4 por ciento respectivamente observado en los pacientes que tomaban Lipitor 40 mg y 80 mg ($p < 0.001$). El aumento del colesterol HDL en los pacientes tratados con VYTORIN 10/10 mg (7.7 por ciento) y 10/20 mg (7.2 por ciento) fue numéricamente más alto que Lipitor 10 mg (6.9 por ciento) y 20 mg (5.1 por ciento). Sin embargo, estas diferencias no alcanzaron una relevancia estadística.

El estudio mostró que VYTORIN se toleró bien y tuvo una incidencia menor de elevaciones en la función hepática que Lipitor

Tanto VYTORIN como Lipitor se toleraron bien en el estudio. El porcentaje de pacientes con experiencias adversas clínicas y de laboratorio fue generalmente comparable entre los dos grupos terapéuticos. Sin embargo, hubo una incidencia significativamente mayor de elevaciones consecutivas en las enzimas hepáticas (ALT y/o AST) mayor que o igual a tres veces el límite superior de lo normal en el grupo conjunto de Lipitor (1.2 por ciento, 11 de 939 pacientes) en comparación con el grupo conjunto de pacientes que tomaron VYTORIN (0.1 por ciento, 1 de 933 pacientes) ($p < 0.001$). No hubo diferencias clínicas o estadísticamente significativas en la incidencia de elevaciones de las enzimas musculares y ningún paciente del estudio recibió un diagnóstico de miopatía.

El análisis post hoc de la reducción en la proteína C reactiva (PCR) mostró que VYTORIN alcanzó una reducción del 25 por ciento comparable a Lipitor

Se realizó un análisis post hoc de las muestras de sangre basales y posbasales archivadas en 1,832 de los pacientes inscritos en el estudio. Los resultados de este análisis mostraron que, al promediar todas las dosis, tanto VYTORIN como Lipitor demostraban una reducción media del 25 por ciento en la PCR después de seis semanas de tratamiento.

“Además de proporcionar una mayor disminución del colesterol LDL que Lipitor y, en un análisis conjunto, un mayor aumento del HDL, se demostró en este estudio que VYTORIN proporcionaba reducciones comparables en la proteína C reactiva”, afirmó la Dra. Ballantyne. “Aunque se desconoce el significado exacto de la reducción de PCR, dadas las constantes discusiones sobre la PCR, este es un interesante hallazgo del estudio. Se necesitan más estudios para confirmar estos descubrimientos.”

La PCR se considera un marcador de riesgo emergente para la CHD. En una Declaración Científica de la American Heart Association y los Centros para el Control de Enfermedades publicada en el número de enero de 2003 de *Circulation*, la PCR de alta sensibilidad se reconoció como un marcador potencialmente valioso y un complemento opcional a los principales factores de riesgo para la evaluación del riesgo de enfermedad coronaria en pacientes con riesgo cardiovascular moderado¹. No se ha establecido la relación entre las reducciones de la PCR y la reducción del riesgo de CHD.

Diseño del estudio

Éste fue un estudio de grupo paralelo, multicéntrico, aleatorizado, a doble ciegas, con control activo de 1,902 pacientes diseñado para evaluar la eficacia y seguridad de VYTORIN en comparación con Lipitor en sus respectivas gamas posológicas. El criterio de valoración primario de la eficacia fue el cambio porcentual desde la situación inicial hasta el final del período de 6 semanas en el colesterol LDL para los pacientes tratados con VYTORIN o Lipitor promediado en todas las dosis. En el estudio se inscribieron hombres y mujeres de 18 a 79

años con una cifra de colesterol LDL en o por sobre los umbrales de farmacoterapia establecidos por el NCEP ATP III, que se consideraron aptos si reunían los criterios siguientes: cardiopatía coronaria (CHD) establecida o equivalente de riesgo de CHD, o dos o más factores de riesgo que daban un riesgo a 10 años de CHD mayor que el 20 por ciento (según la puntuación Framingham), con un colesterol LDL mayor o igual a 130 mg/dL; CHD no establecida o equivalente de riesgo de CHD, con dos o más factores de riesgo que daban un riesgo a 10 años de CHD mayor o igual al 10 por ciento y menor o igual al 20 por ciento, con un colesterol LDL mayor o igual a 130 mg/dL; CHD no establecida o equivalente de riesgo de CHD, con dos o más factores de riesgo que daban un riesgo a 10 años de CHD menor al 10 por ciento, con un colesterol LDL mayor o igual a 160 mg/dL; y CHD no establecida o equivalente de riesgo de CHD, con menos de dos factores de riesgo y con un colesterol LDL mayor o igual a 190 mg/dL. Otros criterios fueron las cifras de triglicéridos (TG) séricos en ayunas menores o iguales a 350 mg/dL, las cifras de alaninoaminotransferasa (ALT), aspartatoaminotransferasa (AST) o creatina cinasa (CK) menores o iguales a 1.5 veces el límite superior de lo normal, cifras de creatinina sérica menores o iguales a 1.5 mg/dL, y hemoglobina A1C inferior al nueve por ciento en los pacientes con diabetes.

Indicaciones completas para VYTORIN

VYTORIN está indicado como terapia coadyuvante a la dieta para la reducción de las concentraciones elevadas del colesterol total, colesterol LDL, Apo B, triglicéridos y colesterol no HDL, y para aumentar el colesterol HDL en pacientes con hipercolesterolemia primaria (heterocigótica familiar y no familiar) o hiperlipidemia mixta. Asimismo, VYTORIN está indicado para la reducción de las concentraciones elevadas de colesterol total y colesterol LDL en pacientes con hipercolesterolemia homocigótica familiar, como coadyuvante a otros tratamientos reductores de lípidos (p. ej., aféresis de LDL) o si dichos tratamientos no están disponibles.

Información de precaución selecta sobre VYTORIN

Las personas que toman VYTORIN deben notificar inmediatamente a un médico cualquier dolor muscular, sensibilidad o debilidad, ya que dichos síntomas podrán ser signos de un efecto secundario grave. Debe interrumpirse la administración de VYTORIN si se diagnostica o sospecha miopatía. Para ayudar a evitar efectos secundarios graves, los pacientes deben consultar con su médico acerca de los medicamentos o alimentos que deben evitar mientras toman VYTORIN. En tres estudios controlados por placebo de 12 semanas de duración, la incidencia de elevaciones consecutivas (≥ 3 X ULN) de las transaminasas séricas fue del 1.7 por ciento en general para los pacientes tratados con VYTORIN y del 2.6 por ciento para los pacientes tratados con VYTORIN 10/80 mg. En extensiones a largo plazo (48 semanas) controladas que incluyeron tanto a pacientes nuevos como a pacientes tratados anteriormente, la incidencia de elevaciones consecutivas (≥ 3 X ULN) de las transaminasas séricas fue del 1.8 por ciento en general y del 3.6 por ciento en los pacientes tratados con VYTORIN 10/80 mg. En general, estas elevaciones de las transaminasas fueron asintomáticas, no asociadas con colestasis y regresaron al valor basal después de la discontinuación de la terapia o con el tratamiento continuado. Los médicos deben realizar análisis de sangre antes y periódicamente durante el tratamiento

con VYTORIN cuando sea clínicamente indicado para comprobar la presencia de problemas hepáticos. Las personas que toman VYTORIN 10/80 mg deben tener un análisis adicional de la función hepática antes y tres meses después de la titulación y luego periódicamente durante el primer año.

Debido a los efectos desconocidos de la exposición aumentada a la ezetimibe (un ingrediente de VYTORIN) en los pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave, no se recomienda el uso de VYTORIN en estos pacientes. No se han establecido la seguridad y eficacia de VYTORIN con los fibratos; en consecuencia, no se recomienda la coadministración con fibratos. Debe procederse con cautela al iniciar la administración de VYTORIN en pacientes tratados con ciclosporina y en pacientes con insuficiencia renal grave.

En estudios clínicos, VYTORIN fue bien tolerado, con una incidencia baja de acontecimientos adversos

Se ha evaluado la seguridad de VYTORIN en más de 3,800 pacientes en estudios clínicos, y en general fue bien tolerado a todas las dosis (10/10 mg, 10/20 mg, 10/40 mg, 10/80 mg). En los estudios clínicos, los efectos secundarios más comúnmente informados, sin importar la causa, incluyeron dolor de cabeza (6.8 por ciento), infección de las vías respiratorias superiores (3.9 por ciento), mialgia (3.5 por ciento), gripe (2.6 por ciento) y dolor de las extremidades (2.3 por ciento).

Acerca de Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals

Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals es una empresa conjunta entre Merck & Co., Inc. y Schering-Plough Corporation, establecida para el desarrollo y comercialización en Estados Unidos de medicamentos de receta nuevos en el control del colesterol. La colaboración se amplió para incluir a los mercados mundiales (excluyendo Japón).

Declaración proyectada de Merck: Este comunicado de prensa contiene “declaraciones proyectadas”, según la definición de dicho término en la Ley de Reforma de Litigios de Valores Privados de 1995. Dichas declaraciones implican riesgos e incertidumbres, que podrán hacer que los resultados se diferencien substancialmente de los indicados en las declaraciones. Las declaraciones proyectadas pueden incluir declaraciones con respecto al desarrollo del producto, el potencial del producto o el desempeño financiero. No puede garantizarse ninguna declaración proyectada, y los resultados reales podrán diferenciarse substancialmente de los resultados proyectados. Merck no asume ninguna obligación de actualizar públicamente ninguna declaración proyectada, ya sea como resultado de información nueva, acontecimientos futuros o de otra manera. Las declaraciones proyectadas en este comunicado de prensa deben evaluarse junto con las múltiples incertidumbres que afectan a los negocios de Merck, en especial las mencionadas en las declaraciones de precaución bajo el Renglón 1 de nuestro Formulario 10-K correspondiente al año finalizado el 31 de diciembre de 2003 y en nuestros informes periódicos en el Formulario 10-Q y el Formulario 8-K (si los hubiera), que la empresa incorpora en este documento por referencia.

Aviso de divulgación de Schering-Plough: Este comunicado de prensa contiene “declaraciones proyectadas”, dentro del significado de dicho término en la Ley de Reforma de Litigios de Valores de 1995, incluyendo el mercado para VYTORIN. Las declaraciones proyectadas se relacionan con expectativas o previsiones de

acontecimientos futuros y no con información histórica. Schering-Plough no asume la obligación de actualizar ninguna declaración proyectada. No hay garantías acerca del desempeño en el mercado de VYTORIN, las acciones de Schering-Plough o el negocio de Schering-Plough. Los resultados reales podrán diferenciarse substancialmente de las declaraciones proyectadas contenidas aquí o en otras comunicaciones por escrito o verbales de Schering-Plough, debido a múltiples factores e incertidumbres, que incluyen la aceptación por parte del mercado de VYTORIN, los patrones de compra comercial, la introducción al mercado y el desempeño de productos de competencia, legislación que pudiera afectar el precio/disponibilidad de VYTORIN y otros factores analizados en los documentos interpuestos por Schering-Plough ante la Comisión de Bolsas y Valores, entre ellos, el formulario 8-K interpuesto el 21 de octubre de 2004 y documentos interpuestos ante la SEC en el futuro.

###

Se adjuntan información completa para prescribir e información para el paciente sobre el producto de VYTORIN[™].

¹ Pearson TA, Mensah G, Alexander RW, et al. AHA/CDC Scientific Statement: Markers of Inflammation and Cardiovascular Disease, Application to Clinical and Public Health Practice. [Declaración Científica de la AHA/CDC: Marcadores de Inflamación y Enfermedad Cardiovascular, Aplicación en la Práctica Clínica y de Salud Pública]. Circulation. (2003;107:499-511)