



**PUBLICACIÓN INMEDIATA**

Contactos de medios:	Chris Loder Merck & Co., Inc. (908) 423-3786 Celular: (908) 347-4949	Contacto de inversionistas:	Michael Rabinowitz Merck & Co., Inc. (908) 423-5185
	Skip Irvine Merck & Co., Inc. (267) 305-5397 Celular (215) 806-6757		Alex Kelly Janet Barth Schering-Plough Corp. (908) 298-7436
	Denise Foy Schering-Plough Corp. (908) 298-7616 Celular (908) 670-0495		

**ZETIA® (ezetimibe) en administración concomitante con fenofibrato proporcionó una eficacia hipolipemiante complementaria en pacientes con hiperlipidemia mixta**

**Tratamiento con ezetimibe y fenofibrato bien tolerado durante 12 semanas**

NUEVA ORLEANS, 8 de noviembre de 2004 – Los resultados de un nuevo estudio mostraron que la administración concomitante de ZETIA® (ezetimibe) y fenofibrato redujo significativamente el colesterol LDL o C LDL (“malo”), el colesterol no proveniente de lipoproteínas de alta densidad (C no HDL) y las apo B<sup>1</sup> en pacientes con hiperlipidemia mixta y colesterol LDL elevado, cuando se comparó con el fenofibrato solo. El estudio, presentado hoy en las Sesiones Científicas 2004 de la Asociación Americana del Corazón (American Heart Association), mostró también que, en pacientes que tomaban ZETIA junto con fenofibrato, se observaron aumentos significativos en el colesterol HDL y disminuciones en los triglicéridos (TG) similares a los observados con el fenofibrato solo. El tratamiento con ZETIA y fenofibrato por 12 semanas también fue bien tolerado, con un perfil de seguridad comparable al de la monoterapia con fenofibrato. La rotulación de ZETIA indica que no se ha establecido la seguridad y eficacia de ZETIA con fibratos, y que, por lo tanto, no se recomienda la administración concomitante con fibratos.

“Este es el primer estudio extenso que indica que la administración concomitante de ZETIA y fenofibrato reduce significativamente el colesterol LDL y el colesterol no HDL más que el fenofibrato solo en una población con hiperlipidemia mixta. Este estudio reveló que cuando los cambios en la dieta por sí solos no eran suficientes en presencia de hiperlipidemia mixta, la administración concomitante de ezetimibe y

- continúa -

---

<sup>1</sup> La Apo B es el compuesto proteínico de lipoproteínas, LDL y v-LDL, que transporta el colesterol en la sangre.

fenofibrato redujo significativamente el colesterol LDL, en comparación con el fenofibrato solo. ZETIA administrado junto con fenofibrato mejoró asimismo las cifras de colesterol HDL y triglicéridos de forma similar al fenofibrato solo”, afirmó el Dr. Mason Wright Freeman, jefe de la Unidad de Metabolismo Lipídico del Massachusetts General Hospital. “La hiperlipidemia mixta es un trastorno metabólico caracterizado por colesterol LDL, C no HDL y TG elevados y cifras bajas de colesterol HDL. La administración concomitante de ZETIA y fenofibrato no está indicada en el rotulado de ZETIA, aunque definitivamente se necesitarán más estudios en estas poblaciones para confirmar estos hallazgos.”

### **ZETIA administrado junto con fenofibrato proporcionó una reducción significativa del colesterol LDL en comparación con el fenofibrato solo**

En un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado por placebo y con rama paralela, se asignó aleatoriamente a 619 pacientes, en una proporción de 3:3:3:1, a uno de cuatro tratamientos diarios por 12 semanas: ZETIA 10 mg (n=185), fenofibrato 160 mg (n=188), ZETIA 10 mg más fenofibrato 160 mg (n=183) y placebo (n=63). La población del estudio se componía de 619 pacientes de 18 a 75 años, con hiperlipidemia mixta después de un período de reposo farmacológico y ajuste dietario. Las cifras basales de colesterol LDL oscilaban entre 130 y 220 mg/dL (entre 100 y 180 mg/dL en los pacientes con diabetes tipo 2) y los triglicéridos (TG), entre 200 y 500 mg/dL; se excluyó a los pacientes con antecedentes de enfermedades coronarias (CHD, por sus siglas en inglés), enfermedades equivalentes a la CHD (excepto la diabetes tipo 2) o riesgo de CHD superior al 20 por ciento (excepto la diabetes tipo 2), según lo definen los criterios del NCEP ATP III.

El criterio de valoración primario de este estudio comparó la eficacia reductora de colesterol LDL de ZETIA más el fenofibrato con el fenofibrato solo. Después de 12 semanas, la administración concomitante de ZETIA y fenofibrato redujo significativamente el colesterol LDL, el colesterol no HDL y la apo B en un mayor grado que ZETIA solo o el fenofibrato solo ( $p < 0.001$ ). La administración concomitante de ZETIA y fenofibrato y el fenofibrato solo aumentaron las cifras de colesterol HDL en un 19 por ciento y redujeron significativamente las cifras de TG en un 44 por ciento. Los tratamientos con ZETIA junto a fenofibrato, ZETIA solo y fenofibrato solo fueron bien tolerados. El tratamiento con ZETIA junto a fenofibrato fue bien tolerado durante el estudio de 12 semanas.

### **Información importante acerca de ZETIA**

ZETIA es un medicamento de venta con receta y no deben tomarlo las personas alérgicas a cualquiera de sus ingredientes. Cuando se prescribe ZETIA junto con una estatina, no deben tomarlo mujeres que estén amamantando, o que estén embarazadas o puedan estarlo, ni quienes padezcan una enfermedad del hígado en actividad. Las personas en estas circunstancias no deben tomar estatinas. Si ha padecido alguna vez problemas de hígado o está embarazada o amamantando, su médico determinará si ZETIA es adecuado para usted. Es probable que su médico le haga análisis de sangre para comprobar el estado de su hígado antes de que empiece a tomar ZETIA con una estatina, y durante el tratamiento.

No se han establecido los efectos de ZETIA, ya sea solo o junto con una estatina, sobre el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular.

Debido a los efectos desconocidos del aumento de la exposición a ZETIA en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave, no se recomienda ZETIA para estos pacientes. En estudios clínicos, no hubo un aumento en la incidencia de miopatía o rabdomiólisis asociado a ZETIA; sin embargo, se sabe que la miopatía y la rabdomiólisis son reacciones adversas a las estatinas y otros hipolipemiantes. No existen estudios adecuados y bien controlados de ZETIA en mujeres embarazadas. ZETIA no debe usarse en mujeres embarazadas o lactantes a menos que el beneficio sea mayor que los riesgos potenciales. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ZETIA con fibratos; por lo tanto, no se recomienda la administración junto con fibratos hasta que una mayor investigación justifique su uso concomitante.

Cuando ZETIA se administró junto con una estatina, los aumentos consecutivos de las enzimas hepáticas, más de tres veces el límite superior de lo normal, fueron ligeramente mayores que con la estatina sola (1.3 por ciento frente a 0.4 por ciento). Estos aumentos fueron por lo general asintomáticos y volvieron a los valores basales después de suspender el tratamiento o con el tratamiento continuado. Debe procederse con cautela al iniciar la administración de ZETIA en pacientes tratados con ciclosporina, particularmente en pacientes con insuficiencia renal grave, debido al aumento de las concentraciones sanguíneas de ZETIA.

En la monoterapia, los acontecimientos adversos más frecuentes notificados con una incidencia mayor que el placebo, independientemente de la causalidad, fueron dolor de espalda (4.1 por ciento frente a 3.9 por ciento) y artralgia (3.8 por ciento frente a 3.4 por ciento). En la administración junto con una estatina, los acontecimientos adversos notificados con una mayor incidencia para ZETIA más estatina frente a estatina o placebo solos, independientemente de la causalidad, fueron dolor de espalda (4.3 por ciento frente a 3.7 por ciento frente a 3.5 por ciento, respectivamente) y dolor abdominal (3.5 por ciento frente a 3.1 por ciento frente a 2.3 por ciento, respectivamente).

ZETIA, comercializado por Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals, es el primero en una clase de hipocolesterolemiantes que inhibe la absorción intestinal de colesterol mediante un mecanismo de acción único. ZETIA es complementario a la clase de hipocolesterolemiantes conocidos como estatinas, que actúan en el hígado para reducir la producción de colesterol. ZETIA, junto con la dieta, está indicado para usarse por sí solo o junto con estatinas en pacientes con colesterol alto para reducir el colesterol LDL "malo" y el colesterol total cuando la respuesta a la dieta y el ejercicio ha sido inadecuada. Se ha comprobado que ZETIA mejora significativamente las cifras de colesterol LDL.

#### **Acerca de Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals**

ZETIA, descubierto por científicos de Schering-Plough, es comercializado por Merck/Schering-Plough Pharmaceuticals. Desde su introducción en noviembre de 2002, se han extendido más de 11.5 millones

de recetas para ZETIA en los EE.UU., y es uno de los productos de más rápido crecimiento en el mercado de hipolipemiantes.<sup>2</sup> La tableta de ZETIA de 10 mg una vez al día se aprobó en EE.UU. en octubre de 2002. El ezetimibe también está aprobado en numerosos países de todo el mundo. Después de completar satisfactoriamente el Procedimiento de Reconocimiento Mutuo de la Unión Europea, EZETROL (la marca de ZETIA fuera de los Estados Unidos) ha sido lanzado ahora en cinco países de Europa: Alemania, el Reino Unido, Suiza, Suecia y Holanda.

**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 incluyen declaraciones con respecto al desarrollo del producto. No puede garantizarse ninguna declaración proyectada, y los resultados reales podrán diferenciarse substancialmente de los resultados proyectados. No asumimos 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 nuestros negocios, 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 incorporamos 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 declaraciones sobre ZETIA. 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 ZETIA, 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, analizados en los documentos interpuestos por Schering-Plough ante la Comisión de Bolsas y Valores, entre ellos, el 8-K interpuesto el 21 de octubre de 2004.

###

**Se adjuntan información completa para prescribir e información para el paciente sobre el producto de ZETIA®.**

<sup>2</sup> IMS Health, NPA Plus (TM) y NPA Plus 7 (TM), TRXs 02 de noviembre - 04 de enero y las semanas que finalizan el 6 de febrero de 2004 y el 13 de febrero de 2004.