



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

*"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"*

DISPOSICIÓN Nº **4544**

BUENOS AIRES, **02 AGO 2012**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-009447-12-9 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada EZETROL / EZETIMIBE MICRONIZADO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 10 mg, aprobada por Certificado N° 50.815.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

*A* *4*



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN Nº 4544

Que a fojas 163 obra el Informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada EZETROL / EZETIMIBE MICRONIZADO, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 10 mg, aprobada por Certificado N° 50.815 y Disposición N° 2116/03, propiedad de la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., cuyos textos constan de fojas 44 a 94.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2116/03 los prospectos autorizados por las fojas 44 a 60 de las aprobadas en el artículo 1º, los que Integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente

9



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

4544

disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 50.815 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-009447-12-9

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

DISPOSICION Nº

js

4544







"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°..... **4544**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 50.815 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:  
Nombre comercial / Genérico/s: EZETROL / EZETIMIBE MICRONIZADO,  
Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS 10 mg.-  
Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2116/03.-  
Tramitado por expediente N° 1-47-0000-009702-02-6.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 4372/11.-	Prospectos de fs. 44 a 94, corresponde desglosar de fs. 44 a 60.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MERCK' SHARP & DOHME ARGENTINA INC., Titular del Certificado de



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.

Autorización Nº 50.815 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días.....,del mes de.....**02 AGO 2012**....

Expediente Nº 1-0047-0000-009447-12-9

DISPOSICIÓN Nº

  
Dr. OTTO A. ORSINGER  
SUB-INTERVENTOR  
A.N.M.A.T.

js

**4544**

9

**PROYECTO DE PROSPECTO INTERNO**

**EZETROL®**

**EZETIMIBE**

**10 mg**

**COMPRIMIDOS**

**INDUSTRIA NORTEAMERICANA**

**VENTA BAJO RECETA**

**FORMULA:**

Cada comprimido contiene:

Ezetimibe micronizado	10,00 mg
Croscarmellosa sódica	8,00 mg
Lactosa monohidratada	55,00 mg
Estearato de magnesio	1,00 mg
Celulosa microcristalina	20,00 mg
Povidona	4,00 mg
Laurilsulfato de sodio	2,00 mg

**DESCRIPCION:**

EZETROL® (ezetimibe) se describe químicamente como 1-(4-fluorofenil)-3(R)-[3-(4-fluorofenil)-3(S)-hidroxipropil]-4(S)-(4-hidroxifenil)-2-acetidinona. La fórmula empírica es C<sub>24</sub>H<sub>21</sub>F<sub>2</sub>NO<sub>3</sub>. Su peso molecular es 409,4.

Ezetimibe es un polvo blanco, cristalino, muy soluble en etanol, metanol y acetona y prácticamente insoluble en agua. Su punto de fusión se encuentra aproximadamente a 163°C y resulta estable a temperatura ambiente.

**ACCION TERAPÉUTICA:**

EZETROL (ezetimibe) es una nueva clase de compuestos hipolipemiantes que inhibe selectivamente la absorción intestinal del colesterol y los esteroides vegetales relacionados. Según Código ATC se clasifica como: C10AX09 – Otros agentes modificadores de lípidos.

**INDICACIONES:**

***Hipercolesterolemia primaria:***

EZETROL, administrado con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) o solo, está indicado como tratamiento adyuvante de la dieta para la reducción de los niveles elevados de colesterol total (Total-C), lipoproteína de baja densidad-colesterol (LDL-C), apolipoproteína B (Apo B) y triglicéridos (TG) y el colesterol que no es de alta densidad (no-HDL-C) y para el incremento de la lipoproteína de alta densidad-colesterol (HDL-C), en

pacientes adultos y adolescentes (10 a 17 años) con hipercolesterolemia primaria (familiar heterocigota y no-familiar).

EZETROL, administrado en combinación con Fenofibrato, está indicado como tratamiento adyuvante de la dieta para la reducción del colesterol total elevado, LDL-C, Apo B y no-HDL-C en pacientes adultos con hiperlipidemia mixta.

***Hipercolesterolemia familiar homocigota (HFHo):***

EZETROL, administrado con una estatina, está indicado para la reducción de los niveles elevados de C-T y LDL-C en pacientes adultos y adolescentes (10 a 17 años) con HFHo. Los pacientes también pueden recibir tratamientos adyuvantes (por ejemplo, LDL aféresis).

***Sitosterolemia Homocigota (Fitosterolemia):***

EZETROL está indicado para la reducción de los niveles elevados de sitosterol y campesterol en pacientes con sitosterolemia familiar homocigota.

***Prevención de Eventos Vasculares y Ateroscleróticos Mayores en pacientes en pre-dialísis con Enfermedad Renal Crónica:***

EZETROL, administrado con simvastatina, está indicado para prevenir y reducir el riesgo de Eventos Vasculares y Ateroscleróticos Mayores en pacientes en pre-dialísis con Enfermedad Renal Crónica, incluyendo aquellos con trasplante renal.

**MECANISMO DE ACCIÓN:**

EZETROL es una sustancia activa y potente por vía oral, con un mecanismo original de acción que difiere del de otras clases de compuestos reductores del colesterol (por ejemplo, estatinas, agentes secuestrantes de ácidos biliares [resinas], fibratos y estanoles vegetales).

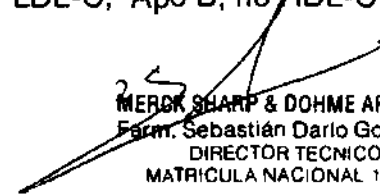
El blanco molecular de ezetimibe es el transportador de esterol NPC1L1 (Niemann-Pick C1-Like 1), responsable de la captación intestinal de colesterol y fitoesteroles.


Ezetimibe se localiza en el borde en cepillo del intestino delgado e inhibe la absorción del colesterol, dando lugar a una disminución en la llegada de colesterol intestinal al hígado. Esto determina una reducción en las reservas de colesterol hepático y un incremento en la depuración de colesterol de la sangre. Ezetimibe no aumenta la excreción de ácidos biliares (como los secuestrantes de ácidos biliares) y no inhibe la síntesis de colesterol en el hígado (como las estatinas).

**FARMACODINAMIA:**

En un ensayo clínico de 2 semanas realizado en 18 pacientes hipercolesterolémicos, EZETROL inhibió la absorción del colesterol intestinal en un 54%, en comparación con el placebo. Al inhibir la absorción del colesterol intestinal, ezetimibe reduce la llegada de colesterol al hígado. Las estatinas disminuyen la síntesis de colesterol en el hígado. La combinación de estos mecanismos diferentes brinda una reducción del colesterol complementaria. EZETROL, administrado junto con una estatina, determina una disminución de los niveles de CT, LDL-C, Apo B, no HDL-C y TG, y un incremento del



  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA)  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Aporado 

HDL-C en los pacientes con hipercolesterolemia, superior a la de cada tratamiento administrado solo.

La administración de EZETROL con fenofibrato resulta efectiva para mejorar los niveles séricos de CT, LDL-C, Apo B, TG, HDL-C y no-HDL-C, en pacientes con hiperlipidemia mixta.

Los ensayos clínicos demostraron que los niveles elevados de CT, LDL-C y Apo B, la principal proteína constitutiva de la LDL, promueven la aterosclerosis humana. Adicionalmente, la disminución de los niveles de HDL-C está asociada con el desarrollo de aterosclerosis. Los estudios epidemiológicos han establecido que la morbilidad y la mortalidad cardiovascular varían directamente con la concentración de CT y LDL-C e inversamente con los niveles de HDL-C. Al igual que las LDL, las lipoproteínas ricas en triglicéridos, incluyendo las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), las lipoproteínas de densidad intermedia (IDL) y los remanentes, también pueden promover la aterosclerosis.

Se llevaron a cabo una serie de estudios preclínicos para determinar la selectividad de ezetimibe en inhibir la absorción del colesterol. Ezetimibe inhibió la absorción de <sup>14</sup>C - colesterol sin producir efectos sobre la absorción de triglicéridos, ácidos grasos, ácidos biliares, progesterona, etinilestradiol o vitaminas liposolubles A y D.

### **FARMACOCINETICA:**

#### ***Absorción:***

Después de la administración oral, ezetimibe se absorbe rápidamente y se une extensamente a un glucurónido fenólico (ezetimibe-glucurónido) farmacológicamente activo. La concentración plasmática máxima promedio ( $C_{max}$ ) de ezetimibe-glucurónido se alcanza en el lapso de 1 a 2 horas y la de ezetimibe dentro de las 4 a 12 horas. La biodisponibilidad absoluta de ezetimibe no puede determinarse dado que el compuesto es virtualmente insoluble en el medio acuoso adecuado para inyección.

La administración concomitante de alimentos (comidas ricas en grasas o no-grasas) no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad oral de la droga cuando se administró como EZETROL comprimidos de 10 mg. EZETROL puede administrarse con o sin los alimentos.

#### ***Distribución:***

Ezetimibe y ezetimibe-glucurónido se ligan en un 99,7% y un 88 a 92% a las proteínas plasmáticas humanas, respectivamente.

#### ***Metabolismo:***

Ezetimibe se metaboliza principalmente en el intestino delgado y en el hígado a través de la conjugación con glucurónido (una reacción fase II) con la subsecuente excreción biliar.

En todas las especies evaluadas se ha observado un metabolismo oxidativo mínimo (una reacción fase I). Ezetimibe y ezetimibe-glucurónido son los principales compuestos derivados de la droga detectados en el plasma y constituyen aproximadamente un 10 a 20%, y un 80 a 90% del total de la droga en plasma, respectivamente. Tanto ezetimibe como ezetimibe-glucurónido se eliminan lentamente del plasma y evidencian una significativa recirculación enterohepática. La vida media de ezetimibe y ezetimibe-glucurónido es de aproximadamente 22 horas.





**Eliminación:**

Con posterioridad a la administración de <sup>14</sup>C-ezetimibe (20 mg) a sujetos humanos, el ezetimibe total dio cuenta de aproximadamente el 93% de la radioactividad total del plasma. Aproximadamente el 78% y el 11% de la radioactividad administrada se recuperaron en heces y orina, respectivamente, tras un período de recolección de 10 días. Después de 48 horas, no se registraron niveles detectables de radiactividad en plasma.

**Características según los pacientes (Poblaciones especiales):**

**Pacientes pediátricos:**

La absorción y el metabolismo de ezetimibe resultaron similares entre los niños y adolescentes (10 a 18 años) y los adultos. Tomando como base el ezetimibe total, no se encontraron diferencias farmacocinéticas entre adolescentes y adultos. No se dispone de datos farmacocinéticos de la población de niños < de 10 años. La experiencia clínica en pacientes pediátricos y adolescentes (9 a 17 años) está limitada a los pacientes con HFHo o sitosterolemia.

**Pacientes geriátricos:**

Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son aproximadamente el doble en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) en comparación con los jóvenes (18 a 45 años). La reducción del LDL-C y el perfil de seguridad son comparables en las personas de edad avanzada y en los sujetos jóvenes tratados con EZETROL. Por lo tanto, no se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes ancianos.

**Insuficiencia hepática:**

Después de una dosis única de ezetimibe de 10 mg, el área bajo la curva (AUC) promedio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,7 veces en los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child Pugh 5 a 6), en comparación con los sujetos sanos. En un estudio de 14 días, con dosis múltiples (10 mg diarios), en pacientes con insuficiencia hepática moderada (puntaje de Child Pugh 7 a 9), el AUC promedio de ezetimibe total aumentó alrededor de 4 veces en el día 1 y el día 14, en comparación con los sujetos sanos. No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia hepática leve. Dado que no se conocen los efectos del aumento de exposición al ezetimibe en los pacientes con disfunción hepática moderada o grave (puntaje de Child Pugh > 9), no se recomienda el tratamiento con ezetimibe en estos pacientes (Ver PRECAUCIONES).

**Insuficiencia renal:**

Luego de la administración de una dosis única de ezetimibe de 10 mg a pacientes con enfermedad renal grave (n=8; depuración de creatinina promedio ≤ 30 ml/ min/1,73 m<sup>2</sup>), el AUC promedio de ezetimibe total aumentó aproximadamente 1,5 veces en comparación con los sujetos sanos (n=9). Este resultado no se considera clínicamente significativo. En los pacientes con insuficiencia renal no es necesario un ajuste de la dosis.

Un paciente adicional en este estudio (post-trasplante renal y recibiendo múltiples medicaciones, incluida ciclosporina) tuvo una exposición 12 veces mayor al ezetimibe total.

**Género:**

Las concentraciones plasmáticas de ezetimibe total son levemente superiores (< 20 %) en las mujeres que en los hombres. La reducción del LDL-C y el perfil de seguridad resultaron comparables en los hombres y mujeres tratados con ezetimibe. Por lo tanto, no se requieren ajustes de la dosis vinculados al género.

**Raza:**

En base a los resultados de un meta-análisis de estudios farmacocinéticos, no hubo diferencias farmacocinéticas entre la población negra y la caucásica.

**POSOLOGIA Y FORMA DE ADMINISTRACION:**

El paciente debe estar sometido a una dieta hipolipemiante adecuada y debe continuar con la misma durante el tratamiento con EZETROL.

La dosis recomendada de EZETROL es 10 mg una vez por día, utilizado solo o en combinación con una estatina o Fenofibrato.

EZETROL puede administrarse en cualquier momento del día, con o sin los alimentos.

**Uso en pacientes de edad avanzada:**

No se requieren ajustes de dosis en los pacientes de edad avanzada (Ver *Características según los pacientes [Poblaciones Especiales]*).

**Uso en los pacientes pediátricos:**

Niños y adolescentes  $\geq 10$  años: No se requieren ajustes de la dosis (Ver *Características según los pacientes [Poblaciones Especiales]*).

Niños menores de 10 años: No se recomienda el tratamiento con EZETROL.

**Uso en la insuficiencia hepática:**

En los pacientes con insuficiencia hepática leve (puntaje de Child Pugh 5 a 6) no se requiere un ajuste de la dosis. El tratamiento con ezetimibe no se recomienda en los pacientes con disfunción hepática moderada (puntaje de Child Pugh 7 a 9) o grave (puntaje de Child Pugh > 9). (Ver PRECAUCIONES y *Características según los pacientes [Poblaciones Especiales]*).

**Uso en la insuficiencia renal / Enfermedad Renal Crónica:**

**Monoterapia:**

No se requiere un ajuste de la dosis en los pacientes con insuficiencia renal (Ver *Características según los pacientes [Poblaciones Especiales]*).

**Terapia en combinación con Simvastatina:**

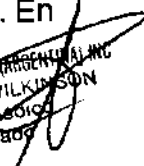
En pacientes con insuficiencia renal leve ( $TFG \geq 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ ) no se requieren ajustes en la posología de la simvastatina.

En pacientes con enfermedad renal crónica y una  $TFG < 60 \text{ ml/min/1.73m}^2$ , la dosis de EZETROL es de 10 mg y la dosis de simvastatina 20 mg una vez por día por la noche. En



  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldental  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado



estos pacientes, el uso de dosis más altas debe ser cuidadosamente monitoreado. (Ver Precauciones).

**Co-administración con secuestradores de ácidos biliares:**

EZETROL debe administrarse dos o más horas antes, o cuatro o más horas después de la administración de un secuestrador de ácidos biliares.

**CONTRAINDICACIONES:**

- Hipersensibilidad a cualquier componente de la medicación.
- Cuando EZETROL se administre en combinación con una estatina o Fenofibrato por favor remitirse al prospecto interno de ese medicamento en particular.

**PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:**

Cuando EZETROL se administre en combinación con una estatina o Fenofibrato por favor remitirse al prospecto interno de ese medicamento en particular.

***Enzimas hepáticas:***

En estudios de co-administración controlados, en los que los pacientes recibieron EZETROL en combinación con una estatina, se observaron elevaciones consecutivas de las transaminasas ( $\geq 3$  veces el límite superior normal [LSN]). Cuando EZETROL se administre concomitantemente con una estatina, las pruebas de función hepática se deben llevar a cabo al inicio del tratamiento y según las recomendaciones de la estatina (Ver REACCIONES ADVERSAS).

En un estudio clínico en el cual 9.000 pacientes con Enfermedad Renal Crónica fueron randomizados para recibir EZETROL 10 mg combinado con 20 mg de simvastatina por día (N= 4.650) o placebo (N= 4.620) (con un seguimiento medio de 4,9 años), la incidencia de transaminasas elevadas ( $\geq 3$  veces el Límite Superior Normal) fue de 0,7% para EZETROL combinado con simvastatina frente a 0,6% para placebo. (Ver EFECTOS ADVERSOS).

***Músculo esquelético:***

En los ensayos clínicos no hubo una mayor incidencia de miopatía o rbdomiolisis asociada con EZETROL en comparación con la rama control pertinente (placebo o estatina sola). Sin embargo, miopatía y rbdomiolisis son reacciones adversas conocidas de las estatinas y otras drogas hipolipemiantes. En los ensayos clínicos, la incidencia de CPK  $> 10$  veces el LSN fue del 0,2 % para EZETROL versus el 0,1 % para el placebo, y del 0,1 % para EZETROL co-administrado con una estatina versus el 0,4 % para las estatinas solas.

En la experiencia post-comercialización con EZETROL, han sido reportados casos de miopatía y rbdomiolisis independientemente de la casualidad. La mayor parte de los pacientes que desarrollan rbdomiolisis estaban tomando estatina previamente al inicio de la terapia con EZETROL. Sin embargo, la rbdomiolisis ha sido reportada muy raramente.

con EZETROL en monoterapia y muy raramente con la adición de EZETROL a agentes conocidos de estar asociados a un mayor riesgo de rabiomiolisis.

Todos los pacientes que inician la terapia con EZETROL deben ser advertidos del riesgo de miopatía y deben informar rápidamente acerca de cualquier dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad.

EZETROL y cualquier estatina que el paciente esté tomando concomitantemente debe suspenderse inmediatamente si se sospecha o se diagnostica una miopatía. La presencia de estos síntomas y un nivel de creatina fosfoquinasa (CPK) > 10 veces el límite superior normal indican miopatía.

En un estudio clínico en el cual 9.000 pacientes con Enfermedad Renal Crónica fueron randomizados para recibir EZETROL 10 mg combinado con 20 mg de simvastatina por día (N= 4.650) o placebo (N= 4.620) (con un seguimiento medio de 4,9 años), la incidencia de miopatía/rabiomiolisis fue de 0.2% para EZETROL combinado con simvastatina frente a 0,1% para placebo. (Ver EFECTOS ADVERSOS).

**Insuficiencia hepática:**

Debido a que no se conocen los efectos del incremento de la exposición a ezetimibe en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa, no se recomienda el empleo de EZETROL en estos pacientes (Ver *Características según los pacientes [Poblaciones Especiales]*).

**Fibratos:**

No ha sido estudiada la co-administración de ezetimibe con fibratos (que no sea Fenofibrato. Por lo tanto, no está recomendada la co-administración de EZETROL y fibratos (que no sea Fenofibrato). Ver Interacciones farmacológicas).

**Fenofibrato:**

Si se sospecha coleditiasis en un paciente que recibe EZETROL y fenofibrato, debe indicarse estudios de vesícula biliar y considerarse una terapia hipolipemiente alternativa (Ver Efectos adversos y el Prospecto de fenofibrato).

**Ciclosporina:**

Se debe tener precaución al iniciar el tratamiento con ezetimibe en el curso de esquemas de tratamiento con ciclosporina. Las concentraciones de ciclosporina deben vigilarse en los pacientes que reciben EZETROL y ciclosporina (Ver Interacciones farmacológicas).

**Anticoagulantes:**

Si EZETROL se administra junto a warfarina o algún otro anticoagulante cumarínico, o fluindiona, la Razón Internacional Normalizada (RIN) debe ser monitoreado apropiadamente (Ver interacciones farmacológicas).

**INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS:**



MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado



En los estudios preclínicos se ha demostrado que ezetimibe no induce el sistema de enzimas metabolizadoras de fármacos del citocromo P450. No se han observado interacciones farmacocinéticas clínicamente significativas entre ezetimibe y las drogas que se sabe que son metabolizadas por los citocromos P450 1A2, 2D6, 2C8, 2C9 y 3A4 ó N-acetiltransferasa.

Ezetimibe no tuvo efectos sobre la farmacocinética de dapsona, dextrometorfano, digoxina, anticonceptivos orales (etinilestradiol y levonorgestrel), glipizida, tolbutamida, midazolam o warfarina durante la co-administración de las drogas. La administración concomitante de cimetidina con ezetimibe no tuvo efectos sobre la biodisponibilidad de ezetimibe.

**Antiácidos:**

La administración concomitante de antiácidos disminuyó la tasa de absorción de ezetimibe pero no tuvo efecto sobre la biodisponibilidad del mismo. Este descenso de la tasa de absorción no se considera clínicamente significativo.

**Colestiramina:**



La administración concomitante de colestiramina disminuyó el AUC promedio de ezetimibe total (ezetimibe + ezetimibe-glucurónido) aproximadamente un 55%. El incremento en la reducción del LDL-C derivado de agregar ezetimibe a la colestiramina puede verse reducido por esta interacción.

**Ciclosporina:**

En un estudio de ocho pacientes post-transplante renal con un clearance de creatinina mayor de 50 ml/min con una dosis estable de ciclosporina, una única dosis de 10 mg de ezetimibe provocó un incremento de 3,4 veces (rango de 2,3 a 7,9 veces) la media del área bajo la curva del ezetimibe total comparado con una población sana de control de otro estudio (n=17). En otro estudio diferente, un paciente transplantado renal con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina de 13,2 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) que recibía medicación múltiple, incluyendo ciclosporina, mostró una exposición doce veces mayor al ezetimibe comparado a los casos control. En un estudio cruzado, de dos períodos, en 12 sujetos sanos, la administración diaria de 20 mg de ezetimibe durante 8 días con una dosis única de 100 mg de ciclosporina en el día 7, dio lugar a un incremento promedio del 15 % en el AUC de la ciclosporina (rango 10 % de disminución a 51 % de aumento), en comparación con una dosis única de 100 mg de ciclosporina sola (Ver PRECAUCIONES).

**Fibratos:**

La seguridad y eficacia de ezetimibe co-administrado con fenofibrato ha sido evaluada en un estudio clínico. No ha sido estudiada la co-administración de ezetimibe con otros fibratos. Los fibratos pueden aumentar la excreción de colesterol en la bilis y producir así colelitiasis. En un estudio preclínico en perros, ezetimibe aumentó el colesterol en la vesícula biliar. Aunque la relevancia de este hallazgo preclínico para los seres humanos es desconocida, la administración conjunta de EZETROL con fibratos (excepto fenofibrato), no se recomienda hasta que su uso en pacientes sea estudiado.

  
  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Aprobado

**Fenofibrato:**

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de fenofibrato aumentó las concentraciones totales de ezetimibe alrededor de 1,5 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo.

**Gemfibrozil:**

En un estudio farmacocinético, la administración concomitante de gemfibrozil aumentó las concentraciones totales de ezetimibe aproximadamente 1,7 veces. Este aumento no se considera clínicamente significativo. No hay datos clínicos disponibles.

**Anticoagulantes:**

La administración concomitante de ezetimibe (10 mg una vez al día) no tuvo efecto significativo en la biodisponibilidad de warfarina y en el tiempo de protrombina en un estudio en 12 hombres adultos sanos. Se reportaron casos de valores aumentados de la Razon Internacional Normalizada (RIN) posterior a la comercialización en pacientes que habían añadido a EZETROL a la terapia con warfarina o fluindiona. La mayoría de estos pacientes también estaban tomando otros medicamentos (ver PRECAUCIONES).

**Estatinas:**

No se observaron interacciones farmacocinéticas significativas durante la co-administración de ezetimibe con atorvastatina, simvastatina, pravastatina, lovastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

**CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, FERTILIDAD Y DESARROLLO:**

En estudios de dos años realizados en ratones y ratas, ezetimibe no fue carcinogénico. En una serie de pruebas *in vivo* e *in vitro* ezetimibe no resultó genotóxico. Las combinaciones de ezetimibe con atorvastatina, simvastatina, pravastatina o lovastatina no demostraron genotoxicidad en una serie de ensayos *in vivo* e *in vitro*.

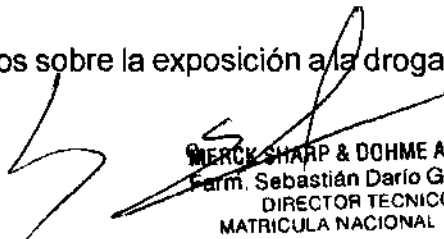
Ezetimibe no afectó la fertilidad de las ratas machos o hembras.

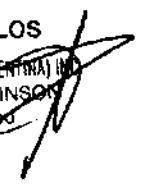
Ezetimibe no fue teratogénico en ratas o conejos y no afectó el desarrollo prenatal o posnatal. La administración concomitante de ezetimibe y estatinas no fue teratogénica en ratas.

En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas (fusión esternal, fusión de las vértebras caudales, reducción en el número de vértebras caudales) cuando ezetimibe (1.000 mg/kg;  $\geq 146$  veces la exposición humana a 10 mg diarios, en base al AUC<sub>0-24 h</sub> de ezetimibe total) se administró en combinación con lovastatina (2,5 y 25 mg/kg), simvastatina (5 y 10 mg/kg), pravastatina (25 y 50 mg/kg) o atorvastatina (5, 25 y 50 mg/kg). La exposición a la forma farmacológicamente activa de la estatina varió de 1,4 (atorvastatina) a 547 (lovastatina) veces la exposición humana a 10 mg diarios (simvastatina o atorvastatina) ó 20 mg diarios (lovastatina y pravastatina), en base al AUC<sub>0-24 h</sub>.

**Uso durante el embarazo:**

No se dispone de datos clínicos sobre la exposición a la droga durante el embarazo. Los

  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15438

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado  


estudios realizados en animales a los que se administró ezetimibe solo, no indican efectos nocivos directos o indirectos en lo que respecta a gestación, desarrollo fetal/embrionario, parto o desarrollo posnatal. No obstante se recomienda precaución cuando se prescriba la droga a una mujer durante la gestación.

Cuando ezetimibe se administró en combinación con lovastatina, simvastatina, pravastatina o atorvastatina, no se observaron efectos teratogénicos en los estudios de desarrollo embrionario-fetal en ratas gestantes. En conejas preñadas, se observó una baja incidencia de malformaciones esqueléticas.

Cuando ezetimibe sea administrado en combinación con una estatina, por favor remitirse al prospecto interno de esa estatina en particular.

#### **Uso durante la lactancia:**

Los estudios en ratas han demostrado que ezetimibe se excreta en la leche. Se desconoce si la droga se excreta en la leche humana; por lo tanto, EZETROL no debe administrarse a las mujeres durante la lactancia a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial para el lactante.

#### **Uso en población pediátrica:**

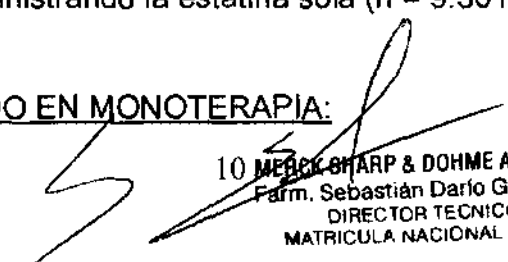
La seguridad y eficacia de la co-administración de EZETROL junto a simvastatina en pacientes de 10 a 17 años con hipercolesterolemia familiar heterocigótica ha sido evaluada en un ensayo clínico controlado en varones adolescentes y en niñas en las cuales había pasado al menos un año de su menarca. Los pacientes adolescentes tratados con EZETROL y hasta 40 mg/día de simvastatina tuvieron un perfil de efectos adversos similar al de adultos tratados con simvastatina y EZETROL. En este estudio controlado, no se detectó ningún efecto sobre el crecimiento o la maduración sexual en los adolescentes o niñas, ni ningún efecto en la longitud del ciclo menstrual en las niñas. (Ver POSOLOGIA Y ADMINISTRACION, EFECTOS ADVERSOS) EZETROL no ha sido estudiado en pacientes menores de 10 años de edad o en niñas pre-menarcas.

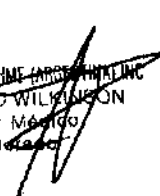
#### **REACCIONES ADVERSAS:**

Estudios clínicos de hasta 112 semanas de duración en los que se administró EZETROL 10 mg al día solo (N = 2.396), con una estatina (N = 11.308), o con fenofibrato (n = 185), los pacientes demostraron: que EZETROL fue generalmente bien tolerado, las reacciones adversas fueron generalmente leves y transitorias, la incidencia global de los efectos adversos reportados con EZETROL fue similar a la reportada con placebo, y la tasa de discontinuación debido a experiencias adversas fue comparable entre EZETROL y placebo.

Las siguientes reacciones adversas, frecuentes ( $\geq 1 / 100$ ,  $< 1 / 10$ ) o poco frecuentes ( $\geq 1 / 1,000$ ,  $< 1 / 100$ ), relacionadas a la droga fueron reportadas en pacientes que toman EZETROL solo (n = 2.396) y con una mayor incidencia que con placebo (n = 1159), o en pacientes que toman EZETROL co-administrado con una estatina (n = 11.308) y con una incidencia mayor que administrando la estatina sola (n = 9.361).

#### **EZETROL ADMINISTRADO EN MONOTERAPIA:**

  
10 MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

  
MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apodado

- *Parámetros Bioquímicos:*

Poco frecuentes: Aumento de ALT y/o AST; Aumento de CPK sérica, Aumento de gamma-glutamil transferasa, pruebas de función hepática anormal.

- *Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos:*

Poco frecuentes: Tos

- *Trastornos gastrointestinales:*

Frecuentes: dolor abdominal, diarrea, flatulencia

Poco frecuentes: dispepsia, enfermedad por reflujo gastroesofágico, náuseas

- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:*

Poco frecuentes: artralgia, espasmos musculares, dolor de cuello

- *Trastornos metabólicos y nutricionales:*

Poco frecuentes: disminución del apetito

- *Trastornos vasculares:*

Poco frecuentes: hipertensión, sofocos.

- *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

Frecuentes: fatiga

Poco frecuentes: dolor en el pecho; dolor.

### EZETROL CO -ADMINISTRADO CON UNA ESTATINA:

- *Parámetros Bioquímicos:*

Frecuentes: Aumento de ALT y/o AST

- *Trastornos del Sistema Nervioso:*

Frecuentes: cefalea

Poco frecuentes: parestesia

- *Trastornos gastrointestinales:*

Poco frecuentes: sequedad de boca, gastritis

- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Poco frecuentes: prurito, sarpullido, urticaria

- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:*

Frecuentes: mialgia

Poco frecuentes: dolor de espalda, debilidad muscular y dolor en las extremidades.

- *Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración*

Poco frecuentes: astenia, edema periférico.



### EZETROL CO-ADMINISTRADO CON FENO-FIBRATO:

- *Trastornos gastrointestinales:*

Frecuentes: dolor abdominal.

En un estudio clínico multicéntrico, doble ciego, controlado con placebo, en pacientes con hiperlipidemia mixta, 625 pacientes fueron tratados durante 12 semanas y 576 hasta por 1 año. Este estudio no fue diseñado para comparar los grupos de tratamiento para eventos poco frecuentes. Las tasas de incidencia (95% IC) para elevaciones clínicamente importantes (> 3 veces LSN, consecutivas) en las transaminasas séricas fueron 4,5% (1.9, 8.8) y 2.7% (1.2, 5.4) para monoterapia con fenofibrato y para EZETROL co-administrado con fenofibrato, respectivamente, ajustadas por tratamiento de exposición.

Las correspondientes tasas de incidencia de colecistectomía fueron de 0.6% (0.0, 3.1) y 1,7% (0.6, 4.0) para la monoterapia con fenofibrato y co-administración de EZETROL con fenofibrato, respectivamente. (Ver PRECAUCIONES).

No se observaron elevaciones de CPK > 10 veces LSN en ninguno de los grupos de tratamiento de este estudio.

#### ***Pacientes con Enfermedad Renal Crónica:***

En el estudio clínico SHARP, con más de 9.000 pacientes tratados con EZETROL 10 mg en combinación con simvastatina 20 mg al día (N=4.650) o placebo (N=4.620), los perfiles de seguridad fueron comparables durante un seguimiento medio de 4,9 años. En este ensayo, sólo se registraron eventos adversos graves y discontinuaciones debidas a eventos adversos. Las tasas de discontinuación debidas a eventos adversos fueron comparables (10,4% en pacientes tratados con EZETROL en combinación con simvastatina; 9,8% en pacientes tratados con placebo). La incidencia de miopatía/rabdomiólisis fue del 0,2% en los pacientes tratados con EZETROL en combinación con simvastatina y 0,1% en pacientes tratados con placebo. Elevaciones consecutivas de las transaminasas (> 3 veces LSN) ocurrieron en el 0,7% de los pacientes tratados con EZETROL en combinación con simvastatina frente al 0,6% de los pacientes tratados con placebo. En este ensayo, no hubo aumentos estadísticamente significativos de la incidencia de efectos adversos pre-especificados, incluyendo cáncer (9,4% para EZETROL en combinación con simvastatina, 9,5% para placebo), hepatitis, colecistectomía o complicaciones de los cálculos biliares o pancreatitis.

En un estudio con pacientes adolescentes (10 a 17 años de edad) con hipercolesterolemia familiar heterocigota (N = 248), el perfil de seguridad y tolerabilidad del grupo al cual se había co-administrado EZETROL y simvastatina fue similar al de pacientes adultos a los cuales se co-administró EZETROL y simvastatina.

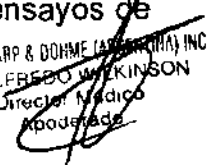
#### ***Valores de laboratorio:***

En estudios clínicos controlados con monoterapia, la incidencia de elevaciones clínicamente importantes de las transaminasas séricas (ALT y/o AST  $\geq$  3 veces LSN, consecutiva) fue similar entre EZETROL (0,5%) y placebo (0,3%). En los ensayos de



12  
MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Oarfo Goldentul  
DIRECTOR TECNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apostada



administración concomitante, la incidencia fue del 1,3% en los pacientes tratados con EZETROL en combinación con una estatina y del 0,4% en los pacientes tratados con una estatina sola. Estas elevaciones por lo general fueron asintomáticas, no se asociaron con colestasis y retornaron a los valores basales después de interrumpido el tratamiento o con la continuación del mismo (Ver PRECAUCIONES).

Los aumentos clínicamente importantes de CPK ( $\geq 10$  veces LSN) en los pacientes tratados con EZETROL, administrado solo o en combinación con una estatina, fueron similares a las elevaciones observadas con el placebo o la estatina cuando se administraron solos, respectivamente.

**Experiencia post-comercialización:**

Las siguientes reacciones adversas se han reportado en la experiencia post-comercialización. Dado que han sido identificadas como reportes espontáneos, sus frecuencias verdaderas se desconocen y no pueden ser estimadas.

- *Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:* trombocitopenia
- *Trastornos del sistema nervioso:* mareo, parestesia
- *Trastornos gastrointestinales:* pancreatitis, estreñimiento.
- *Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:* eritema multiforme
- *Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:* mialgia, miopatía/rabdomiólisis (Ver PRECAUCIONES)
- *Trastornos generales y condiciones del lugar de administración:* astenia
- *Trastornos del sistema inmunológico:* reacciones de hipersensibilidad, incluyendo anafilaxia, angioedema, erupción cutánea y urticaria
- *Trastornos hepatobiliares:* hepatitis, colelitiasis, colecistitis
- *Trastornos psiquiátricos:* depresión

**ESTUDIOS CLÍNICOS:**

***Prevención de Eventos Vasculares y Ateroscleróticos Mayores en la Enfermedad Renal Crónica:***

Study of Heart and Renal Protection (SHARP) fue un estudio multinacional, aleatorizado, controlado con placebo, doble ciego, realizado en 9.438 pacientes con Enfermedad Renal Crónica, un tercio de los cuales estaban en diálisis al inicio del estudio. Durante el primer año, los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 4:4:1, respectivamente a

combinación fija de fármacos de EZETROL 10 mg con 20 mg de simvastatina, placebo ó Simvastatina 20 mg/día. El brazo de simvastatina de 1 año se ha incluido para permitir la comparación de EZETROL combinado con simvastatina con la simvastatina sola en materia de seguridad y lípidos. En un año, el grupo de simvastatina sólo se volvió a aleatorizar 1:1 con EZETROL 10mg combinado con simvastatina 20 mg ó placebo. Un total de 4.650 pacientes fueron asignados a EZETROL 10 mg combinado con simvastatina 20 mg y 4.620 a placebo, y fueron seguidos durante una media de 4,9 años. Los pacientes tenían una edad media de 62 años, y el 63% eran varones, 72% caucásicos, 23% diabéticos y, para aquellos que no estaban en diálisis, la tasa media de filtración glomerular estimada (TFGe) fue de 26,5 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. No hubo criterios de inclusión de lípidos. El valor promedio de C-LDL al inicio del estudio fue de 108 mg/dl. A partir de la medición de 1 año, el C-LDL se redujo un 26% en relación a placebo con simvastatina 20 mg en monoterapia y un 38% con EZETROL 10 mg combinado con simvastatina 20 mg. En el punto medio del estudio (2,5 años) la reducción promedio de C-LDL con EZETROL 10 mg combinado con simvastatina 20 mg respecto a placebo fue del 32%. Todas las determinaciones de lípidos incluyeron a pacientes que no tomaban la medicación de estudio.

En el análisis primario del grupo de intención a tratar, 639 (15,2%) de 4.193 pacientes tratados con EZETROL 10 mg combinado con simvastatina 20 mg y 749 (17,9%) de 4.191 tratados con placebo sufrieron un Evento Vascular Mayor (definido como: Infarto de Miocardio no fatal, muerte coronaria, ACV hemorrágico y no hemorrágico y procedimiento de revascularización) . Esto corresponde a una reducción del riesgo relativo del 16% (p= 0,001) (Ver Figura 1).


De manera similar, 526 (11,3%) de 4.650 pacientes tratados con EZETROL 10 mg combinado con simvastatina 20 mg y 619 (13,4%) de 4.620 pacientes tratados con placebo experimentaron un Evento Aterosclerótico Mayor (Definido como Infarto de Miocardio no fatal, muerte coronaria, ACV no hemorrágico y procedimiento de revascularización), correspondiente a una reducción del riesgo relativo del 17% (p=0,002).

El ensayo demostró que el tratamiento con EZETROL 10 mg combinado con simvastatina 20 mg vs. placebo redujo el riesgo de Eventos Vasculares Mayores y Eventos Ateroscleróticos Mayores en esta población con Enfermedad Renal Crónica.

Figura 1.

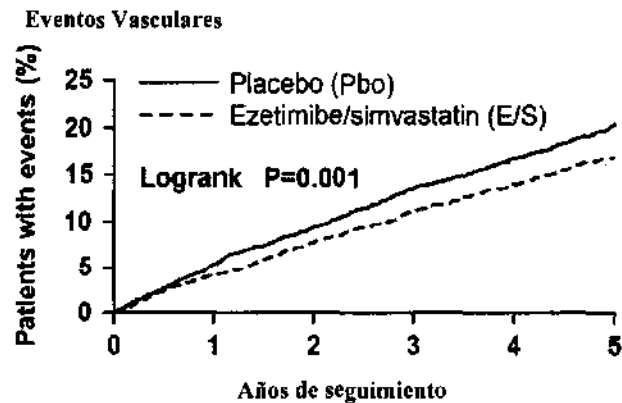


MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436



MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.  
DRA. ALBA MARÍA WILSON  
Directora Médica  
Aprobado

Efecto de Ezetimibe combinado con Simvastatina sobre el punto final primario de Riesgo de Eventos Vasculares Mayores.



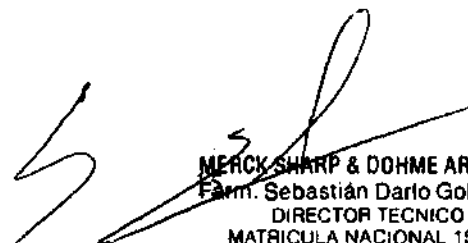
At risk	0	1	2	3	4	5
Pbo	4191	3807	3495	3177	2419	1239
E/S	4193	3868	3567	3273	2501	1232


Los componentes individuales de los Eventos Vasculares Mayores en todos los pacientes randomizados a EZETROL 10 mg combinado con simvastatina 20 mg placebo se presentan en la tabla 1.

Tabla 1.  
Eventos Vasculares Mayores por grupo de tratamiento en todos los pacientes randomizados en SHARP.

Resultado	EZETROL 10 mg combinado con Simvastatina 20 mg (N=4.650)	Placebo (N=4.620)	Relación de Riesgo (IC = 95%)	Valor p
Eventos Vasculares Mayores	701 (15.1%)	814 (17.6%)	0.85 (0.77-0.94)	0.001
Infarto de Miocardio No Fatal	134 (2.9%)	159 (3.4%)	0.84 (0.66-1.05)	0.12
Muerte coronaria	253 (5.4%)	272 (5.9%)	0.93 (0.78-1.10)	0.38
ACV	171 (3.7%)	210 (4.5%)	0.81 (0.66-0.99)	0.038
ACV No hemorrágico	131 (2.8%)	174 (3.8%)	0.75 (0.60-0.94)	0.011
ACV Hemorrágico	45 (1.0%)	37 (0.8%)	1.21 (0.78-1.86)	0.40
Revascularización	284 (6.1%)	352 (7.6%)	0.79 (0.68-0.93)	0.004
Eventos Ateroscleróticos Mayores	526 (11.3%)	619 (13.4%)	0.83 (0.74-0.94)	0.002

**SOBREDOSIS:**

  
**MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.**  
 Farm. Sebastián Darío Goldentul  
 DIRECTOR TÉCNICO  
 MATRICULA NACIONAL 15436

  
**MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.**  
 Dr. ALFREDO WILKINSON  
 Médico  
 Apellido

En estudios clínicos, la administración de 50 mg/día de ezetimibe a 15 sujetos sanos durante un máximo de 14 días, 40 mg/día a 18 pacientes con hipercolesterolemia primaria durante hasta 56 días, y 40 mg/día a 27 pacientes con sitosterolemia homocigótica durante 26 semanas, fue generalmente bien tolerado.

Unos pocos casos de sobredosis con EZETROL se han informado, la mayoría no se han asociado con efectos adversos. Los efectos adversos reportados no han sido graves.

Ante la eventualidad de una sobredosis, se recomienda instituir tratamiento sintomático y de sostén.

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURRIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS SIGUIENTES CENTROS TOXICOLÓGICOS:**

**HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ - (011) 4962-6666/2247**

**HOSPITAL A. POSADAS - (011) 4654-6648/4658-7777**

**PRESENTACIONES:**

Envases conteniendo 10, 20, 30, 50 y 60 comprimidos.

**CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:**

CONSERVAR A TEMPERATURAS POR DEBAJO DE LOS 30°C Y EN SU ENVASE ORIGINAL

**“MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS”**

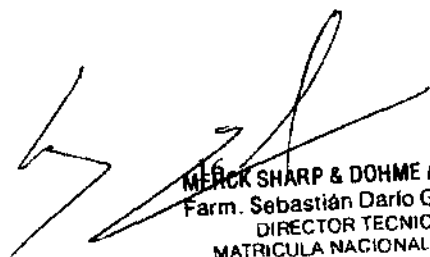
**ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA.**

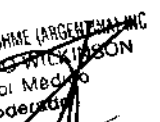
**INFORMACIÓN DETALLADA Y COMPLETA SOBRE INDICACIONES, POSOLOGÍA, ADMINISTRACIÓN, CONTRAINDICACIONES, PRECAUCIONES Y REACCIONES ADVERSAS SE HALLA DISPONIBLE A SOLICITUD DEL MEDICO.**

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 50.815

Sebastián Darío Goldentul – Farmacéutico

  
**MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.**  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

  
**MERCK SHARP & DOHME ARGENTINA INC.**  
Dr. ALFREDO WICKINSON  
Directo Médico  
Apoderado

 **MERCK SHARP & DOHME Argentina Inc.**

Restricted  
Confidential  
Limited access

WPC-MK0653-T-112011



---

IMPORTADO Y COMERCIALIZADO POR:

4544

**MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.**

Avda. del Libertador 1410 – Vicente López – Prov. de Buenos Aires

---

FABRICADO POR:


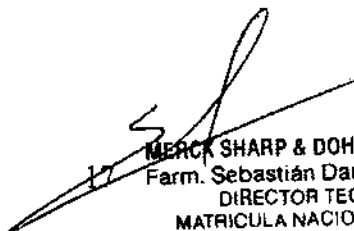
Schering-Plough Products

Pridco Industrial Park, State Road # 183,

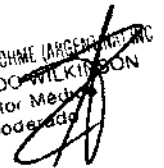
Las Piedras, Puerto Rico 00771, Estados Unidos

---

**WPC-EZE-T-112011**

**MERCK SHARP & DOHME ARG. INC.**  
Farm. Sebastián Darío Goldentul  
DIRECTOR TÉCNICO  
MATRICULA NACIONAL 15436

  
**MERCK SHARP & DOHME (ARGENTINA) INC.**  
Dr. ALFREDO WILKINSON  
Director Médico  
Apoderado