

## DISPOSICIÓN N° 9057



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

BUENOS AIRES, 10 DE AGOSTO DE 2016.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000001-16-2 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

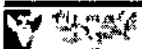
### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS BETA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



## DISPOSICIÓN N° 9057



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado por el INAME, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la Inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 del 16 de diciembre de 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

## DISPOSICIÓN N° 9057



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS BETA S.A. la Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial LIPO PLUS C y nombre/s genérico/s ACIDO FENOFIBRICO , la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION02.PDF / 0 - 21/07/2016 08:58:06, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 21/07/2016 08:58:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 21/07/2016 08:58:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 21/07/2016 08:58:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION02.PDF / 0 - 21/07/2016 08:58:06, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 21/07/2016 08:58:06 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

## DISPOSICIÓN N° 9057



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 6°.- Regístrese. Inscribese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000001-16-2



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

## PROYECTO DE INFORMACION PARA EL PACIENTE

### LIPO PLUS C ACIDO FENOFIBRICO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

#### FORMULAS

##### 45 mg

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Ácido fenofibrico 45,00 mg

(equivalente a 59,56 mg de Fenofibrato de colina)

Sílice coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa E3,

hidroxipropilmetilcelulosa E5, almidón pregelatinizado,

celulosa microcristalina, estearil fumarato sódico,

acryl-eze y antiespumante c.s

##### 135 mg

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Ácido fenofibrico 135,00 mg

(equivalente a 178,68 mg de Fenofibrato de colina)

Sílice coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa E3,

hidroxipropilmetilcelulosa E5, almidón pregelatinizado,

celulosa microcristalina, estearil fumarato sódico,

acryl-eze y antiespumante c.s

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

Conserve este prospecto. Puede tener que volver a leerlo.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

#### **Contenido**

1. Qué es LIPO PLUS C y para qué se utiliza
2. Antes de tomar LIPO PLUS C
3. Cómo debe tomar LIPO PLUS C
4. Posibles efectos adversos
5. Información adicional

## **1. Qué es LIPO PLUS C y para qué se utiliza**

LIPO PLUS C contiene como principio activo fenofibrato de colina, una droga que pertenece a un grupo de medicamentos comúnmente conocidos como fibratos. Estos medicamentos se usan para reducir el nivel de lípidos (grasas) en la sangre. Por ejemplo, colesterol y triglicéridos.

LIPO PLUS C se usa, junto con una dieta baja en grasas y otros tratamientos no médicos como ejercicio y pérdida de peso, para reducir los niveles de lípidos en la sangre.

LIPO PLUS C puede usarse junto con otros medicamentos, por ejemplo, estatinas, en ciertas circunstancias; cuando una estatina sola no controla los niveles de lípidos en la sangre.

## **2. Antes de tomar LIPO PLUS C**

**No tome LIPO PLUS C sin consultar antes a su médico en las siguientes circunstancias:**

- Si es alérgico al fenofibrato o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver FORMULA)
- Si al tomar otros medicamentos ha tenido una reacción alérgica o lesión cutánea causada por la luz solar o por la luz UV (estos medicamentos incluyen otros fibratos y ketoprofeno, un medicamento antiinflamatorio)
- Si tiene enfermedad grave del hígado o del riñón, o problemas en la vesícula biliar
- Si tiene pancreatitis (inflamación del páncreas que provoca dolor abdominal) no provocada por un nivel alto de grasa en sangre
- Si tiene problemas de riñón o hígado
- Si padece inflamación del hígado (hepatitis), con alguno o varios de estos signos y síntomas: coloración amarillenta de la piel y el blanco de los ojos (ictericia), aumento de las enzimas hepáticas (en los análisis de sangre), dolor de estómago y picazón
- Si tiene disminución de la actividad de la glándula tiroidea (hipotiroidismo)
- Si está embarazada o planea embarazarse
- Si está amamantando

## **Advertencias**

### ***Efectos musculares***

Deje de tomar LIPO PLUS C y acuda a su médico inmediatamente si usted experimenta calambres o dolor muscular inexplicable, sensibilidad o debilidad muscular mientras está tomando este medicamento.

- Este medicamento puede causar en raras ocasiones problemas musculares.
- Estos problemas incluyen inflamación y lesión muscular, que puede a su vez causar lesión de riñón o incluso ser mortal.

Su médico puede hacerle un análisis de sangre para evaluar ciertas enzimas que están en sus músculos antes y después de iniciar el tratamiento.

El riesgo de problemas musculares es mayor en algunos pacientes. Consulte con su médico si:

- Tiene más de 70 años
- Tiene enfermedad en sus riñones
- Tiene problemas de tiroides
- Usted o un familiar cercano tiene un problema muscular hereditario

- Usted bebe grandes cantidades de alcohol
- Está tomando medicamentos llamados “estatinas” para bajar el colesterol (como simvastatina, atorvastatina, pravastatina, rosuvastatina o fluvastatina)
- Ha tenido problemas musculares durante el tratamiento con estatinas o fibratos tales como fenofibrato, bezafibrato o gemfibrozil

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente cualquier otro medicamento, incluso los adquiridos sin receta.

Es importante que informe a su médico si está tomando o ha tomado recientemente alguno de los siguientes medicamentos:

- Anticoagulantes (como warfarina)
- Otros medicamentos usados para controlar los niveles de lípidos en sangre (como estatinas o fibratos). Tomar una estatina al mismo tiempo que LIPO PLUS C puede aumentar el riesgo de problemas musculares
- Algunos medicamentos para tratar la diabetes (como rosiglitazona o pioglitazona)
- Ciclosporina (un inmunosupresor)

#### **Embarazo y lactancia**

Comuníquese a su médico si está embarazada, piensa que está embarazada o está planeando quedar embarazada. Como no hay suficiente experiencia sobre el uso de LIPO PLUS C en el embarazo, sólo debe usar LIPO PLUS C si su médico considera que es absolutamente necesario.

Se desconoce si el principio activo de LIPO PLUS C pasa a la leche materna. Por tanto, no debe usar LIPO PLUS C si está en período de lactancia o está planeando dar lactancia materna a su bebé.

#### **Conducción y uso de máquinas**

Este medicamento no afecta a la capacidad de conducir o utilizar herramientas o máquinas.

### **3. Cómo debe tomar LIPO PLUS C**

Siga exactamente las instrucciones de administración proporcionadas por su médico. No tome LIPO PLUS C en dosis más altas, ni por más tiempo que lo indicado por el médico.

Recuerde que además de tomar LIPO PLUS C es importante que usted:

- Lleve una dieta baja en grasas
- Haga ejercicio regularmente

Ingiera el comprimido con un vaso de agua. No triture ni mastique el comprimido.

La dosis recomendada es 1 comprimido al día.

No se recomienda el uso de LIPO PLUS C en menores de 18 años.

#### **Pacientes con problemas renales**

Si tiene problemas de riñón, su médico puede indicarle que tome una dosis más baja. Consulte a su médico o farmacéutico sobre este tema.

### **Si olvidó tomar LIPO PLUS C**

No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Si olvida una dosis, tómela tan pronto pueda, excepto si ya casi es hora de la siguiente; luego vuelva a la pauta de administración habitual. Si olvidara varias dosis, consulte con su médico.

**En caso de sobredosis (dosis mayores a las indicadas) o ingesta accidental por parte de un niño, contacte a su médico, o consulte al hospital más cercano o a los siguientes Centros de Toxicología, indicando el medicamento y la cantidad tomada:**

**Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"**

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

**Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"**

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

**Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"**

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

**Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"**

Tel: (0221) 451-5555.

#### **4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, LIPO PLUS C puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

**Deje de tomar LIPO PLUS C y acuda a su médico inmediatamente, si usted nota cualquiera de los siguientes efectos adversos graves – puede necesitar tratamiento médico urgente:**

- Reacción alérgica – hinchazón de la cara, labios, lengua o garganta, que puede causar dificultad para respirar
- Calambres, dolor, sensibilidad o debilidad a nivel muscular – estos pueden ser signos de inflamación o daño muscular, el cual a su vez puede causar daño a los riñones
- Dolor intenso en la zona del estómago – esto puede ser una señal de que el páncreas está inflamado (pancreatitis)
- Coloración amarillenta de la piel y del blanco de los ojos (ictericia), o un aumento de las enzimas hepáticas – estos pueden ser signos de una inflamación del hígado (hepatitis)

**Otros efectos adversos incluyen:**

**Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):**

- Diarrea
- Dolor de estómago
- Gases (flatulencia)
- Ganas de vomitar (náuseas)
- Vómitos
- Niveles elevados de enzimas hepáticas (en análisis de sangre)



**Poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- Dolor de cabeza
- Cálculos biliares
- Disminución del deseo sexual
- Reacciones en la piel como erupción, picazón, ronchas
- Aumento de creatinina en análisis de sangre
- Pancreatitis (inflamación de páncreas que produce dolor abdominal)
- Dolor muscular, inflamación muscular, calambres musculares y debilidad muscular

Si usted experimenta algún efecto adverso, comuníquese a su médico, farmacéutico o enfermera, incluso si se trata de algún efecto adverso no incluido en esta lista.

### **5. Información adicional**

#### **Fecha de vencimiento**

**NO ADMINISTRAR DESPUES DE LA FECHA DE VENCIMIENTO QUE APARECE EN EL ENVASE.**

La fecha de vencimiento corresponde al último día del mes que se indica.

#### **CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 °C. Protegido de la luz y la humedad.

#### **PRESENTACIONES**

**Lipo Plus C 45 mg:** envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

**Lipo Plus C 135 mg:** envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

#### **MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Para más información, el Prospecto para Prescripción está disponible en: <http://www.laboratoriosbeta.com.ar>

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

#### **LABORATORIOS BETA S.A.**

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) – CABA

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 – Parque Industrial – La Rioja

Director Técnico: Gustavo R. Potes – Farmacéutico

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.**

Certificado N°:

Fecha de la última revisión:

  
anmat  
Laboratorios Beta S.A.  
CUIT 30501521880  
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

## PROYECTO DE PROSPECTO

### LIPO PLUS C ACIDO FENOFIBRICO

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

Venta bajo receta

Industria Argentina

#### FORMULAS

##### 45 mg

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Ácido fenofibrico 45,00 mg  
(equivalente a 59,56 mg de Fenofibrato de colina)  
Sílice coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa E3,  
hidroxipropilmetilcelulosa E5, almidón pregelatinizado,  
celulosa microcristalina, estearil fumarato sódico,  
acryl-eze y antiespumante c.s

##### 135 mg

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Ácido fenofibrico 135,00 mg  
(equivalente a 178,68 mg de Fenofibrato de colina)  
Sílice coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa E3,  
hidroxipropilmetilcelulosa E5, almidón pregelatinizado,  
celulosa microcristalina, estearil fumarato sódico,  
acryl-eze y antiespumante c.s

#### ACCION TERAPEUTICA

Hipolipemiente. Código ATC: C10AB11.

#### INDICACIONES

**Terapia conjunta con estatinas para el tratamiento de la dislipidemia mixta**

LIPO PLUS C está indicado como adyuvante de la dieta en combinación con estatinas para reducir los triglicéridos y aumentar el HDL-C en pacientes con dislipidemia mixta y enfermedad coronaria o un equivalente de riesgo de enfermedad coronaria que están bajo terapia óptima con estatinas para alcanzar el objetivo de LDL-C.

Los equivalentes de riesgo de enfermedad coronaria comprenden:

- Otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica (enfermedad arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal y enfermedad carotídea sintomática)
- Diabetes
- Múltiples factores de riesgo que confieran un riesgo a 10 años de enfermedad coronaria superior al 20%

### **Tratamiento de la hipertrigliceridemia severa**

LIPO PLUS C está también indicado como terapia adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con hipertrigliceridemia severa. La mejoría del control glucémico en pacientes diabéticos con quilomicronemia en ayunas usualmente reducirá los triglicéridos en ayunas y eliminará la quilomicronemia, obviando por lo tanto la necesidad de intervención farmacológica.

Los niveles marcadamente elevados de triglicéridos séricos (por ejemplo, más de 2.000 mg/dl) pueden aumentar el riesgo de desarrollar pancreatitis. El efecto de la terapia con LIPO PLUS C sobre la reducción de este riesgo no ha sido adecuadamente estudiado.

### **Tratamiento de la hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta**

LIPO PLUS C está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir los niveles elevados de LDL-C, colesterol total, triglicéridos y apo B; y para aumentar el HDL-C en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta.

## **CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS**

### **Farmacodinamia**

Numerosos estudios clínicos han demostrado que los niveles elevados de colesterol total, colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), y apolipoproteína B (apo B), así como los niveles disminuidos de colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y su complejo de transporte, apolipoproteína A (apo AI y apoAII), se asocian con el desarrollo de aterosclerosis. Las investigaciones epidemiológicas han establecido que la morbilidad y mortalidad cardiovascular varían directamente con el nivel de colesterol total, LDL-C, y triglicéridos, e inversamente con el nivel de HDL-C. El efecto independiente de aumentar el HDL-C o reducir los triglicéridos sobre el riesgo de morbilidad y mortalidad cardiovascular no ha sido determinado.

El ácido fenofibrico, el metabolito activo de fenofibrato, produce reducciones del colesterol total, LDL-C, apolipoproteína B, triglicéridos totales y lipoproteína rica en triglicéridos (VLDL) en los pacientes tratados. Además, el tratamiento con fenofibrato da como resultado aumento de HDL-C y las apoproteínas apoAI y apoAII.

Los efectos observados del ácido fenofibrico en la práctica clínica han sido explicados *in vivo* en ratones transgénicos e *in vitro* en cultivos de hepatocitos humanos por la activación del receptor peroxisómico activado por proliferadores  $\alpha$  (PPAR $\alpha$ ). A través de este mecanismo, el ácido fenofibrico aumenta la lipólisis y la eliminación de partículas ricas en triglicéridos del plasma al activar a la lipoproteín lipasa y reducir la producción de apoproteína C-III (un inhibidor de la actividad de lipoproteín lipasa).

La caída resultante de los triglicéridos produce una alteración del tamaño y composición de LDL-C, de partículas pequeñas y densas (que se cree son aterogénicas por su susceptibilidad a la oxidación), a partículas grandes menos densas. Estas partículas más grandes tienen mayor afinidad por los receptores de colesterol y son catabolizadas rápidamente. La activación de PPAR $\alpha$  también induce un aumento de la síntesis de apoproteínas A-I, A-II y HDL-C.

### **Farmacocinética**

El único compuesto farmacológicamente activo circulante en plasma luego de la administración de LIPO PLUS C es el ácido fenofibrico. Este es también el único compuesto farmacológicamente activo circulante en plasma luego de la administración oral de fenofibrato, el éster de ácido fenofibrico.

Las concentraciones plasmáticas de ácido fenofibrico luego de administrar un comprimido de liberación prolongada de LIPO PLUS C de 135 mg son equivalentes a las obtenidas con la administración de una cápsula de fenofibrato micronizado de 200 mg luego de una comida.

#### **Absorción**

El ácido fenofibrico es bien absorbido a lo largo de todo el tracto gastrointestinal, con una biodisponibilidad absoluta de 81%.

Las concentraciones plasmáticas máximas ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de ácido fenofibrico ocurren dentro de las 4 a 5 horas luego de una única administración en ayunas.

La exposición de ácido fenofibrico en plasma, de acuerdo a la  $C_{m\acute{a}x}$  y el área bajo la curva, no varían significativamente cuando se administra ácido fenofibrico con las comidas o en ayunas.

#### **Distribución**

Con dosis múltiples de ácido fenofibrico, el estado estacionario de ácido fenofibrico se alcanza dentro de los 8 días. Las concentraciones plasmáticas de ácido fenofibrico en el estado estacionario son aproximadamente algo más del doble de las alcanzadas luego de una dosis única. La unión a las proteínas séricas es de aproximadamente 99% en sujetos normales e hiperlipidémicos.

#### **Metabolismo**

El ácido fenofibrico es principalmente conjugado con ácido glucurónico y luego excretado en la orina. Una pequeña cantidad de ácido fenofibrico es reducida a nivel del carbonilo al metabolito benzhidrol que, a su vez, es conjugado con ácido glucurónico y excretado en la orina.

Los datos de metabolismo *in vivo* indican que ni fenofibrato ni ácido fenofibrico sufren metabolismo oxidativo (por ejemplo, a través del citocromo P450) en grado significativo.

#### **Excreción**

La excreción es principalmente urinaria, como ácido fenofibrico y glucurónido de ácido fenofibrico. El ácido fenofibrico es eliminado con una vida media de 20 horas, lo que permite la administración una vez al día.

#### **Poblaciones especiales**

##### **Geriatría**

En ancianos de 77 a 87 años de edad, la depuración ("clearance") de ácido fenofibrico luego de una dosis oral única de fenofibrato fue 1,2 l/h, en comparación con 1,1 l/h en adultos jóvenes. Esto indica que se puede usar un régimen de dosificación similar en ancianos.

##### **Pediatría**

LIPO PLUS C no ha sido estudiado en pacientes pediátricos.

##### **Sexo**

No se han observado diferencias farmacocinéticas entre hombres y mujeres.

##### **Raza**

No se ha estudiado la influencia de la raza sobre la farmacocinética del fenofibrato.

##### **Insuficiencia renal**

La farmacocinética del ácido fenofibrico ha sido examinada en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa. Los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatinina menor o igual a 30 ml/min) mostraron un aumento de 2,7 veces en la exposición a ácido fenofibrico y aumento de la acumulación de ácido fenofibrico durante la dosificación crónica en comparación con sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina de 30 – 80 ml/min) tuvieron una exposición similar pero un aumento de la vida media de ácido fenofibrico en comparación con los sujetos sanos. Sobre la base de estos hallazgos, se

debe evitar el uso de LIPO PLUS C en pacientes con insuficiencia renal severa y reducir la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

#### **Insuficiencia hepática**

No se han realizado estudios farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia hepática.

#### **Interacciones medicamentosas**

Estudios *in vitro* usando microsomas hepáticos humanos indican que el ácido fenofibrato no es un inhibidor de las isoformas del citocromo (CYP) P450 CYP3A4, CYP2D6, CYP2E1 o CYP1A2. Es un inhibidor débil de CYP2C8, CYP2C19 y CYP2A6; e inhibidor débil a moderado de CYP2C9 a concentraciones terapéuticas.

#### **POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Los pacientes deben comenzar a recibir una dieta hipolipemiente apropiada antes de indicarse LIPO PLUS C y deben continuarla durante el tratamiento con LIPO PLUS C. Los comprimidos de LIPO PLUS C pueden administrarse independientemente de las comidas. La dosis máxima de LIPO PLUS C es de 135 mg una vez al día.

#### **Administración concomitante con una estatina para el tratamiento de la dislipidemia mixta**

LIPO PLUS C puede administrarse conjuntamente con una estatina en pacientes con dislipidemia mixta. La dosis diaria de LIPO PLUS C puede ser tomada al mismo tiempo que la estatina. La administración concomitante con dosis máximas de estatinas no ha sido estudiada y debe evitarse a no ser que se espere que los beneficios superen a los riesgos.

#### **Hipertrigliceridemia severa**

La dosis inicial de LIPO PLUS C es de 45 a 135 mg una vez al día. La dosis debe individualizarse de acuerdo a la respuesta y ajustarse, si es necesario, luego de repetir las determinaciones de lípidos con intervalos de 4 a 8 semanas. La dosis máxima es de 135 mg diarios.

#### **Hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta**

La dosis de LIPO PLUS C es de 135 mg una vez al día.

#### **Insuficiencia renal**

El tratamiento con LIPO PLUS C debe iniciarse con la dosis de 45 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y sólo se la debe aumentar luego de evaluar los efectos sobre la función renal y los lípidos con dicha dosis. Se debe evitar el uso de LIPO PLUS C en pacientes con insuficiencia renal severa.

#### **Ancianos**

La dosis se debe seleccionar de acuerdo a la función renal.

#### **CONTRAINDICACIONES**

Pacientes con insuficiencia renal severa, incluyendo aquellos sometidos a diálisis.

Hipersensibilidad conocida al fenofibrato de colina, fenofibrato, ácido fenofibrato o a cualquiera de los componentes del producto.

Enfermedad hepática activa, incluyendo cirrosis biliar primaria y pacientes con anomalías persistentes no explicadas de la función hepática.

Enfermedad preexistente de la vesícula biliar.

Mujeres en período de lactancia.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### **Consideraciones generales de uso**

Se deben realizar estudios de laboratorio para establecer que los niveles de lípidos son anormales antes de instituir la terapia con LIPO PLUS C.

Se deben realizar todos los esfuerzos para controlar los lípidos séricos con métodos no farmacológicos, incluyendo dieta apropiada, ejercicio, pérdida de peso en pacientes obesos, y el control de problemas médicos tales como diabetes mellitus e hipotiroidismo que puedan estar contribuyendo a las anomalías de los lípidos. Las medicaciones que se sabe exacerban la hipertrigliceridemia (betabloqueantes, tiazidas, estrógenos) deben ser interrumpidas o cambiadas si es posible, y se debe atender al consumo excesivo de alcohol antes de considerar la terapia farmacológica para reducir los triglicéridos. Si se decide usar drogas, se debe instruir al paciente de que ello no reduce la importancia de la adherencia a la dieta.

La terapia medicamentosa no está indicada para pacientes con elevación de quilomicrosomas y triglicéridos plasmáticos, pero con niveles normales de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL).

### **Músculo esquelético**

La monoterapia con fibratos y estatinas aumenta el riesgo de miositis o miopatía y han sido asociadas con rabdomiolisis. Los datos de estudios observacionales sugieren que el riesgo de rabdomiolisis aumenta cuando los fibratos se administran conjuntamente con una estatina. Consultar el prospecto de la respectiva estatina, para interacciones medicamentosas importantes que aumentan los niveles de la estatina y pueden aumentar este riesgo. El riesgo de toxicidad muscular sería parece estar aumentado en pacientes ancianos y aquellos con diabetes, insuficiencia renal o hipotiroidismo.

Se reportaron mialgias en 3,3% de los pacientes tratados con monoterapia con ácido fenofibrato y 3,1 a 3,5% de los pacientes tratados con ácido fenofibrato administrado concomitantemente con estatinas, en comparación con 4,7 a 6,1% de los pacientes tratados con estatinas en monoterapia. No ocurrió aumento de creatinfosfoquinasa (CPK) mayor a 5 veces el límite superior normal, en ningún paciente tratado con ácido fenofibrato en monoterapia; la incidencia en pacientes tratados con ácido fenofibrato conjuntamente con estatinas fue de 0,2 a 1,2%, comparado con 0,4 a 1,3% en pacientes que recibieron monoterapia con estatinas.

Se debe considerar la posibilidad de miopatía en cualquier paciente con mialgias difusas o debilidad y/o elevaciones marcadas de CPK. Se debe aconsejar a los pacientes que informen rápidamente el dolor o debilidad muscular no explicados, particularmente si se acompaña de malestar y fiebre. Se debe evaluar el nivel de CPK en los pacientes con estos síntomas y se debe interrumpir la terapia con ácido fenofibrato y estatinas si hay elevación marcada de CPK o se diagnostica miopatía o miositis.

### **Creatinina sérica**

Se han reportado elevaciones reversibles de la creatinina sérica en pacientes tratados con ácido fenofibrato en monoterapia o junto con estatinas, así como en pacientes que recibían fenofibrato. Ocurrieron elevaciones de la creatinina sérica mayor a 2 mg/dl en 0,8% de los pacientes tratados con ácido fenofibrato en monoterapia y 1,1 a 1,3% de los que recibieron ácido fenofibrato junto una estatina, en comparación con 0 a 0,4% de los pacientes tratados con estatinas en monoterapia. Las elevaciones de la creatinina sérica fueron generalmente estables a lo largo del tiempo, sin evidencia de aumento continuado con la terapia a largo plazo, y tendieron a retornar al nivel basal

luego de interrumpir el tratamiento. Se desconoce la significación de estas observaciones. Se sugiere monitorear la función renal en pacientes con insuficiencia renal que reciben LIPO PLUS C. Se debe considerar vigilar la función renal en pacientes en riesgo de insuficiencia renal, tales como ancianos y aquellos con diabetes.

#### **Función hepática**

El ácido fenofibrico en una dosis equivalente a 135 mg de ácido fenofibrico una vez al día como monoterapia o asociado con dosis bajas a moderadas de estatinas se ha asociado con aumento de las transaminasas séricas (AST [GOT] o ALT [GPT]). Los aumentos de ALT o AST mayor a 3 veces el límite superior normal en dos ocasiones consecutivas ocurrieron en 1,9 y 0,2% respectivamente, en los pacientes que recibían ácido fenofibrico en monoterapia y en 1,3 y 0,4%, respectivamente, de los pacientes que recibían ácido fenofibrico junto con estatinas. No ocurrió aumento de ALT o AST mayor a 3 veces el límite superior normal en ningún paciente de los que recibieron monoterapia de estatinas en dosis bajas a moderadas. Los aumentos de ALT o AST mayor a 3 veces el límite superior normal ocurrieron en 0,8 y 0,4%, respectivamente, de los pacientes que recibieron monoterapia con altas dosis de estatinas. Con la administración conjunta de ácido fenofibrico y estatinas por un periodo de hasta 52 semanas, los aumentos de ALT o AST mayor a 3 veces el límite superior normal en dos ocasiones consecutivas ocurrieron en 1,2 y 0,5% de los pacientes, respectivamente. Cuando se continuaron realizando las determinaciones de transaminasas luego de interrumpir o continuar el tratamiento, por lo general se observó el retorno a los niveles normales. Los aumentos de ALT o AST no fueron acompañados por aumento de bilirrubina o incrementos clínicamente significativos de la fosfatasa alcalina.

En un análisis de 10 ensayos controlados con placebo, ocurrió aumento de ALT mayor a 3 veces el límite superior normal en 5,3% de los pacientes que recibieron fenofibrato versus 1,1% de los pacientes tratados con placebo. La incidencia de aumento de transaminasas relacionada con la terapia con fenofibrato parece estar relacionada con la dosis. En pacientes con hipertrigliceridemia tratados durante 8 semanas, la incidencia de elevaciones de ALT o AST hasta 3 veces el límite superior normal o más, fue 13% en pacientes que recibieron dosis equivalentes de 90 a 135 mg de ácido fenofibrico por día; y 0% en aquellos que recibieron dosis equivalentes a 45 mg o menos de ácido fenofibrico o placebo una vez al día. Se ha reportado hepatitis hepatocelular crónica activa y colestásica asociada con la terapia con fenofibrato al cabo de exposiciones durante semanas a varios años. En casos extremadamente raros, se ha informado cirrosis en asociación con hepatitis crónica activa.

Se debe monitorear regularmente la función hepática, incluyendo la determinación de ALT sérica, durante la terapia con LIPO PLUS C y el tratamiento se debe interrumpir si los niveles enzimáticos persisten por encima de tres veces el límite superior normal.

#### **Colelitiasis**

Como ocurre con fenofibrato, clofibrato y gemfibrozil, el ácido fenofibrico puede aumentar la excreción de colesterol en la bilis, lo que puede llevar a la colestiasis. Si se sospecha colestiasis, está indicado estudiar la vesícula. Se debe interrumpir la terapia con LIPO PLUS C si se encuentran cálculos biliares.

#### **Uso concomitante de anticoagulantes orales**

Se debe tener precaución cuando se administran anticoagulantes conjuntamente con LIPO PLUS C, dada la posible potenciación de la prolongación del tiempo de protrombina/RIN de los anticoagulantes de tipo cumarina. La dosis del anticoagulante debe reducirse para mantener el



tiempo de protrombina/RIN en el nivel deseado para prevenir complicaciones hemorrágicas. Se aconseja determinar con frecuencia el tiempo de protrombina/RIN hasta que se haya establecido claramente que éste se ha estabilizado.

#### **Pancreatitis**

Se ha reportado pancreatitis en pacientes que recibían fibratos, incluyendo fenofibrato. Esto puede representar falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto directo de la droga o un fenómeno secundario mediado por cálculos de la vía biliar con obstrucción del colédoco.

#### **Reacciones de hipersensibilidad**

Han ocurrido muy raramente reacciones de hipersensibilidad aguda incluyendo rash cutáneo severo que requirió hospitalización y tratamiento con corticoides durante el tratamiento con fenofibrato, incluyendo raros reportes de síndrome de Stevens-Johnson y necrolisis epidérmica tóxica.

#### **Alteraciones hematológicas**

Se han observado reducciones leves a moderadas de la hemoglobina, hematocrito y leucocitos luego de iniciar la terapia con fenofibrato y ácido fenofibrico. Se han recibido informes espontáneos extremadamente raros de trombocitopenia y agranulocitosis con la terapia con fibratos.

#### **Mortalidad y morbilidad por enfermedad coronaria.**

El efecto de ácido fenofibrico sobre la morbilidad y mortalidad coronaria, y la mortalidad no cardiovascular, no ha sido establecido.

Fenofibrato en dosis equivalente a 135 mg de LIPO PLUS C no mostró reducir la morbilidad y mortalidad por enfermedad coronaria en un gran ensayo aleatorizado controlado en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

En un estudio aleatorizado de 5 años, controlado con placebo, en 9795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, fenofibrato demostró una reducción no significativa del 11% en el riesgo relativo de eventos coronarios (variable primaria) (hazard ratio [HR] 0,89, intervalo de confianza 95% [IC95%] 0,75 - 1,05, P = 0,16) y una reducción significativa del 11% en los eventos cardiovasculares totales (HR 0,89, IC95% 0,80 - 0,99, p = 0,04). Hubo un aumento no significativo de la mortalidad total y coronaria, del 11% (HR 1,11, IC95% 0,95 - 1,29, p = 0,18) y 19% (HR 1,19, IC95% 0,90 - 1,57, p = 0,22), respectivamente, con fenofibrato en comparación con placebo.

En un extenso estudio de pacientes con infarto de miocardio previo, tratados durante 5 años con clofibrato, no hubo diferencia en la mortalidad entre el grupo de clofibrato y placebo. Hubo, sin embargo, una diferencia en la tasa de colelitiasis y colecistitis que requirió cirugía entre los dos grupos (3,0% versus 1,8%).

Dadas las similitudes químicas, farmacológicas y clínicas entre fenofibrato, clofibrato y gemfibrozil, los hallazgos adversos con estos otros fibratos podrían aplicarse también al fenofibrato.

En un estudio realizado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), 5000 sujetos sin enfermedad coronaria conocida fueron tratados con clofibrato o placebo durante 5 años y seguidos durante un año más. Hubo una mortalidad por cualquier causa ajustada mayor en el grupo de clofibrato en comparación con el grupo placebo (5,70% versus 3,96%, p = menor 0,01). El exceso de mortalidad fue debido a un aumento del 33% en las causas no cardiovasculares, incluyendo cáncer, complicaciones post-colecistectomía y pancreatitis. Este hallazgo parece confirmar el mayor riesgo de enfermedad de la vía biliar encontrado en el otro estudio.

En un extenso estudio de hombres de mediana edad sin antecedentes de enfermedad coronaria, los sujetos recibieron placebo o gemfibrozil durante 5 años, con una extensión abierta de 3,5 años más. La mortalidad total fue numéricamente más alta en el grupo de gemfibrozil, pero no alcanzó significación estadística ( $p = 0,19$ ). Aunque hubo una tendencia a mayor mortalidad por cáncer en el grupo de gemfibrozil ( $p = 0,11$ ), se diagnosticó cáncer (excluyendo carcinoma basocelular) con igual frecuencia en ambos grupos. Dado el tamaño limitado del estudio, el riesgo de muerte por cualquier causa no fue diferente del observado en los datos de seguimiento a 9 años del estudio de la OMS.

En el componente de prevención secundaria del estudio anterior, los hombres excluidos del estudio de prevención primaria debido a enfermedad coronaria conocida o sospechada recibieron gemfibrozil o placebo durante 5 años. Aunque las muertes de causa cardíaca tendieron a ser más en el grupo de gemfibrozil, la diferencia no fue estadísticamente significativa (HR 2,2, IC95% 0,94 – 5,05).

#### **Enfermedad tromboembólica venosa**

En un ensayo clínico, hubo 48 eventos de trombosis venosa profunda en el grupo placebo ( $n = 4900$ ) y 67 en el de fenofibrato ( $n = 4895$ ) ( $p = 0,074$ ); ocurrieron 32 eventos de tromboembolismo pulmonar en el grupo placebo y 53 en el de fenofibrato ( $p = 0,022$ ).

En un ensayo clínico, una mayor proporción de los pacientes que recibieron clofibrato experimentaron tromboembolismo pulmonar fatal o no fatal, definido o sospechado, o tromboflebitis, que aquellos en el grupo placebo (5,2% versus 3,3% a los 5 años;  $p =$  menor 0,01).

#### **Interacciones medicamentosas**

##### ***Anticoagulantes orales***

Se debe tener precaución cuando se administran anticoagulantes de tipo cumarínico junto con fenofibrato. La dosis del anticoagulante se debe reducir para mantener el tiempo de protrombina/RIN en el nivel deseado para prevenir complicaciones hemorrágicas. Se recomiendan determinaciones frecuentes del tiempo de protrombina/RIN hasta que se haya establecido claramente que el tiempo de protrombina/RIN se ha estabilizado.

##### ***Resinas***

Dado que los secuestradores de ácidos biliares pueden unirse a drogas administradas concurrentemente, los pacientes deben tomar LIPO PLUS C al menos 1 hora antes o 4 – 6 horas después de la resina secuestradora de ácidos biliares para evitar que se impida la absorción.

##### ***Ciclosporina***

Dado que la ciclosporina puede provocar nefrotoxicidad con reducción del clearance de creatinina y aumento de la creatinina sérica, y que la excreción renal es la principal vía de eliminación de los fibratos incluyendo el fenofibrato, hay un riesgo de interacción deletérea. Los beneficios y los riesgos de usar ácido fenofibrato junto con inmunosupresores y otros agentes potencialmente nefrotóxicos deben ser considerados con cautela y se debe emplear la menor dosis efectiva.

#### **Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad**

Se ha demostrado que el fenofibrato carece de potencial mutagénico en los siguientes ensayos: Ames, linfoma murino, aberración cromosómica y síntesis no programada de ADN en hepatocitos primarios de rata.

Se han realizado dos estudios de carcinogenicidad en ratas con fenofibrato. En un estudio de 24 meses, se administraron 10, 45 y 200 mg/kg/día de fenofibrato, aproximadamente 0,3; 1 y 6 veces la Dosis Máxima Recomendada en Humanos (DMRH), basada en la comparación de la superficie

corporal ( $\text{mg}/\text{m}^2$ ). Con la dosis de 200  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  (6 veces la DMRH), la incidencia de carcinomas hepáticos aumentó significativamente en ambos sexos. Hallazgos similares fueron registrados en ratones macho con 3 veces la DMRH. En ratas macho, se observó un aumento estadísticamente significativo de carcinomas pancreáticos con 1 y 6 veces la DMRH; y de adenomas pancreáticos y tumores testiculares benignos de células intersticiales con la dosis de 6 veces la DMRH. En un segundo estudio en otra cepa de ratas, dosis de 10 y 60  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  (0,3 y 2 veces la DMRH) produjeron aumentos significativos en la incidencia de adenomas acinares pancreáticos en ambos sexos y de tumores testiculares de células intersticiales en machos con 2 veces la DMRH.

Estudios de microscopía electrónica han demostrado proliferación peroxisómica luego de la administración de fenofibrato en ratas. No se ha realizado un estudio adecuado para evaluar proliferación peroxisómica en humanos, pero se han observado cambios en la morfología y el número de peroxisomas en humanos luego del tratamiento con otros miembros de la clase de los fibratos cuando se compararon las biopsias hepáticas antes y después del tratamiento en el mismo individuo.

En estudios de fertilidad en ratas, se administró fenofibrato oral desde 61 días antes del apareamiento a los machos y a las hembras desde 15 días antes del apareamiento hasta el destete; no hubo efecto adverso sobre la fertilidad con dosis de hasta 300  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  (alrededor de 10 veces la DMRH).

#### **Embarazo**

##### **Categoría C**

No se ha establecido la seguridad en mujeres embarazadas. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. No se aconseja el uso de ácido fenofibrato durante el embarazo a menos que los beneficios potenciales justifiquen los posibles riesgos para el feto.

En ratas hembra que recibieron dosis orales de 15, 75 y 300  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  de fenofibrato desde 15 días antes del apareamiento hasta el destete, se observó toxicidad materna con 0,3 veces la DMRH.

En ratas preñadas que recibieron dosis orales de fenofibrato de 14, 127 y 361  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  desde el día 6 – 15 de la gestación durante el período de organogénesis, no se observaron hallazgos adversos sobre el desarrollo con 14  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  (menos de 1 vez la DMRH). A dosis más elevadas se observó evidencia de toxicidad materna.

En conejas preñadas que recibieron dosis orales por sonda de 15, 150 y 300  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  desde el día 6 – 18 de la gestación durante el período de organogénesis y luego se les permitió el parto, se observaron fetos abortados con 150  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  (10 veces la DMRH). No hubo anomalías del desarrollo con 15  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  (menos de 1 vez la DMRH).

En ratas preñadas tratadas con dosis orales de 15, 75 y 300  $\text{mg}/\text{kg}/\text{día}$  desde el día 15 de la gestación hasta el día 21 de la lactancia (destete), se observó toxicidad materna con menos de 1 vez la DMRH.

#### **Lactancia**

LIPO PLUS C no debe ser usado en mujeres que amamantan. Se debe tomar la decisión de interrumpir la lactancia o la droga.

#### **Uso pediátrico**

No se ha establecido la seguridad y eficacia de LIPO PLUS C en pacientes pediátricos.

#### **Uso geriátrico**

Se sabe que LIPO PLUS C se excreta sustancialmente por los riñones como ácido fenofibrato y ácido fenofibrato glucurónico, por lo que el riesgo de reacciones adversas a la droga puede ser

mayor en pacientes con deterioro de la función renal. La exposición a ácido fenofibrato no se ve influida por la edad. No obstante, los pacientes ancianos tienen una mayor incidencia de deterioro renal, por lo que la selección de la dosis en ancianos debe realizarse sobre la base de esta función. Considerar monitorar la función renal en pacientes ancianos que reciban LIPO PLUS C.

#### **Insuficiencia renal**

El uso de LIPO PLUS C debe ser evitado en pacientes con insuficiencia renal severa. Se requiere reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada. Se recomienda monitorear la función renal en pacientes con insuficiencia renal.

#### **Insuficiencia hepática**

No se ha evaluado el uso de LIPO PLUS C en pacientes con insuficiencia hepática.

### **REACCIONES ADVERSAS**

Los eventos adversos reportados en 3% o más de los pacientes tratados con ácido fenofibrato en ensayos clínicos se enumeran a continuación.

#### **Terapia conjunta con estatinas**

**Generales:** fatiga, dolor.

**Gastrointestinales:** constipación, diarrea, dispepsia, náuseas.

**Infecciones e infestaciones:** nasofaringitis, sinusitis, infecciones respiratorias altas, bronquitis, influenza, infección urinaria.

**Laboratorio:** aumento de ALT, aumento de AST, aumento de CPK, aumento de enzimas hepáticas.

**Musculoesqueléticos:** artralgias, dolor de espalda, espasmos musculares, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético.

**Sistema nervioso:** mareos, cefalea, insomnio.

**Respiratorios:** tos, dolor nasofaríngeo.

**Cardiovasculares:** hipertensión.

#### **Fenofibrato**

El ácido fenofibrato es el metabolito activo de fenofibrato. Los eventos adversos reportados por el 2% o más de los pacientes tratados con fenofibrato durante los ensayos clínicos doble ciego controlados con placebo, independientemente de la causalidad, se listan en la siguiente tabla. Los eventos adversos llevaron a la interrupción del tratamiento en 5,0% de los pacientes tratados con fenofibrato y en 3,0% de aquellos que recibieron placebo. Las alteraciones de la función hepática fueron los eventos más comunes, que llevaron al abandono del tratamiento en 1,6% de los pacientes en ensayos doble ciego.

<b>SISTEMA Evento adverso</b>	<b>Fenofibrato* (N = 439)</b>	<b>Placebo (N = 365)</b>
<b>GENERALES</b>		
Dolor abdominal	4,6%	4,4%
Dolor de espalda	3,4%	2,5%
Cefalea	3,2%	2,7%
Astenia	2,1%	3,0%
Síndrome gripal	2,1%	2,7%

<b>DIGESTIVO</b>		
Anormalidades del hepatograma	7,5%**	1,4%
Diarrea	2,3%	4,1%
Náuseas	2,3%	1,9%
Constipación	2,1%	1,4%
<b>METABOLICOS Y NUTRICIONALES</b>		
Aumento de GPT	3,0%	1,6%
Aumento de CPK	3,0%	1,4%
Aumento de GOT	3,4%**	0,5%
<b>RESPIRATORIO</b>		
Trastorno respiratorio	6,2%	5,5%
Rinitis	2,3%	1,1%
* Dosis equivalente a 135 mg de Ácido fenofibrico.		
** Significativamente distinto de placebo.		

Los eventos adversos reportados durante la farmacovigilancia de fenofibrato fueron: mialgia, rabdomiolisis, aumento de CPK, pancreatitis, aumento de ALT, aumento de AST, insuficiencia renal, espasmos musculares, insuficiencia renal aguda, hepatitis, cirrosis, náuseas, dolor abdominal, anemia, cefalea, artralgia, astenia. Como estos eventos se reportan voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no es posible estimar de manera confiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga.

#### **SOBREDOSIFICACION**

No hay tratamiento específico para la sobredosis de ácido fenofibrico. Está indicado el tratamiento general de apoyo, incluyendo el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico. Si está indicado, se debe eliminar la droga no absorbida mediante emesis o lavado gástrico; se deben observar las precauciones usuales para mantener la vía aérea. Debido a que ácido fenofibrico está altamente unido a las proteínas plasmáticas, no se debe considerar la hemodiálisis.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

**Hospital General de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez"**

Tel: (011) 4962-6666 / 2247.

**Hospital General de Niños "Dr. Pedro de Elizalde"**

Tel: (011) 4300-2115 / 4362-6063.

**Hospital Nacional "Prof. A. Posadas"**

Tel: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

**Hospital de Pediatría "Sor María Ludovica"**

Tel: (0221) 451-5555.

#### **PRESENTACIONES**

**Lipo Plus C 45 mg:** envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

**Lipo Plus C 135 mg:** envases con 30 y 60 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 °C. Protegido de la luz y la humedad.

**MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

LABORATORIOS BETA S.A.

Avda. San Juan 2266 (C1232AAR) – CABA.

Director técnico: Gustavo R. Potes – Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 Nº 3753 – Parque Industrial – La Rioja.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº:

Fecha de la última revisión:



Laboratorios Beta S.A.  
CUIT 30501521880  
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULO (envase primario)**

**LIPO PLUS C  
ACIDO FENOFIBRICO 45 mg**

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**LABORATORIOS BETA S.A.**



Laboratorios Beta S.A.  
CUIT 30501521880  
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

**PROYECTO DE ROTULO (envase primario)**

**LIPO PLUS C  
ACIDO FENOFIBRICO 135 mg**

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**LABORATORIOS BETA S.A.**



Laboratorios Beta S.A.  
CUIT 30501521880  
Presidencia



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113



**PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)**

**LIPO PLUS C  
ACIDO FENOFIBRICO**

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Contenido:** 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Ácido fenofibrico 45,00 mg

(equivalente a 59,56 mg de Fenofibrato de colina)

Sílice coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa E3,  
hidroxipropilmetilcelulosa E5, almidón pregelatinizado,  
celulosa microcristalina, estearil fumarato sódico,  
acryl-cze y antiespumante

c.s

**Posología:** ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 °C. Protegido de la luz y la humedad.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Gustavo R. Potes - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

NOTA: el mismo proyecto de rótulo es para 60 comprimidos r



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

eración prolongada.

firma  
Digital



Laboratorios Beta S.A.  
CUIT 30501521880  
Presidencia

**PROYECTO DE ROTULO (envase secundario)**

**LIPO PLUS C  
ACIDO FENOFIBRICO**

Venta bajo receta

Industria Argentina

**Contenido:** 30 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.

**FÓRMULA**

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Ácido fenofibrico 135,00 mg

(equivalente a 178,68 mg de Fenofibrato de colina)

Sílice coloidal, hidroxipropilmetilcelulosa E3,  
hidroxipropilmetilcelulosa E5, almidón pregelatinizado,  
celulosa microcristalina, estearil fumarato sódico,  
acryl-eze y antiespumante

c.s

**Posología:** ver prospecto adjunto.

Lote N°:

Fecha de vencimiento:

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO**

Conservar en su envase original, a temperaturas inferiores a los 25 °C. Protegido de la luz y la humedad.

**MANTENGA ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

**LABORATORIOS BETA S.A.**

Avenida San Juan 2266 (C1232AAR) - CABA.

Director Técnico: Gustavo R. Potes - Farmacéutico.

Elaborado en Ruta 5 N° 3753 - Parque Industrial - La Rioja.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

NOTA: el mismo proyecto de rótulo es para 60 comprimidos r



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

eración prolongada.

firma  
Digital

anmat

Laboratorios Beta S.A.  
CUIT 30501521880  
Presidencia



11 de agosto de 2016

**DISPOSICIÓN N° 9057**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58060**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000001-16-2**

Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica

Troquel

ACIDO FENOFIBRICO 45 mg COMO FENOFIBRATO DE COLINA 59,56 mg - COMPRIMIDO  
RECUBIERTO DE LIBERACIÓN PROLONGADA

641413

ACIDO FENOFIBRICO 135 mg COMO FENOFIBRATO DE COLINA 178,68 mg - COMPRIMIDO  
RECUBIERTO DE LIBERACIÓN PROLONGADA

641426

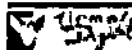
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480

INAME  
Av. Corrientes 1092

INAL  
Estados Unidos 25

Edificio Central  
Av. de Mayo 809





SORRENTINO LLADO Yamila  
Ayelén  
CUIL 27319639956

Buenos Aires, 10 DE AGOSTO DE 2016.-

**DISPOSICIÓN N° 9057**

**ANEXO**

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 58060**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: LABORATORIOS BETA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6034

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: LIPO PLUS C

Nombre Genérico (IFA/s): ACIDO FENOFIBRICO

Concentración: 135 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACIÓN  
PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o  
porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 • <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Cáseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

ACIDO FENOFIBRICO 135 mg COMO FENOFIBRATO DE COLINA 178,68 mg

**Excipiente (s)**

SILICE COLOIDAL 3 mg NÚCLEO 1  
CELULOSA MICROCRISTALINA 52,32 mg NÚCLEO 1  
ALMIDON PREGELATINIZADO 60 mg NÚCLEO 1  
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 6 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 3 150 mg NÚCLEO 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 5 150 mg NÚCLEO 1  
ACRYL-EZE 72 mg CUBIERTA 1  
SIMETICONA (ANTIESPUMANTE DE SILICONAS) 0,12 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 15 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: X 30 : 2 BLÍSTERS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO

X 60 : 4 BLÍSTERS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGIDO DE LA LUZ Y LA HUMEDAD

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C10AB11

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

**Acción terapéutica: AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS**

**Vía/s de administración: ORAL**

**Indicaciones:** Terapia conjunta con estatinas para el tratamiento de la dislipidemia mixta LIPO PLUS C está indicado como adyuvante de la dieta en combinación con estatinas para reducir los triglicéridos y aumentar el HDL-C en pacientes con dislipidemia mixta y enfermedad coronaria o un equivalente de riesgo de enfermedad coronaria que están bajo terapia óptima con estatinas para alcanzar el objetivo de LDL-C. Los equivalentes de riesgo de enfermedad coronaria comprenden: • Otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica (enfermedad arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal y enfermedad carotídea sintomática) • Diabetes • Múltiples factores de riesgo que confieran un riesgo a 10 años de enfermedad coronaria > al 20% Tratamiento de la hipertrigliceridemia severa LIPO PLUS C está también indicado como terapia adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con hipertrigliceridemia severa. La mejoría del control glucémico en pacientes diabéticos con quilomicronemia en ayunas usualmente reducirá los triglicéridos en ayunas y eliminará la quilomicronemia, obviando por lo tanto la necesidad de intervención farmacológica. Los niveles marcadamente elevados de triglicéridos séricos (por ejemplo, más de 2.000 mg/dl) pueden aumentar el riesgo de desarrollar pancreatitis. El efecto de la terapia con LIPO PLUS C sobre la reducción de este riesgo no ha sido adecuadamente estudiado. Tratamiento de la hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta LIPO PLUS C está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir los niveles elevados de LDL-C, colesterol total, triglicéridos y apo B; y para aumentar el HDL-C en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta.

**3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S**

**Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:**

**a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 Nº 3753 PARQUE INDUSTRIAL	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

**b)Acondicionamiento primario:**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

**INAME**  
 Av. Céspedes 2161  
 (C1264AAD), CABA

**INAL**  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
 Av. de Mayo 869  
 (C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 Nº 3753 PARQUE INDUSTRIAL	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

**c) Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	2642/05 4243/02	AVENIDA SAN JUAN Nº 2266	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 Nº 3753 PARQUE INDUSTRIAL	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: LIPO PLUS C

Nombre Genérico (IFA/s): ACIDO FENOFIBRICO

Concentración: 45 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

ACIDO FENOFIBRICO 45 mg COMO FENOFIBRATO DE COLINA 59,56 mg

**Excipiente (s)**

SILICE COLOIDAL 1 mg NÚCLEO 1  
 ALMIDON PREGELATINIZADO 20 mg NÚCLEO 1  
 CELULOSA MICROCRISTALINA 17,44 mg NÚCLEO 1  
 ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 2 mg NÚCLEO 1  
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 3 50 mg NÚCLEO 1  
 HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E 5 50 mg NÚCLEO 1  
 ACRYL-EZE 24 mg CUBIERTA 1  
 SIMETICONA (ANTIESPUMANTE DE SILICONAS) 0,04 mg CUBIERTA 1

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

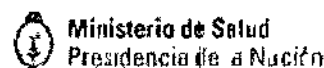
Tecnología Médica  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

INAME  
 Av Caseros 2151  
 (C1264AAD), CABA

INAL  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central  
 Av. de Mayo 969  
 (C1084AAD), CABA





Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC INACTÍNICO

Contenido por envase primario: 15 COMPRIMIDOS POR BLISTER

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: X 30: 2 BLISTERS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO

X 60: 4 BLISTERS EN ESTUCHE DE CARTULINA JUNTO CON PROSPECTO

Presentaciones: 30, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 25° C

Otras condiciones de conservación: PROTEGIDO DE LA LUZ Y DE LA HUMEDAD.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C10AB11

Acción terapéutica: AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Terapia conjunta con estatinas para el tratamiento de la dislipidemia mixta LIPO PLUS C está indicado como adyuvante de la dieta en combinación con estatinas para reducir los triglicéridos y aumentar el HDL-C en pacientes con dislipidemia mixta y enfermedad coronaria o un equivalente de riesgo de enfermedad coronaria que están bajo terapia óptima con estatinas para alcanzar el objetivo de LDL-C. Los equivalentes de riesgo de enfermedad coronaria comprenden: • Otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica (enfermedad arterial periférica, aneurisma de aorta abdominal y enfermedad carotídea sintomática) • Diabetes • Múltiples factores de riesgo que confieran un riesgo a 10 años de enfermedad coronaria > al 20% Tratamiento de la

Tel. (+54-11) 4340-0300 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2151  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

hipertrigliceridemia severa LIPO PLUS C está también indicado como terapia adyuvante de la dieta para el tratamiento de pacientes adultos con hipertrigliceridemia severa. La mejoría del control glucémico en pacientes diabéticos con quilomiconemia en ayunas usualmente reducirá los triglicéridos en ayunas y eliminará la quilomiconemia, obviando por lo tanto la necesidad de intervención farmacológica. Los niveles marcadamente elevados de triglicéridos séricos (por ejemplo, más de 2.000 mg/dl) pueden aumentar el riesgo de desarrollar pancreatitis. El efecto de la terapia con LIPO PLUS C sobre la reducción de este riesgo no ha sido adecuadamente estudiado. Tratamiento de la hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta LIPO PLUS C está indicado como terapia adyuvante a la dieta para reducir los niveles elevados de LDL-C, colesterol total, triglicéridos y apo B; y para aumentar el HDL-C en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 Nº 3753 - PARQUE INDUSTRIAL	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 Nº 3753 - PARQUE INDUSTRIAL	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS BETA S.A.	2642/05 4243/02	AVENIDA SAN JUAN Nº 2266	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

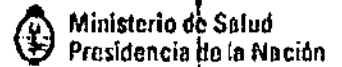
Tel (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
 Av. Belgrano 1480  
 (C1093AAP), CABA

INAME  
 Av. Cuseros 2161  
 (C1264AAD), CABA

INAL  
 Estados Unidos 25  
 (C1101AAA), CABA

Edificio Central  
 Av. de Mayo 809  
 (C1084AAD), CABA



LABORATORIOS BETA S.A.	4243/02 2642/05	RUTA 5 Nº 3753 - PARQUE INDUSTRIAL	LA RIOJA - LA RIOJA	REPÚBLICA ARGENTINA
------------------------	-----------------	---------------------------------------	------------------------	------------------------

El presente Certificado tendrá una validez de cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente Nº: 1-0047-2000-000001-16-2



CHIALE Carlos Alberto  
CUIL 20120911113

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA