



## República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

### Disposición

**Número:** DI-2024-480-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Sábado 13 de Enero de 2024

**Referencia:** 1-0047-2000-000068-16-7

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000068-16-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

#### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C 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 autorizado para su consumo público en al menos un país incluido en el Anexo I del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

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).

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, 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 y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN 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 el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C 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 SEGREN PLUS y nombre/s genérico/s SIMVASTATINA - FENOFIBRATO , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C .

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 - 19/09/2023 14:16:13, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION02.PDF / 0 - 19/09/2023 14:16:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 19/09/2023 14:16:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 19/09/2023 14:16:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION03.PDF / 0 - 19/09/2023 14:16:13, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION04.PDF / 0 - 19/09/2023 14:16:13 .

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.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización dela 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 5º.- Establécese que la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF / 0 - 02/01/2024 16:29:58 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION02.PDF / 0 - 02/01/2024 16:29:58 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años 5 años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscribase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000068-16-7

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina  
Date: 2024.01.13 12:19:38 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Nelida Agustina Bisio  
Administradora Nacional  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRÓNICA - GDE  
Date: 2024.01.13 12:19:40 -03:00

**PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO**  
**SEGREN PLUS 145/40**  
**FENOFIBRATO - SIMVASTATINA**  
*Comprimidos recubiertos*

**Venta Bajo Receta**

Industria Argentina

**Contenido:** 15 comprimidos recubiertos.

**Fórmula**

Cada comprimido recubierto contiene:

Fenofibrato 145,000 mg; Simvastatina 40,000 mg. Excipientes: c. s.

**Posología:** ver prospecto interno.

**Esta especialidad medicinal esta libre de gluten.**

**Forma de conservación**

- Conservar entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro. D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

*Nota:* el mismo rótulo llevará el envase de 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Lote:

Fecha de vencimiento:



SANTARELLI Alejandro Daniel  
CUIL 20180985264



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

**INFORMACION PARA EL PACIENTE**  
**CONSULTE A SU MÉDICO**

**SEGREN PLUS**  
**FENOFIBRATO / SIMVASTATINA 145/20 mg y 145/40 mg**

*Comprimidos recubiertos*

**Venta Bajo Receta**

Industria Argentina

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **SEGREN PLUS** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

***Fórmulas***

Cada comprimido recubierto **145/20 mg** contiene:

Fenofibrato 145,000 mg; Simvastatina 20,000 mg. Excipientes: almidón pregelatinizado; ácido cítrico monohidratado; butilhidroxianisol; dióxido de silicio coloidal; ácido ascórbico; hidroxipropil celulosa; lactosa; lauril sulfato de sodio; celulosa microcristalina; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio; opadry II blanco (talco, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol); talco; óxido de hierro amarillo; Polietilenglicol 6000.

Cada comprimido recubierto **145/40 mg** contiene:

Fenofibrato 145,000 mg; Simvastatina 40,000 mg. Excipientes: almidón pregelatinizado; ácido cítrico monohidratado; butilhidroxianisol; dióxido de silicio coloidal; ácido ascórbico; hidroxipropil celulosa; lactosa; lauril sulfato de sodio; celulosa microcristalina; croscarmelosa sódica; estearato de magnesio; opadry II blanco (talco, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol); talco; óxido de hierro rojo; polietilenglicol 6000.

***¿Qué es SEGREN PLUS y para qué se usa?***

SEGREN PLUS contiene dos principios activos diferentes: fenofibrato (pertenece al grupo de los denominados "fibratos") y simvastatina (pertenece al grupo de las denominadas "estatinas"). Ambos se utilizan para reducir los niveles de colesterol total, colesterol "malo" (LDL) y sustancias grasas denominadas triglicéridos en la sangre. Además, ambos elevan los niveles del colesterol "bueno" (HDL).

SEGREN PLUS se utiliza en adultos con alto riesgo de problemas como ataque de corazón o ictus que tienen niveles elevados en la sangre de los 2 tipos de grasas

(triglicéridos y colesterol LDL). Se administra para reducir los triglicéridos y aumentar el colesterol bueno (colesterol HDL) en pacientes cuyo colesterol malo (colesterol LDL) ya se ha controlado utilizando únicamente simvastatina con una dosis de 20 mg.

Debe seguir una dieta baja en grasas o tomar otras medidas (por ejemplo, pérdida de peso) durante el tratamiento con SEGREN PLUS.

## **Qué necesita saber antes de empezar a tomar SEGREN PLUS**

### **No lo tome**

- Si es alérgico al fenofibrato o a la simvastatina o a cualquier otro de los ingredientes de SEGREN PLUS
- si es alérgico al maní, aceite de maní, lecitina de soja o sustancias relacionadas.
- si mientras toma otros medicamentos, ha tenido alguna reacción alérgica o lesiones cutáneas producidas por la luz del sol o la luz UV (estos medicamentos incluyen otros fibratos y un medicamento antiinflamatorio denominado “ketoprofeno”),
- si tiene problemas de hígado o vesícula,
- si tiene pancreatitis (páncreas inflamado que causa dolor abdominal), que no esté causado por niveles elevados de grasas en la sangre,
- si tiene problemas renales moderados o graves,
- si tiene antecedentes de problemas musculares durante el tratamiento para reducir el nivel de grasas en la sangre con cualquiera de los principios activos de este medicamento o con otras estatinas (como atorvastatina, pravastatina o rosuvastatina) o fibratos (como bezafibrato o gemfibrozilo),
- si ya toma los *siguientes medicamentos*
  - ✓ danazol (una hormona artificial utilizada para tratar la endometriosis),
  - ✓ ciclosporina (un medicamento utilizado frecuentemente en pacientes sometidos a trasplante de órganos),
  - ✓ itraconazol, ketoconazol, fluconazol o posaconazol (medicamentos para infecciones por hongos),
  - ✓ inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (medicamentos utilizados en las infecciones por VIH y SIDA),
  - ✓ glecaprevir o pibrentasvir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C),
  - ✓ medicamentos que contengan cobicistat,
  - ✓ eritromicina, claritromicina o telitromicina (medicamentos para infecciones bacterianas),

- ✓ nefazodona (un medicamento para la depresión),
- si ya está en tratamiento y continuará su tratamiento *con*
  - ✓ un fibrato (por ejemplo, gemfibrozil),
  - ✓ una estatina (medicamento para reducir los niveles de grasas en sangre, por ejemplo, simvastatina, atorvastatina),
- si tiene menos de 18 años,
- si está embarazada o si está en período de lactancia.

No tome SEGREN PLUS si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Tenga especial cuidado con SEGREN PLUS**

Consulte a su médico o farmacéutico antes de SEGREN PLUS *si*

- tiene un glándula tiroides poco activa (hipotiroidismo),
- tiene previsto someterse a una operación. Quizá tenga que dejar de tomar SEGREN PLUS durante un breve período de tiempo,
- bebe grandes cantidades de alcohol (más de 21 unidades (210 ml) a la semana del alcohol puro),
- tiene dolor en el pecho y nota dificultad al respirar. Estos pueden ser signos de un coágulo de sangre en el pulmón (embolia pulmonar),
- sufre una enfermedad pulmonar grave,
- tiene una enfermedad renal,
- usted o un familiar cercano tiene un problema muscular hereditario,
- está tomando o, durante los últimos 7 días, ha tomado o se le ha administrado un medicamento denominado ácido fusídico (un medicamento para combatir las infecciones bacterianas).
- está tomando agentes antivíricos para la hepatitis C como elbasvir o grazoprevir (utilizados para tratar la infección por el virus de la hepatitis C).

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar SEGREN PLUS. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico farmacéutico.

Su médico le hará un análisis de sangre antes de que empiece a tomar SEGREN PLUS. Su finalidad es comprobar hasta qué punto funciona bien su hígado.

Quizá el médico desee hacerle además análisis de sangre para comprobar hasta qué punto funciona bien su hígado después de que empiece a tomar SEGREN PLUS.

Mientras esté tomando este medicamento, su médico le realizará un control exhaustivo si tiene diabetes o tiene riesgo de desarrollar la enfermedad. Es probable que tenga

riesgo de desarrollar diabetes si tiene niveles altos de azúcares y grasas en la sangre, sobrepeso y presión arterial alta.

Es posible que su médico le haga un análisis de sangre para comprobar el estado de sus músculos antes y después de iniciar el tratamiento.

### **Toma simultánea de otros medicamentos**

Es especialmente importante que informe a su médico o farmacéutico si está tomando recientemente o podría tomar otros medicamentos. Esto afecta también a los medicamentos sin receta, incluidos los medicamentos a base de plantas.

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los *siguientes medicamentos*

- ✓ danazol (una hormona artificial utilizada para tratar la endometriosis),
- ✓ ciclosporina (un medicamento utilizado frecuentemente en pacientes sometidos a trasplante de órganos),
- ✓ itraconazol, ketoconazol, fluconazol o posaconazol (medicamentos para infecciones por hongos),
- ✓ inhibidores de la proteasa del VIH como indinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir (medicamentos utilizados en las infecciones por VIH y SIDA),
- ✓ eritromicina, claritromicina o telitromicina (medicamentos para infecciones bacterianas),
- ✓ nefazodona (un medicamento para la depresión),
- ✓ un fibrato (por ejemplo, gemfibrozil),
- ✓ una estatina (por ejemplo, simvastatina, atorvastatina),

No tome SEGREN PLUS si alguna de las situaciones anteriores es aplicable en su caso. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

En particular informe a su médico o farmacéutico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos (tomar SEGREN PLUS con cualquiera de estos medicamentos puede aumentar el riesgo de problemas musculares).

- Dosis altas de al menos 1 gramo al día de niacina (ácido nicotínico) o un tratamiento que contenga niacina (medicamento para reducir los niveles de grasas en la sangre),
- Colchicina (un medicamento utilizado para tratar la gota).

No tome ácido fusídico (un medicamento para combatir las infecciones bacterianas) mientras utiliza este medicamento.



A parte de los medicamentos incluidos anteriormente, informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tomar cualquiera de los siguientes medicamentos

- anticoagulantes como warfarina, fludiona, fenprocumona o acenocumarol (medicamentos para prevenir los coágulos de sangre),
- pioglitazona (una clase particular de medicamentos para tratar la diabetes),
- rifampicina (un medicamento utilizado para tratar la tuberculosis).

Si alguna de las situaciones anteriores se aplica en su caso, consulte a su médico o farmacéutico antes de tomar SEGREN PLUS. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### **Embarazo y lactancia**

- No tome SEGREN PLUS si está embarazada, intenta quedarse embarazada o cree que puede estarlo. Si se queda embarazada mientras toma SEGREN PLUS, deje de tomarlo inmediatamente y consulte a su médico.
- No tome SEGREN PLUS si está en período de lactancia o piensa hacerlo, porque se desconoce si el medicamento pasa a la leche materna.

Si está embarazada o en período de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

### **¿Cómo tomar SEGREN PLUS?**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

Su médico determinará la dosis apropiada para usted dependiendo de su estado, su tratamiento actual y su estado de riesgo personal.

La dosis habitual es un comprimido al día.

Puede tomar SEGREN PLUS con o sin alimentos.

Los comprimidos deben tragarse con un vaso de agua.

Los comprimidos no se deben aplastar ni masticar.

Debe seguir una dieta baja en grasas o tomar otras medidas (por ejemplo, ejercicio, pérdida de peso) mientras toma SEGREN PLUS.

### **Uso en niños y adolescentes**

SEGREN PLUS no debe administrarse en niños ni a adolescentes (edad inferior a 18 años).

### **Uso en ancianos**

Los pacientes mayores de 65 años están predispuestos a presentar trastornos musculares por lo que deben avisar a su médico en caso de dolor de la masa muscular, dolor a la palpación o debilidad sin explicación.

### **Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos**

No se espera que SEGREN PLUS produzca efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar herramientas o máquinas. No obstante, se deberá tener en cuenta que algunas personas se marean después de tomar SEGREN PLUS.

### **Toma conjunta de SEGREN PLUS con alimentos y bebidas**

El jugo de pomelo contiene uno o varios componentes que alteran el modo en que el cuerpo utiliza SEGREN PLUS. No tome jugo de pomelo con SEGREN PLUS ya que puede aumentar su riesgo de problemas musculares.

### **Información importante sobre algunos de los componentes de SEGREN PLUS**

SEGREN PLUS contiene un azúcar denominado lactosa. Si su médico le ha dicho que tiene intolerancia a este azúcar, hable con él antes de tomar este medicamento.

### ***Uso apropiado del medicamento SEGREN PLUS***

#### **Si toma más SEGREN PLUS del que debe**

Si ha tomado más SEGREN PLUS del que debe o si otra persona ha tomado su medicamento, informe a su médico o farmacéutico o póngase en contacto con el hospital más cercano.

#### **Si se olvidó de tomar SEGREN PLUS**

No tome una dosis doble para compensar los comprimidos olvidados. Tome el siguiente comprimido a la hora habitual el día siguiente. Si está preocupado por ello, consulte a su médico o farmacéutico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

### **A tener en cuenta mientras toma SEGREN PLUS**

#### ***Efectos indeseables (adversos)***

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

Cualquier dolor de la masa muscular, dolor a la palpación o debilidad sin explicación puede ser un signo de degradación muscular. Por lo tanto, si desarrollo cualquiera de estos síntomas, informe a su médico inmediatamente, ya que en raras ocasiones se han dado casos de problemas musculares graves, incluyendo una degradación muscular que ocasione una lesión renal; y se han producido muertes muy raras veces. En comparación con un fibrato o una estatina tomados solos, el riesgo de degradación muscular aumenta al tomar estos 2 medicamentos juntos, como sucede con SEGREN PLUS. Es superior en mujeres o pacientes mayores de 65 años.

*Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos graves mientras toman fenofibrato o simvastatina (ambos principios activos de SEGREN PLUS).*

- Reacción alérgica: los signos pueden incluir hinchazón del rostro, labios, lengua o garganta lo que puede producir dificultad para respirar,
- reacción de hipersensibilidad a SEGREN PLUS con síntomas como: dolor o inflamación de las articulaciones, inflamación de los vasos sanguíneos, cardenales poco habituales, hinchazón y erupciones de la piel, ronchas, sensibilidad de la piel al sol, fiebre, sofocos, dificultad para respirar y sensación de malestar, síntomas de una enfermedad similar al lupus (incluida erupción, trastornos de las articulaciones y efectos sobre los leucocitos),
- calambres o dolor, molestia a debilidad muscular: estos pueden ser signos de inflamación o degradación muscular, que puede causar lesión renal o incluso la muerte,
- dolor de estómago: puede ser un signo de que su páncreas está inflamado (pancreatitis),
- dolor en el pecho y dificultad para respirar: estos pueden ser signos de un coágulo de sangre en el pulmón (embolia pulmonar),
- dolor, enrojecimiento o hinchazón de las piernas: pueden ser signos de un coágulo de sangre en la pierna (trombosis venosa profunda),
- color amarillo de la piel y el blanco de los ojos (ictericia) o un aumento de las enzimas hepáticas: pueden ser signos de un hígado inflamado (hepatitis e insuficiencia hepática),
- incremento de la sensibilidad de la piel a la luz del sol, lámparas solares y cámaras bronceadoras.

Si experimenta cualquiera de los efectos adversos graves anteriormente enumerados, deje de tomar SEGREN PLUS e informe inmediatamente a su médico o acuda al servicio de urgencias del hospital más cercano; puede necesitar tratamiento urgente.

Algunos pacientes han experimentado los siguientes efectos adversos mientras toma SEGREN PLUS, fenofibrato o simvastatina.

*Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)*

- Aumento del nivel de “creatinina” en la sangre (sustancia excretada por los riñones),
- Aumento de los niveles en sangre de “homocisteína” (una cantidad excesiva de este aminoácido en la sangre está relacionada con un mayor riesgo de cardiopatía coronaria, ictus y enfermedad vascular periférica, aunque no se ha establecido la relación causal).

*Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)*

- Aumento del recuento de plaquetas en sangre,
- elevaciones en los análisis de sangre de la función hepática (transaminasas)
- alteraciones digestivas (dolor de estómago, náuseas, vómitos, diarrea flatulencia),
- infección del tracto respiratorio superior.

*Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)*

- Problemas musculares,
- piedras en la vesícula biliar,
- erupciones, picazón, manchas rojas en la piel,
- dolor de cabeza,
- problemas sexuales.

*Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1000 personas)*

- Recuento bajo de hematíes (anemias),
- entumecimiento o debilidad de brazos y piernas,
- confusión,
- sensación de mareo,
- sensación de agotamiento (astenia),
- aumento en la “urea” (producida por los riñones) reflejado en los análisis,
- aumento en la “gamma glutamiltransferasa” (producida por el hígado) reflejado en los análisis,
- aumento en la “fosfatasa alcalina” (producida por el sistema biliar) reflejado en los análisis,
- aumento en la “creatinfosfoquinasa” (producida por el músculo) reflejado en los análisis,
- caída en la hemoglobina (que transporta el oxígeno en la sangre) y de los leucocitos – reflejada en los análisis,
- dificultades para dormir,

- memoria deficiente o pérdida de memoria,
- visión borrosa o alteración de la visión.
- pérdida de pelo,
- estreñimiento,
- dispepsia.

*También se han comunicado los siguientes efectos adversos pero su frecuencia no puede estimarse a partir de la información disponible (frecuencia no conocida)*

- erupción cutánea alérgica grave con ampollas,
- complicaciones de las piedras en la vesícula biliar como un cólico, originado por la presencia de piedras en el conducto biliar, infección de los conductos biliares o de la vesícula,
- diabetes mellitus,
- disfunción eréctil,
- sentimiento de depresión,
- alteraciones del sueño, incluyendo pesadillas,
- enfermedad pulmonar específica con dificultades para respirar (denominada enfermedad pulmonar intersticial),
- aumento en los niveles de "hemoglobina glucosilada" y de los niveles de glucosa en sangre (marcadores del control de la glucosa en sangre en la diabetes mellitus) reflejado en los análisis.

#### Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través de la página Web de la A.N.M.A.T. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

#### **¿Cómo conservar SEGREN PLUS?**

- Conservar entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

#### **Presentación**

Envases con 15, 30, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Envases conteniendo 3 blísters de 5 comprimidos recubiertos/ Envases conteniendo 1 blister de 15 comprimidos recubiertos.

Envases conteniendo 6 blisters de 5 comprimidos recubiertos/ Envases conteniendo 3 blisters de 10 comprimidos recubiertos/ Envases conteniendo 2 blisters de 15 comprimidos recubiertos.

Envases conteniendo 12 blisters de 5 comprimidos recubiertos / Envases conteniendo 6 blisters de 10 comprimidos recubiertos/ Envases conteniendo 4 blister de 15 comprimidos recubiertos.

Envases conteniendo 50 blisters de 10 comprimidos recubiertos

Envases conteniendo 100 blisters de 10 comprimidos recubiertos

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

Fecha de última revisión: .../.../...

***Si Ud. toma dosis mayores de SEGREN PLUS de las que debiera***

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555

**“Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas”.**

**“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT**

**<http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>**

**o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”**

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



SANTARELLI Alejandro Daniel  
CUIL 20180985264



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

**PROYECTO DE PROSPECTO**  
**SEGREN PLUS**  
**FENOFIBRATO /SIMVASTATINA 145/20 mg y 145/40 mg**

*Comprimidos recubiertos*

**Venta Bajo Receta**

Industria Argentina

**FÓRMULAS**

Cada comprimido recubierto **145/20 mg** contiene:

Fenofibrato 145,000 mg; Simvastatina 20,000 mg. Excipientes: almidón pregelatinizado 130,000 mg; ácido cítrico monohidratado 7,000 mg; butilhidroxianisol 0,700 mg; dióxido de silicio coloidal 7,000 mg; ácido ascórbico 2,000 mg; hidroxipropil celulosa 14,000 mg; lactosa 105,000 mg; lauril sulfato de sodio 12,600 mg; celulosa microcristalina 176,200 mg; croscarmelosa sódica 70,000 mg; estearato de magnesio 10,500 mg; opadry II blanco 16,667 mg (talco 6,667 mg, alcohol polivinílico 4,167 mg, dióxido de titanio 3,333 mg, polietilenglicol 2,500 mg); talco 5,750 mg; óxido de hierro amarillo 0,500 mg; Polietilenglicol 6000 2,083 mg.

Cada comprimido recubierto **145/40 mg** contiene:

Fenofibrato 145,000 mg; Simvastatina 40,000 mg. Excipientes: almidón pregelatinizado 130,000 mg; ácido cítrico monohidratado 7,000 mg; butilhidroxianisol 0,700 mg; dióxido de silicio coloidal 7,000 mg; ácido ascórbico 2,000 mg; hidroxipropil celulosa 14,000 mg; lactosa 105,000 mg; lauril sulfato de sodio 12,600 mg; celulosa microcristalina 156,200 mg; croscarmelosa sódica 70,000 mg; estearato de magnesio 10,500 mg; opadry II blanco 16,667 mg (talco 6,667 mg, alcohol polivinílico 4,167 mg, dióxido de titanio 3,333 mg, 2,500 mg, polietilenglicol 2,500 mg); talco 5,750 mg; óxido de hierro rojo 0,500 mg; polietilenglicol 6000 2,083 mg.

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Hipolipemiente.

Código ATC: C10BA04

**INDICACIONES**

**SEGREN PLUS** está indicado como terapia complementaria de dieta y ejercicio en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular con dislipidemia mixta para reducir los triglicéridos y aumentar los niveles de HDL-C, cuando los niveles de LDL-C están



adecuadamente controlados con la correspondiente dosis de simvastatina en monoterapia.

## **ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

### Mecanismo de acción

#### *Fenofibrato*

El fenofibrato es un derivado del ácido fibríco cuyos efectos modificadores de lípidos notificados en humanos están mediados por la activación del receptor activado por el peroxisoma proliferador tipo alfa (PPAR $\alpha$ ).

A través de la activación del PPAR $\alpha$ , el fenofibrato activa la producción de lipoproteína lipasa y reduce la producción de apoproteína CIII. La activación del PPAR $\alpha$  induce además un aumento en la síntesis de las apoproteínas AI y AII.

#### *Simvastatina*

La simvastatina, que es una lactona inactiva, se hidroliza en el hígado en la correspondiente forma activa beta-hidroxiácido que tiene una potente actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa (3 hidroxil-3 metilglutaril CoA reductasa). Esta enzima cataliza la conversión de la HMG-CoA a mevalonato, un paso temprano y limitador de la velocidad de la biosíntesis del colesterol.

**SEGREN PLUS** contiene fenofibrato y simvastatina, que tienen diferentes modos de acción tal como se ha descrito anteriormente.

### Efectos farmacodinámicos

#### *Fenofibrato*

Los estudios con fenofibrato en fracciones de lipoproteínas muestran disminuciones de los niveles de colesterol LDL y VLDL (VLDL-C). Los niveles de HDL-C con frecuencia aumentan. Los triglicéridos LDL y VLDL se reducen. El efecto global es una disminución de la relación de lipoproteínas de baja y muy baja densidad respecto a las lipoproteínas de alta densidad.

El fenofibrato también tiene un efecto uricosúrico que ocasiona una reducción de los niveles de ácido úrico de aproximadamente el 25%.

#### *Simvastatina*

Se ha demostrado que la simvastatina reduce las concentraciones de LDL-C tanto normales como elevadas. El LDL se forma a partir de proteína de densidad muy baja (VLDL) y se cataboliza predominantemente por el receptor de LDL de alta afinidad. El mecanismo del efecto reductor del LDL de la simvastatina puede implicar tanto una reducción de la concentración de VLDL y la inducción del receptor LDL, ocasionando una reducción de la producción y un aumento del catabolismo del LDL-C. La



apolipoproteína B también cae sustancialmente durante el tratamiento con simvastatina. Además, la simvastatina aumenta moderadamente el HDL-C y reduce los TG en plasma. Como resultado de estos cambios, se reducen las proporciones de TC a HDL-C y de LDL-C a HDL-C.

Los efectos respectivos de la simvastatina y el fenofibrato son complementarios.

## **FARMACOCINÉTICA**

### Absorción

El fenofibrato es insoluble en agua y debe tomarse con comida para facilitar su absorción. Un estudio sobre el efecto de los alimentos en relación con la administración de esta formulación de los comprimidos de 145 mg de fenofibrato a sujetos masculinos y femeninos sanos en condiciones de ayuno y con una comida rica en grasas indicó que la exposición (AUC y C<sub>máx</sub>) al ácido fenofibrico no se ve afectada por los alimentos.

Por tanto, el fenofibrato de **SEGREN PLUS** se puede tomar con o sin alimentos.

Las concentraciones máximas en plasma (C<sub>máx</sub>) de fenofibrato tienen lugar en un plazo de 2 a 4 horas después de la administración oral. Las concentraciones en plasma son estables durante el tratamiento continuo en cualquier individuo dado.

Los estudios cinéticos realizados tras la administración de una sola dosis y el tratamiento continuo han demostrado que el fármaco no se acumula.

La simvastatina es una lactona inactiva que se hidroliza rápidamente in vivo al beta-hidroxiácido correspondiente, un inhibidor potente de la HMG-CoA reductasa. La hidrólisis tiene lugar principalmente en el hígado; la tasa de hidrólisis en el plasma humano es muy baja.

La simvastatina se absorbe bien y sufre una extensa extracción hepática de primer paso. La extracción en el hígado depende del flujo sanguíneo hepático. El hígado es el sitio principal de acción de la forma activa. Se detectó que la disponibilidad del beta-hidroxiácido para la circulación sistémica tras una dosis oral de simvastatina era inferior al 5% de la dosis. La concentración máxima en plasma de inhibidores activos se alcanza aproximadamente en un plazo de 1 a 2 horas después de la administración de simvastatina. La ingesta simultánea de alimentos no afecta a la absorción.

La farmacocinética de una sola o varias dosis de simvastatina demostró que no se producía acumulación del medicamento después de varias dosis.

### Distribución

El ácido fenofibrico está fuertemente fijado a la albúmina en plasma (más de 99%).

La fijación a la proteína de la simvastatina y su metabolito activo es > 95%.

### Biotransformación y eliminación

Tras la administración oral, el fenofibrato es rápidamente hidrolizado por las esterasas en su metabolito activo, el ácido fenofibrico. No se puede detectar fenofibrato sin modificar en el plasma. El fenofibrato no es un sustrato para el CYP 3A4. El metabolismo microsomal hepático no está involucrado.

El fármaco se excreta principalmente en la orina. La casi totalidad del producto se elimina en 6 días. El fenofibrato se elimina principalmente en forma de ácido fenofibrico y de su derivado glucuroconjugado. En pacientes de edad avanzada, no se modifica el aclaramiento del plasma total aparente del ácido fenofibrico.

Los estudios cinéticos realizados tras la administración de una sola dosis y el tratamiento continuo han demostrado que el fármaco no se acumula. El ácido fenofibrico no se elimina por hemodiálisis.

Semivida plasmática media: la semivida plasmática de eliminación del ácido fenofibrico es de aproximadamente 20 horas.

La simvastatina es un sustrato del citocromo CYP 3A4. Los hepatocitos recogen activamente la simvastatina mediante el transportador OATP1B1. Los principales metabolitos de la simvastatina presentes en el plasma humano son el beta-hidroxiácido y cuatro metabolitos activos adicionales. Después de una dosis oral de simvastatina radioactiva para el hombre, el 13% de la radioactividad fue excretada en la orina y el 60% en las heces en un plazo de 96 horas. La cantidad recuperada en las heces representa equivalentes del medicamento absorbido excretados en la bilis así como medicamento no absorbido. Tras una inyección intravenosa del metabolito beta-hidroxiácido, tiene una semivida media de 1,9 horas. Una media de solo el 0,3% de la dosis intravenosa se excretó a través de la orina como inhibidores.

En un estudio se observó una reducción del 21% (90% CI 14%-27%) de la AUC de la SVA después de la coadministración repetida de simvastatina 40 mg y fenofibrato 145 mg por la noche. Este valor no era significativamente diferente de la reducción del 29% (90% CI 22%-35%) de la AUC de la SVA, ácido de simvastatina un metabolito principal de la simvastatina, observada cuando la coadministración se hacía con una diferencia de 12 horas: simvastatina 40 mg por la noche y fenofibrato 145 mg por la mañana.

No se investigó si el fenofibrato tenía algún efecto sobre los demás metabolitos activos de la simvastatina. Se desconoce el mecanismo exacto de interacción. En los datos clínicos disponibles, el efecto de la reducción del LDL-C no se consideró

significativamente diferente al de la monoterapia de simvastatina cuando se controla el LDL-C en el momento de iniciar el tratamiento.

La administración repetida de simvastatina 40 o 80 mg, la mayor dosis registrada, no afectó a los niveles en plasma de ácido fenofibrato en estado estacionario.

#### Poblaciones especiales

Los portadores del gen SLCO1B1 alelo c.521T>C tienen una menor actividad de OATP1B1. La exposición media (AUC) del metabolito activo principal, el ácido de simvastatina es del 120% en portadores del alelo C heterocigoto (CT) y del 221% en los portadores del homocigoto (CC) respecto a la exposición de los pacientes que tienen el genotipo más habitual (TT). El alelo C tiene una frecuencia del 18% en la población europea. En los pacientes con polimorfismo SLCO1B1 existe un riesgo de una mayor exposición a la simvastatina, que puede ocasionar un mayor riesgo de rabdomiolisis.

#### **Datos preclínicos sobre seguridad**

No se han realizado estudios preclínicos con la combinación a dosis fija de la asociación fenofibrato y simvastatina.

##### *Fenofibrato*

Los estudios de toxicidad aguda no han proporcionado información relevante sobre la toxicidad específica del fenofibrato.

En un estudio oral no clínico de tres meses en ratas con ácido fenofibrato, el metabolito activo del fenofibrato, se observó toxicidad en los músculos esqueléticos (especialmente en los ricos en miofibras lentas oxidativas de tipo I), así como degeneración cardíaca, anemia y disminución del peso corporal a niveles de exposición  $\geq 50$  veces la exposición humana para la toxicidad esquelética y  $> 15$  veces para la cardiotoxicidad.

Se notificaron erosiones y úlceras reversibles en el tracto gastrointestinal en perros tratados durante 3 meses a exposiciones de aproximadamente 7 veces la AUC clínica.

Los estudios sobre la mutagenicidad del fenofibrato han sido negativos.

En ratas y ratones, se han encontrado tumores hepáticos en estudios de carcinogenicidad, que son atribuibles a la proliferación de peroxisomas. Estos cambios son específicos para roedores y no se han observado en otras especies a niveles de dosis comparables. Esto no tiene relevancia para el uso terapéutico en humanos.

Los estudios en ratones, ratas y conejos no revelaron ningún efecto teratogénico. Se observaron efectos embriotóxicos a dosis en el rango de toxicidad maternal. A dosis altas se observaron prolongación del periodo de gestación y dificultades en el parto.

No se detectaron efectos sobre la fertilidad en los estudios de toxicidad reproductiva no clínicos realizados con el fenofibrato. No obstante se observaron hipospermia reversible y vacuolización testicular así como inmadurez de los ovarios en un estudio de toxicidad de repetición de dosis con ácido fenofibrato en perros jóvenes.

#### *Simvastatina*

Basándose en estudios convencionales en animales relativos a la farmacodinámica, la toxicidad de dosis repetida, la genotoxicidad y la carcinogenicidad, no existen otros riesgos para el paciente que se puedan esperar por cuenta del mecanismo farmacológico. A las dosis máximas toleradas tanto para ratas como para conejos, la simvastatina no produjo malformaciones fetales y no tuvo efectos sobre la fertilidad, la función reproductiva o el desarrollo neonatal.

### **POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN**

Las causas secundarias de hiperlipidemia, como diabetes mellitus de tipo 2 no controlada, hipotiroidismo, síndrome nefrótico, disproteinemia, enfermedad hepática obstructiva, tratamiento farmacológico (como estrógenos orales), alcoholismo, deben tratarse adecuadamente antes de considerar la terapia con **SEGREN PLUS**, y los pacientes deben iniciar una dieta estándar para la reducción del colesterol y los triglicéridos que debe continuarse durante el tratamiento.

#### Posología

La dosis recomendada es un comprimido al día. Debe evitarse la ingesta de zumo de pomelo.

La respuesta a la terapia debe supervisarse mediante la determinación de los valores lipídicos en suero (colesterol total (TC), LDL-C, triglicéridos (TG)).

#### *Pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$ años)*

No es necesario realizar un ajuste de dosis. Se recomienda la dosis habitual, excepto en casos de función renal disminuida con una tasa de filtración glomerular estimada  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup> en los que **SEGREN PLUS** está contraindicado.

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

**SEGREN PLUS** está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal de moderada a grave con una tasa de filtración glomerular estimada de  $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

**SEGREN PLUS** debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve con una tasa de filtración glomerular estimada de 60 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

La asociación fenofibrato y simvastatina no se ha estudiado en pacientes con deterioro hepático y por tanto está contraindicado en esta población.

#### *Población pediátrica*

**SEGREN PLUS** está contraindicado en niños y adolescentes hasta 18 años de edad.

#### Tratamiento concomitante

En pacientes a los que se administran medicamentos con elbasvir o grazoprevir de forma concomitante con **SEGREN PLUS**, la dosis de simvastatina no debe exceder los 20 mg/día.

#### Modo de administración

Cada comprimido debe tragarse entero con un vaso de agua. Los comprimidos no se deben aplastar ni masticar. Pueden ingerirse con o sin alimentos.

### **CONTRAINDICACIONES**

- Hipersensibilidad a los principios activos, maní, soja o a cualquiera de los excipientes
- Fotoalergia conocida o reacción fototóxica durante el tratamiento con fibratos o ketoprofeno.
- Enfermedad hepática activa o elevaciones persistentes sin explicación de las transaminasas en suero.
- Enfermedad conocida de la vesícula biliar.
- Pancreatitis crónica o aguda a excepción de pancreatitis aguda por hipertrigliceridemia grave.
- Insuficiencia renal de moderada a grave (tasa de filtración glomerular estimada < 60 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>).
- Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (agentes que aumentan la AUC aproximadamente 5 veces o más) (por ejemplo, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH [por ejemplo, nelfinavir], boceprevir, telaprevir, eritromicina, claritromicina, telitromicina, nefazodona y medicamentos que contengan cobicistat)
  - Administración concomitante de gemfibrozilo, ciclosporina o danazol
  - Administración concomitante de glecaprevir, pibrentasvir, elbasvir o grazoprevir
- Población pediátrica (edad inferior a 18 años).
- Embarazo y lactancia.
- Antecedentes personales de miopatía y/o rabdomiolisis con estatinas y/o fibratos o elevación confirmada de creatinfosfoquinasa 5 veces mayor que el límite superior de la normalidad (ULN) bajo el tratamiento previo con estatinas.

- Administración simultánea de amiodarona, verapamilo, amlodipino o diltiazem.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

### Músculos

Se ha notificado toxicidad músculoesquelética, incluyendo casos raros de rhabdomiolisis con o sin fallo renal, con la administración de sustancias hipolipemiantes como fibratos y estatinas. Se sabe que el riesgo de miopatía con estatinas y fibratos está relacionado con la dosis de cada componente y de la naturaleza del fibrato.

#### *Función reducida de las proteínas de transporte*

La función reducida de las proteínas de transporte hepáticas OATP puede aumentar la exposición sistémica de simvastatina y aumentar el riesgo de miopatía y rhabdomiolisis. La función reducida se puede producir como consecuencia de la inhibición ocasionada por medicamentos que interactúen (por ejemplo, ciclosporina) o en pacientes que sean portadores del genotipo SLCO1B1 c.521T>C.

Los pacientes que sean portadores del genotipo SLCO1B1 (c.521T>C) para una proteína OATP1B1 menos activa tienen una mayor exposición sistémica a la simvastatina y un mayor riesgo de miopatía. El riesgo de miopatía relacionada con una dosis alta de simvastatina (80 mg) es aproximadamente del 1 % en general, sin realizar pruebas genéticas. Según los resultados del ensayo SEARCH, los portadores del alelo C homocigótico (también llamado CC) tratados con 80 mg presentan un 15% de riesgo de miopatía en un plazo de un año, mientras que el riesgo en los portadores del alelo C homocigótico (CT) es del 1,5%. El riesgo correspondiente a pacientes que tienen el genotipo más común (TT) es del 0,3%.

#### **Miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM)**

Se han notificado, en muy raras ocasiones, casos de miopatía necrotizante inmunomediada (MNIM), una miopatía autoinmune asociada al uso de estatinas. La MNIM se caracteriza por: debilidad muscular proximal y elevación de la creatina kinasa sérica, que persisten a pesar de la interrupción del tratamiento con estatinas; anticuerpos anti HMG-CoA reductasa positivos; biopsia muscular que muestra una miopatía necrotizante; y mejora con agentes inmunosupresores. Pueden ser necesarias pruebas neuromusculares y serológicas adicionales. Puede ser necesario el tratamiento con agentes inmunosupresores. Considere cuidadosamente el riesgo de



MNIM antes de iniciar el tratamiento con otra estatina. Si se inicia el tratamiento con otra estatina, se debe vigilar la aparición de signos y síntomas de MNIM.

#### *Medidas para reducir el riesgo de miopatía causada por interacciones de medicamentos*

El riesgo de toxicidad muscular puede aumentar si se administra **SEGREN PLUS** con otro fibrato, estatina, niacina, ácido fusídico u otras sustancias específicas concomitantes. Los médicos que estén considerando la terapia combinada con **SEGREN PLUS** y dosis modificadora de lípidos ( $\geq 1$  g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contengan niacina deben ponderar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos, y deben supervisar cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad, especialmente durante los meses iniciales de la terapia y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta significativamente por el uso simultáneo de simvastatina con inhibidores potentes del (CYP) 3A4.

**SEGREN PLUS** no debe administrarse junto con ácido fusídico. Se han notificado casos de rabdomiolisis (incluidas varias muertes) en pacientes a los que se administraba una estatina en combinación con ácido fusídico. En los pacientes en los que el uso de ácido fusídico sistémico se considere esencial, deberá interrumpirse el tratamiento con estatinas mientras dure el tratamiento con ácido fusídico. Se debe aconsejar al paciente que acuda inmediatamente a un médico si nota cualquier síntoma de debilidad muscular, dolor o dolor a la palpación.

El tratamiento con estatinas podrá reanudarse siete días después de la última dosis de ácido fusídico. En circunstancias excepcionales, cuando sea necesaria una administración prolongada de ácido fusídico sistémico, por ejemplo, para tratar infecciones graves, la necesidad de administrar conjuntamente **SEGREN PLUS** y ácido fusídico únicamente debe considerarse para cada caso concreto y bajo una estrecha supervisión médica.

#### *Medición de la creatinfosfoquinasa*

La creatinfosfoquinasa no debe medirse después de un ejercicio extenuante o en presencia de cualquier otra causa plausible del aumento de la creatinfosfoquinasa, ya que esto dificulta la interpretación del valor. Si los niveles de creatinfosfoquinasa están elevados de forma significativa en el valor inicial ( $> 5$  x ULN), los niveles deben volver a medirse de 5 a 7 días después para confirmar los resultados.

#### *Antes del tratamiento*

Se debe advertir a todos los pacientes que inician la terapia, o cuya dosis de simvastatina se ha aumentado, del riesgo de miopatía y recomendarles que notifiquen inmediatamente cualquier dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad sin explicación.

Deben extremarse las precauciones en pacientes con factores que predispongan a la rabdomiolisis. Para poder establecer un valor inicial de referencia, debe medirse el nivel de creatinfosfoquinasa antes de iniciar un tratamiento en las siguientes situaciones:

- Ancianos  $\geq$  65 años
- Sexo femenino
- Insuficiencia renal
- Hipotiroidismo no controlado
- Hipoalbuminemia
- Antecedentes personales o familiares de trastornos musculares hereditarios
- Antecedentes previos de toxicidad muscular con una estatina o un fibrato
- Abuso del alcohol

En tales situaciones, debe considerarse el riesgo del tratamiento en relación con el posible beneficio, y se recomienda la supervisión clínica.

Para poder establecer un valor inicial de referencia, se deben medir los niveles de creatinfosfoquinasa y realizar una supervisión clínica.

Si un paciente ha experimentado previamente una alteración muscular con un fibrato o una estatina, el tratamiento con un miembro diferente de la clase debe iniciarse con las debidas precauciones. Si los niveles de creatinfosfoquinasa están elevados de forma significativa en el valor inicial ( $> 5 \times$  ULN), el tratamiento no debe iniciarse.

Si se sospecha de miopatía por cualquier otra razón, debe interrumpirse el tratamiento. La terapia con **SEGREN PLUS** debe interrumpirse temporalmente unos pocos días antes de una cirugía electiva importante y en caso de una situación médica o quirúrgica importante sobrevenida.

#### Trastornos hepáticos

Se han notificado incrementos en los niveles de transaminasas en algunos pacientes tratados con simvastatina o fenofibrato. En la mayoría de los casos estas elevaciones fueron transitorias, menores y asintomáticas sin necesidad de interrumpir el tratamiento.

Los niveles de transaminasas deben supervisarse antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses durante los 12 primeros meses de tratamiento y después periódicamente. Debe prestarse atención a los pacientes que desarrollen un aumento en los niveles de



transaminasas y el tratamiento debe interrumpirse si los niveles de aspartato aminotransferasa (AST) también conocida como transaminasa oxaloacética glutámica sérica (SGOT) y de alanina aminotransferasa (ALT), también conocida como transaminasa pirúvica glutámica sérica (SGPT) aumentan a más de 3 veces el límite superior del intervalo normal.

Cuando hay síntomas indicativos de hepatitis (por ej., ictericia, prurito) y las pruebas de laboratorio confirman el diagnóstico, debe interrumpirse la terapia con **SEGREN PLUS**.

**SEGREN PLUS** debe usarse con precaución en pacientes que consumen cantidades sustanciales de alcohol.

#### Pancreatitis

Se ha notificado pancreatitis en pacientes que toman fenofibrato. Esta aparición puede representar una falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia grave, un aumento inducido de las enzimas pancreáticas o un fenómeno secundario mediado por un cálculo en el tracto biliar o la formación de barro con obstrucción del conducto biliar común.

#### Función renal

**SEGREN PLUS** está contraindicado en caso de insuficiencia renal de moderada a grave.

**SEGREN PLUS** debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal leve con una tasa de filtración glomerular estimada de 60 a 89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>.

Se han notificado elevaciones reversibles de la creatinina en suero en pacientes que recibían fenofibrato en monoterapia o coadministrado con estatinas. Las elevaciones de la creatinina en suero fueron generalmente estables a lo largo del tiempo sin evidencia de aumentos continuados de la creatinina en suero con la terapia a largo plazo y tendían a volver al valor inicial tras interrumpirse el tratamiento.

Durante los ensayos clínicos, el 10% de los pacientes experimentaron un aumento de la creatinina desde el valor inicial superior a 30 µmol/l con fenofibrato y simvastatina coadministrados frente al 4,4% con monoterapia de estatina. El 0,3% de los pacientes que recibían la coadministración experimentaron aumentos clínicamente relevantes de la creatinina hasta valores > 200 µmol/l.

El tratamiento debe interrumpirse cuando el nivel de creatinina esté un 50% por encima del límite superior de la normalidad. Se recomienda medir la creatinina durante los 3 primeros meses tras el inicio del tratamiento y después periódicamente.

#### Enfermedad pulmonar intersticial

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial con algunas estatinas y con fenofibrato, especialmente con terapia a largo plazo. Entre las posibles características presentes se incluyen disnea, tos no productiva y deterioro general de la salud (fatiga, pérdida de peso y fiebre). Si se sospecha que un paciente ha desarrollado enfermedad pulmonar intersticial, debe interrumpirse la terapia con **SEGREN PLUS**.

#### Diabetes mellitus

Algunas pruebas sugieren que la clase de las estatinas eleva la glucosa en sangre y, en algunos pacientes, con alto riesgo de sufrir diabetes en el futuro, puede producir un nivel de hiperglucemia al que corresponde un cuidado formal de la diabetes. Este riesgo, no obstante, se compensa con la reducción de riesgo vascular con estatinas y por tanto no debe ser motivo para detener el tratamiento con estatinas. Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deben supervisarse tanto clínica como bioquímicamente según las directrices nacionales.

#### Acontecimientos venotromboembólicos

En el estudio FIELD, se notificó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de embolia pulmonar (0,7% en el grupo de placebo frente al 1,1% del grupo de fenofibrato; p=0,022) y un aumento estadísticamente no significativo en trombosis venosa profunda (placebo 1,0% 48/4900 pacientes) frente al fenofibrato 1,4% (67/4895); p=0,074. El mayor riesgo de acontecimientos de trombosis venosa puede estar relacionado con el aumento del nivel de homocisteína, un factor de riesgo para la trombosis y otros factores no identificados. La importancia clínica de este dato no está clara. Por tanto, deben extremarse las precauciones con los pacientes con antecedentes de embolia pulmonar.

#### Excipientes

Como este medicamento contiene lactosa, los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, déficit de lactasa de Lapp o malabsorción de glucosa-galactosa no deben tomar este medicamento.

#### Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones con la asociación de fenofibrato y simvastatina.

#### Interacciones relevantes para las monoterapias

##### *Inhibidores del CYP 3A4*

La simvastatina es un sustrato del citocromo P450 3A4.

Los inhibidores potentes del citocromo P450 3A4 aumentan el riesgo de miopatía y rabdomiolisis incrementando la concentración de la actividad inhibidora de la HMG-CoA reductasa en plasma durante la terapia con simvastatina. Entre estos inhibidores se incluyen itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina, telitromicina, inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., nelfinavir), cobicistat y nefazodona. La combinación con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., nelfinavir), cobicistat, eritromicina, claritromicina, telitromicina y nefazodona está contraindicada. Si el tratamiento con itraconazol, ketoconazol, posaconazol, eritromicina, claritromicina o telitromicina es inevitable, debe suspenderse la terapia con **SEGREN PLUS** durante el tratamiento. Deben extremarse las precauciones al combinar **SEGREN PLUS** con determinados inhibidores del CYP 3A4 menos potentes: fluconazol, verapamilo o diltiazem.

#### *Danazol*

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta por la administración concomitante de danazol con simvastatina. La dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que toman danazol. Por tanto, la coadministración de **SEGREN PLUS** con danazol está contraindicada.

#### *Ciclosporina*

El riesgo de miopatía/rabdomiolisis aumenta por la administración concomitante de ciclosporina con simvastatina. Aunque el mecanismo aún no se comprende completamente, se ha demostrado que la ciclosporina aumenta la exposición del plasma (AUC) al ácido de simvastatina, presumiblemente debido en parte a la inhibición de CYP 3A4 y el portador OATP-1B1. Como la dosis de simvastatina no debe exceder los 10 mg diarios en pacientes que toman ciclosporina, la coadministración de **SEGREN PLUS** con ciclosporina está contraindicada.

#### *Amiodarona, amlodipina, diltiazem y verapamilo*

El riesgo de miopatía y rabdomiolisis aumenta por el uso concomitante de amiodarona, amlodipina, diltiazem o verapamilo con simvastatina 40 mg por día.

En un ensayo clínico, se notificó miopatía en un 6% de los pacientes que recibieron simvastatina 80 mg y amiodarona, frente al 0,4% en pacientes con simvastatina 80 mg solo.

La administración concomitante de amlodipina y simvastatina ocasionó un aumento de 1,6 veces en la exposición al ácido de simvastatina.

La administración concomitante de diltiazem y simvastatina ocasionó un aumento de 2,7 veces en la exposición al ácido de simvastatina, presumiblemente debido a la inhibición de CYP 3A4.

La administración concomitante de verapamilo y simvastatina ocasionó un aumento de 2,3 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina, presumiblemente debido, en parte, a la inhibición de CYP 3A4.

Por tanto, la dosis de **SEGREN PLUS** no debe exceder los 145 mg/20 mg diarios en pacientes que toman amiodarona, amlodipina, diltiazem o verapamilo.

#### *Inhibidores de la proteína de resistencia del cáncer de mama (BCRP)*

La administración conjunta de medicamentos que inhiban la BCRP, incluidos los que contienen elbasvir o grazoprevir, pueden producir un aumento de los niveles en plasma de simvastatina y un mayor riesgo de padecer una miopatía

#### *Otras estatinas y fibratos*

El gemfibrozilo aumenta la AUC del ácido de simvastatina 1,9 veces, posiblemente debido a la inhibición de la vía de glucuronidación. El riesgo de miopatía y rabiomiolisis aumenta significativamente por el uso concomitante de gemfibrozilo con simvastatina. El riesgo de rabiomiolisis también aumenta en pacientes que reciben de forma concomitante otros fibratos o estatinas. Por tanto, la coadministración de **SEGREN PLUS** con gemfibrozilo, otros fibratos o estatinas está contraindicada.

#### *Niacina (ácido nicotínico)*

Algunos casos de miopatía/rabiomiolisis se han asociado con la administración concomitante de estatinas y niacina (ácido nicotínico) a dosis modificadoras de lípidos ( $\geq 1$  g/día), sabiéndose que la niacina y las estatinas pueden causar miopatía cuando se administran solas.

Los médicos que estén considerando la terapia combinada con **SEGREN PLUS** y dosis modificadora de lípidos ( $\geq 1$  g/día) de niacina (ácido nicotínico) o medicamentos que contengan niacina deben ponderar cuidadosamente los posibles beneficios y riesgos, y deben supervisar cuidadosamente a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor de masa muscular, dolor a la palpación o debilidad, especialmente durante los meses iniciales de la terapia y cuando se aumente la dosis de cualquiera de los medicamentos.

#### *Ácido fusídico*

El riesgo de miopatía, incluida rabiomiolisis, puede aumentar por la administración concomitante de ácido fusídico con estatinas. La coadministración de esta combinación puede ocasionar el aumento de las concentraciones en plasma de ambos agentes. El mecanismo de la interacción (ya sea por su farmacodinámica, su farmacocinética, o por ambos) todavía se desconoce. Se han notificado casos de

rabdomiolisis (incluidas varias muertes) en pacientes a los que se administraba esta combinación.

Si el tratamiento con ácido fusídico es necesario, debe interrumpirse el tratamiento con **SEGREN PLUS** mientras dure el tratamiento con ácido fusídico.

#### *Jugo de pomelo*

El jugo de pomelo inhibe el CYP 3A4. La ingesta simultánea de grandes cantidades (más de 1 litro al día) de jugo de pomelo y simvastatina ocasionó un aumento de 7 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina. La ingesta de 240 ml de jugo de pomelo por la mañana y simvastatina por la noche también ocasionó un aumento de 1,9 veces en la exposición del plasma al ácido de simvastatina. La ingesta de jugo de pomelo durante el tratamiento con **SEGREN PLUS** debe por consiguiente evitarse.

#### *Colchicina*

Se han notificado casos de miopatía y rabdomiolisis con la administración simultánea de colchicina y simvastatina en pacientes con insuficiencia renal. Por tanto, se recomienda una estrecha supervisión clínica de los pacientes que tomen colchicina y **SEGREN PLUS**.

#### *Antagonistas de la vitamina K*

Los fenofibratos y la simvastatina potencian los efectos de los antagonistas de la vitamina K y pueden aumentar el riesgo de sangrado. Se recomienda que la dosis de estos anticoagulantes orales se reduzca aproximadamente un tercio al inicio del tratamiento y que posteriormente se ajuste de forma gradual si es necesario de acuerdo con los valores de INR (cociente normalizado internacional). La INR debe determinarse antes de empezar el tratamiento con **SEGREN PLUS** y con suficiente frecuencia durante la etapa inicial para asegurarse de que no se produce una alteración significativa de la INR. Una vez que se ha documentado una INR estable, se puede supervisar a los intervalos habitualmente recomendados para pacientes que toman estos anticoagulantes orales. Si se cambia o interrumpe la dosis de **SEGREN PLUS**, debe repetirse el mismo procedimiento. La terapia con **SEGREN PLUS** no se ha asociado con sangrado en pacientes que no toman anticoagulantes.

#### *Glitazonas*

Se han notificado algunos casos de reducción paradójica reversible del HDL-C durante la administración concomitante de fenofibrato y glitazonas. Por tanto, se recomienda supervisar el HDL-C si se coadministra **SEGREN PLUS** con una glitazona e interrumpir una de las terapias si el HDL-C es demasiado bajo.

#### *Rifampicina*

Como la rifampicina es un potente inductor del CYP 3A4 que interfiere con el metabolismo de la simvastatina, los pacientes que emprenden una terapia a largo plazo con rifampicina (por ej., el tratamiento de la tuberculosis) pueden experimentar una pérdida de eficacia de la simvastatina. En voluntarios normales, la exposición del plasma al ácido de simvastatina disminuyó en un 93% por la administración simultánea de rifampicina.

#### Efectos sobre la farmacocinética de otros medicamentos

El fenofibrato y la simvastatina no son inductores ni inhibidores del CYP 3A4. Por consiguiente, no se espera que **SEGREN PLUS** afecte a las concentraciones en plasma de sustancias metabolizadas mediante el CYP 3A4.

El fenofibrato y la simvastatina no son inhibidores del CYP 2D6, CYP 2E1 o CYP 1A2. El fenofibrato es un inhibidor de leve a moderado del CYP 2C9 y un inhibidor débil del CYP 2C19 y el CYP 2A6. Los pacientes a quienes se coadministra **SEGREN PLUS** y fármacos metabolizados por el CYP 2C19, CYP 2A6 o especialmente CYP 2C9 con un índice terapéutico estrecho deben supervisarse cuidadosamente y, si es necesario, se recomienda ajustar la dosis de estos medicamentos.

#### Interacción entre la simvastatina y el fenofibrato

Los efectos de la administración repetida de fenofibrato sobre la farmacocinética de una o varias dosis de simvastatina se han investigado en dos estudios pequeños (n=12) seguido de uno de mayor tamaño (n=85) con sujetos sanos.

En un estudio la AUC del ácido de simvastatina (SVA), un metabolito activo principal de la simvastatina se redujo en un 42% (90% CI 24%-56%) cuando se combinó una única dosis de simvastatina 40 mg con la administración repetida de fenofibrato 160 mg. En el otro estudio [Bergman et al, 2004] la coadministración repetida de simvastatina 80 mg y fenofibrato 160 mg ocasionó una reducción de la AUC de la SVA del 36% (90% CI 30%-42%). En el estudio de mayor tamaño, se observó una reducción del 21% (90% CI 14%-27%) de la AUC de la SVA después de la coadministración repetida de simvastatina 40 mg y fenofibrato 145 mg por la noche. Este valor no era significativamente diferente de la reducción del 29% (90% CI 22%-35%) de la AUC de la SVA observada cuando la coadministración se hacía con una diferencia de 12 horas: simvastatina 40 mg por la noche y fenofibrato 145 mg por la mañana.

No se investigó si el fenofibrato tenía algún efecto sobre los demás metabolitos activos de la simvastatina.

Se desconoce el mecanismo exacto de interacción. En los datos clínicos disponibles, el efecto de la reducción del LDL-C no se consideró significativamente diferente al de

la monoterapia de simvastatina cuando se controla el LDL-C en el momento de iniciar el tratamiento.

La administración repetida de simvastatina 40 u 80 mg, la mayor dosis registrada, no afectó a los niveles en plasma de ácido fenofibrico en estado estacionario. Las recomendaciones de prescripción para sustancias que interaccionan se resumen en la siguiente tabla.

Sustancias que interaccionan	Recomendaciones de prescripción
Inhibidores potentes del CYP 3A4 Itraconazol Ketoconazol Fluconazol Posaconazol Eritromicina Claritromicina Telitromicina Inhibidores de la proteasa del VIH (por ej., nelfinavir) Nefazodona Cobicistat	Contraindicados con <b>SEGREN PLUS</b>
Danazol Ciclosporina	Contraindicados con <b>SEGREN PLUS</b>
Gemfibrozilo, otras estatinas y fibratos	Contraindicados con <b>SEGREN PLUS</b>
Amiodarona Verapamilo Diltiazem Amlodipino	No exceder un comprimido de <b>SEGREN PLUS</b> 145 mg/20 mg por día, a menos que el beneficio clínico compense el riesgo
Elbasavir Grazoprevir	Contraindicados con <b>SEGREN PLUS</b>
Glecaprevir Pibrentasvir	Contraindicados con <b>SEGREN PLUS</b>
Niacina (ácido nicotínico) $\geq 1$ g/día	Evitar usar con <b>SEGREN PLUS</b> a menos que el beneficio clínico compense el riesgo Supervisar a los pacientes en busca de signos y síntomas de dolor de masa muscular, dolor a



	la palpación o debilidad
Ácido fusídico	Se debe supervisar rigurosamente a los pacientes. Se deberá considerar una interrupción temporal del tratamiento con <b>SEGREN PLUS</b> .
Jugo de pomelo	Evitar mientras se toma <b>SEGREN PLUS</b>
Antagonistas de la vitamina K	Ajustar la dosis de estos anticoagulantes orales de acuerdo con la supervisión del INR
Glitazonas	Supervisar el HDL-C e interrumpir alguna de las terapias (glitazona o <b>SEGREN PLUS</b> ) si el HDL-C es demasiado bajo

### Embarazo

Como la simvastatina está contraindicada durante el embarazo, **SEGREN PLUS** está contraindicado durante el embarazo.

#### *Fenofibrato*

No existen datos adecuados sobre la utilización de fenofibrato en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han demostrado efectos embriotóxicos a dosis en el rango de toxicidad maternal. El riesgo potencial en humanos es desconocido. Por tanto, el fenofibrato solo debe usarse durante el embarazo tras sopesar cuidadosamente los beneficios y los riesgos.

#### *Simvastatina*

La simvastatina está contraindicada durante el embarazo. No se ha establecido su seguridad en mujeres embarazadas. El tratamiento maternal con simvastatina puede reducir los niveles fetales de mevalonato que es un precursor de la biosíntesis del colesterol. Por estos motivos, la simvastatina no debe utilizarse en mujeres que estén embarazadas, pretendan quedarse embarazadas o que sospechen que podrían estarlo. El tratamiento con simvastatina debe suspenderse durante el embarazo o hasta que se haya determinado que la mujer no está embarazada.

### Lactancia

Se desconoce si el fenofibrato, la simvastatina y/o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Por tanto, la coadministración de **SEGREN PLUS** está contraindicada durante la lactancia.

### Fertilidad



Se han observado efectos reversibles sobre la fertilidad en animales.

No existen datos clínicos sobre la fertilidad en relación con el uso de la asociación fenofibrato y simvastatina.

#### Uso pediátrico

SEGREN PLUS no debe administrarse a niños ni adolescentes (edad inferior a 18 años).

#### Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia del fenofibrato sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante.

Se ha notificado mareo raramente en la experiencia tras la comercialización con simvastatina. Esta reacción adversa deberá tenerse en cuenta al conducir vehículos o utilizar máquinas durante el tratamiento con **SEGREN PLUS**.

## **REACCIONES ADVERSAS**

### Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas a fármacos notificadas con mayor frecuencia durante la terapia con la asociación fenofibrato y simvastatina son aumento de creatinina en sangre, infección del tracto respiratorio superior, aumento del recuento de plaquetas, gastroenteritis y aumento de la alanina aminotransferasa.

### Tabla de reacciones adversas

Durante cuatro ensayos clínicos doble ciego con una duración de 24 semanas, 1.237 pacientes recibieron tratamiento con fenofibrato y simvastatina coadministrados. En un análisis combinado de estos cuatro ensayos, la tasa de abandono por reacciones adversas derivadas del tratamiento fue del 5,0% (51 sujetos de 1012) después de 12 semanas de tratamiento con fenofibrato y simvastatina 145 mg/20 mg por día y 1,8% (4 sujetos de 225) después de 12 semanas de tratamiento con fenofibrato y simvastatina 145 mg/40 mg por día.

Las reacciones adversas derivadas del tratamiento notificadas en pacientes que recibían coadministración de fenofibrato y simvastatina se incluyen a continuación según sistema de clasificación de órganos y frecuencia.

Las reacciones adversas de **SEGREN PLUS** están en línea con lo que se sabe de sus dos principios activos: fenofibrato y simvastatina.

La frecuencia de las reacciones adversas se indican de acuerdo con lo siguiente: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y no conocidas (no se puede estimar a partir de los datos disponibles).

Reacciones adversas observadas con la coadministración de fenofibrato y simvastatina

Sistema de Clasificación de Órganos	Reacciones adversas	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto respiratorio superior, gastroenteritis	Frecuentes
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Recuento plaquetario elevada	Frecuentes
Trastornos hepato biliares	Alanina aminotransferasa elevada	Frecuentes
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Dermatitis y eczema	Poco frecuentes
Exploraciones complementarias	Creatinina elevada en sangre	Muy frecuentes

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Creatinina elevada en sangre: el 10% de los pacientes experimentaron un aumento de la creatinina desde el valor inicial superior a 30 µmol/l con fenofibrato y simvastatina administrados de forma conjunta frente al 4,4% con monoterapia de estatina. El 0,3% de los pacientes que recibían la coadministración experimentaron aumentos clínicamente relevantes de la creatinina hasta valores  $\geq 200$  µmol/l.

#### Información adicional sobre los principios activos individuales de la combinación de dosis fija

Las reacciones adversas adicionales asociadas con el uso de los medicamentos que contienen simvastatina o fenofibrato observadas en los ensayos clínicos y la experiencia tras la comercialización que pueden producirse con **SEGREN PLUS** se incluyen a continuación. Las categorías de frecuencias se basan en la información disponible en la Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto de simvastatina y fenofibrato disponibles en la UE.

Sistema de Clasificación	Reacciones adversas	Reacciones adversas	Frecuencia
--------------------------	---------------------	---------------------	------------

<b>de Órganos</b>	<b>(fenofibrato)</b>	<b>(simvastatina)</b>	
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	Hemoglobina disminuida Reducción del recuento de leucocitos		Rara
		Anemia	Rara
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	Hipersensibilidad		Rara
		Reacción anafiláctica	Muy rara
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>		Diabetes mellitus****	No conocida
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		Insomnio	Muy rara
		Trastorno del sueño, incluyendo pesadillas, depresión	No conocida
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Cefalea		Poco frecuentes
		Parestesia, mareo, neuropatía periférica	Rara
		Alteración de la memoria/pérdida de memoria	Rara
		Miastenia grave	No conocida
<b>Trastornos vasculares</b>	Tromboembolia (embolia pulmonar, trombosis venosa profunda) *		Poco frecuentes
<b>Trastornos oculares</b>		Visión borrosa, alteración visual	Rara
		Miastenia ocular	No conocida
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		Enfermedad pulmonar intersticial	No conocida
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Síntomas y signos gastrointestinales (dolor abdominal, náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia)		Frecuentes
	Pancreatitis*		Poco

			frecuentes
		Estreñimiento, dispepsia	Rara
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Transaminasas elevadas		Frecuentes
	Colelitiasis		Poco frecuentes
	Complicaciones de la colelitiasis (por ej., colecistitis, colangitis, cólico biliar, etc.)		No conocida
		Gamma glutamiltransferasa elevada	Rara
		Hepatitis/ictericia Insuficiencia hepática	Muy rara
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Reacciones cutáneas graves (por ejemplo, eritema multiforme, síndrome de Stevens- Johnson, necrólisis epidérmica tóxica, etc.)		No conocida
	Hipersensibilidad cutánea (por ej., erupción, prurito, urticaria)		Poco frecuentes
	Alopecia		Rara
	Reacciones de fotosensibilidad		Rara
		Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa ***	Rara
		Erupciones liquenoides medicamentosas	Muy rara
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Trastornos musculares (por ej., mialgia, miositis, espasmos musculares y debilidad)		Poco frecuentes
		Rabdomiolisis con o sin fallo renal.	Rara
		Miopatía** Miopatía necrotizante inmunomediada	Rara

		Tendinopatía	No conocida
		Rotura muscular	Muy rara
<b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b>	Disfunción sexual		Poco frecuentes
		Disfunción eréctil	No conocida
		Ginecomastia	Muy rara
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>		Astenia	Rara
<b>Exploraciones complementarias</b>	Nivel de homocisteína elevado en sangre *****		Muy frecuente
	Urea elevada en sangre		Rara
		Fosfatasa alcalina elevada en sangre	Rara
		Nivel de creatinfosfoquinasa elevada en sangre	Rara
		Hemoglobina glucosilada elevada	No conocida
		Glucosa elevada en sangre	No conocida

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Pancreatitis*

\* En el estudio FIELD, un ensayo aleatorizado controlado con placebo realizado en 9795 pacientes con diabetes mellitus tipo 2, se observó un aumento estadísticamente significativo en casos de pancreatitis en los pacientes que recibían fenofibrato frente a los que recibían placebo (0,8% frente al 0,5%; p=0,031).

##### *Tromboembolismo*

\* En el estudio FIELD, se notificó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de embolia pulmonar (0,7% [32/4900 pacientes] en el grupo de placebo frente al 1,1% [53/4895 pacientes] en el grupo de fenofibrato; p = 0,022) y un aumento estadísticamente no significativo en trombosis venosa profunda (placebo 1,0% [48/4900 pacientes] frente al fenofibrato 1,4% [67/4895 pacientes]; p=0,074).

##### *Miopatía*

\*\* En un ensayo clínico, se produjo miopatía frecuentemente en pacientes tratados con simvastatina 80 mg/día frente a los pacientes tratados con 20 mg/día (1,0% frente a 0,02%, respectivamente).

#### *Síndrome de hipersensibilidad medicamentosa*

\*\*\* Se ha notificado raramente un síndrome de hipersensibilidad medicamentosa aparente que incluye alguna de las características siguientes: angioedema, síndrome tipo lupus, polimialgia reumática, dermatomiositis, vasculitis, trombocitopenia, eosinofilia, velocidad de sedimentación de glóbulos rojos (ESR) aumentada, artritis y artralgia, urticaria, fotosensibilidad, fiebre, rubefacción, disnea y malestar general. 14

#### *Diabetes mellitus*

\*\*\*\* Diabetes mellitus: Los pacientes en riesgo (glucosa en ayunas 5,6 a 6,9 mmol/l, IMC > 30 kg/m<sup>2</sup>, triglicéridos elevados, hipertensión) deben supervisarse tanto clínica como bioquímicamente según las directrices nacionales.

#### *Aumento del nivel de homocisteína en sangre*

\*\*\*\*\* En el estudio FIELD, el aumento medio en el nivel de homocisteína en sangre en pacientes tratados con fenofibrato fue de 6,5 µmol/l y era reversible al interrumpir el tratamiento de fenofibrato.

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia.

## **SOBREDOSIFICACIÓN**

No se conoce ningún antídoto específico. Si se sospecha de sobredosis, se deben tomar medidas de tratamiento de los síntomas y de soporte, según sea necesario.

#### *Fenofibrato*

Solo se han notificado casos anecdóticos de sobredosis con fenofibrato. En la mayoría de los casos, no se notificaron síntomas de sobredosis. El fenofibrato no se puede eliminar por hemodiálisis.

#### *Simvastatina*

Se han notificado unos pocos casos de sobredosis con simvastatina; la dosis máxima administrada fue de 3,6 g. Todos los pacientes se recuperaron sin secuelas. No existe tratamiento específico en caso de sobredosis. En este caso, se deben tomar medidas de tratamiento de los síntomas y de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247 / 0800-444-8694.

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777 / 0800-333-0160.

Centro de Asistencia Toxicológica La Plata: (0221) 451-5555.

## **PRESENTACIÓN**

Envases con 15, 30, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Envases conteniendo 3 blisters de 5 comprimidos recubiertos/ Envases conteniendo 1 blister de 15 comprimidos recubiertos.

Envases conteniendo 6 blisters de 5 comprimidos recubiertos/ Envases conteniendo 3 blisters de 10 comprimidos recubiertos/ Envases conteniendo 2 blisters de 15 comprimidos recubiertos.

Envases conteniendo 12 blisters de 5 comprimidos recubiertos / Envases conteniendo 6 blisters de 10 comprimidos recubiertos/ Envases conteniendo 4 blister de 15 comprimidos recubiertos.

Envases conteniendo 50 blisters de 10 comprimidos recubiertos

Envases conteniendo 100 blisters de 10 comprimidos recubiertos

**Esta especialidad medicinal está libre de gluten.**

Fecha de última revisión: .../.../...

## **FORMA DE CONSERVACIÓN**

- Conservar entre 15 y 30 ° C

- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.



SANTARELLI Alejandro Daniel  
CUIL 20180985264



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO**

**SEGREN PLUS 145/20**

**FENOFIBRATO - SIMVASTATINA**

*Comprimidos recubiertos*

Laboratorios Casasco S.A.I.C.

Lote:

Fecha de vencimiento:



SANTARELLI Alejandro Daniel  
CUIL 20180985264



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090



**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO**

**SEGREN PLUS 145/40**

**FENOFIBRATO - SIMVASTATINA**

*Comprimidos recubiertos*

Laboratorios Casasco S.A.I.C.

Lote:

Fecha de vencimiento:



SANTARELLI Alejandro Daniel  
CUIL 20180985264



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

**PROYECTO DE RÓTULO SECUNDARIO**  
**SEGREN PLUS 145/20**  
**FENOFIBRATO - SIMVASTATINA**  
*Comprimidos recubiertos*

**Venta Bajo Receta**

Industria Argentina

**Contenido:** 15 comprimidos recubiertos.

**Fórmula**

Cada comprimido recubierto contiene:

Fenofibrato 145,000 mg; Simvastatina 20,000 mg. Excipientes: c. s.

**Posología:** ver prospecto interno.

**Esta especialidad medicinal esta libre de gluten.**

**Forma de conservación**

- Conservar entre 15 y 30 °C
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Alejandro. D. Santarelli – Farmacéutico.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD DE LA NACION.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Av. Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina

*Nota:* el mismo rótulo llevará el envase de 30, 60, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Lote:

Fecha de vencimiento:



SANTARELLI Alejandro Daniel  
CUIL 20180985264



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090

5 de febrero de 2024

**DISPOSICIÓN N° 480**

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

**CERTIFICADO N° 60049**

**TROQUELES**

**EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000068-16-7**

<b>Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica</b>	<b>Troquel</b>
SIMVASTATINA 20 mg - FENOFIBRATO 145 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	676471
SIMVASTATINA 40 mg - FENOFIBRATO 145 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO	676484



SIERRAS Roberto  
Daniel  
CUIL 20182858685

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

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

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1087AAI), CABA

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

Página 1 de 1

Buenos Aires, 5 DE FEBRERO DE 2024.-

**DISPOSICIÓN N° 480**

**ANEXO**

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

**CERTIFICADO N° 60049**

La Administradora 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 CASASCO S.A.I.C

Nº de Legajo de la empresa: 6542

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: SEGREN PLUS

Nombre Genérico (IFA/s): SIMVASTATINA - FENOFIBRATO

Concentración: 20 mg - 145 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

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

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

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

porcentual

<b>Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)</b>
--

SIMVASTATINA 20 mg - FENOFIBRATO 145 mg
---

<b>Excipiente (s)</b>
-----------------------

ACIDO CITRICO MONOHIDRATADO 7 mg NÚCLEO 1
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 7 mg NÚCLEO 1
LACTOSA 105 mg NÚCLEO 1
HIDROXIPROPILCELULOSA 14 mg NÚCLEO 1
ALMIDON PREGELATINIZADO 130 mg NÚCLEO 1
CROSCARMELOSA SODICA 70 mg NÚCLEO 1
CELULOSA MICROCRISTALINA 176,2 mg NÚCLEO 1
BUTILHIDROXIANISOL 0,7 mg NÚCLEO 1
LAURIL SULFATO DE SODIO 12,6 mg NÚCLEO 1
ESTEARATO DE MAGNESIO 10,5 mg NÚCLEO 1
ACIDO ASCORBICO 2 mg NÚCLEO 1
TALCO 5,75 mg CUBIERTA 1
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI N°77492) 0,5 mg CUBIERTA 1
OPADRY II BLANCO 16,667 mg CUBIERTA 1
POLIETILENGLICOL 6000 2,083 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU + ALU OPA/ALU/PVC

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 3 BLÍSTERS DE 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/ ENVASES CONTENIENDO 1 BLISTER DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ENVASES CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/ ENVASES CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/ ENVASES CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ENVASES CONTENIENDO 12 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS / ENVASES CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

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

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

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

ENVASES CONTENIENDO 4 BLISTER DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ENVASES CONTENIENDO 50 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

ENVASES CONTENIENDO 100 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 15, 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C10BA04

Acción terapéutica: AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SEGREN PLUS está indicado como terapia complementaria de dieta y ejercicio en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular con dislipidemia mixta para reducir los triglicéridos y aumentar los niveles de HDL-C, cuando los niveles de LDL-C están adecuadamente controlados con la correspondiente dosis de simvastatina en monoterapia.

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

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

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

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

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

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

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	CALLE 5Nº 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	CALLE 5 Nº 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: SEGREN PLUS

Nombre Genérico (IFA/s): SIMVASTATINA - FENOFIBRATO

Concentración: 40 mg - 145 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

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

SIMVASTATINA 40 mg - FENOFIBRATO 145 mg

**Excipiente (s)**

HIDROXIPROPILCELULOSA 14 mg NÚCLEO 1  
 CROSCARMELOSA SODICA 70 mg NÚCLEO 1  
 LACTOSA 105 mg NÚCLEO 1  
 BUTILHIDROXIANISOL 0,7 mg NÚCLEO 1  
 CELULOSA MICROCRISTALINA 156,2 mg NÚCLEO 1  
 ACIDO ASCORBICO 2 mg NÚCLEO 1  
 ALMIDON PREGELATINIZADO 130 mg NÚCLEO 1  
 ESTEARATO DE MAGNESIO 10,5 mg NÚCLEO 1  
 DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 7 mg NÚCLEO 1  
 LAURIL SULFATO DE SODIO 12,6 mg NÚCLEO 1  
 ACIDO CITRICO MONOHIDRATADO 7 mg NÚCLEO 1  
 POLIETILENGLICOL 6000 2,083 mg CUBIERTA 1  
 OPADRY II BLANCO 16,667 mg CUBIERTA 1  
 OXIDO DE HIERRO ROJO (CI 77491) 0,5 mg CUBIERTA 1  
 TALCO 5,75 mg CUBIERTA 1

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

Envase Primario: BLISTER ALU + ALU OPA/ALU/PVC

Contenido por envase primario: BLISTER CONTENIENDO 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER CONTENIENDO 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 3 BLÍSTERS DE 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/ ENVASES CONTENIENDO 1 BLISTER DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ENVASES CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/  
 ENVASES CONTENIENDO 3 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/  
 ENVASES CONTENIENDO 2 BLISTERS DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ENVASES CONTENIENDO 12 BLISTERS DE 5 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS /  
 ENVASES CONTENIENDO 6 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS/  
 ENVASES CONTENIENDO 4 BLISTER DE 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

ENVASES CONTENIENDO 50 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS



ENVASES CONTENIENDO 100 BLISTERS DE 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Presentaciones: 15, 30, 60, 500 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO, 1000 DE USO EXCLUSIVO HOSPITALARIO

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15° C hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C10BA04

Acción terapéutica: AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: SEGREN PLUS está indicado como terapia complementaria de dieta y ejercicio en pacientes adultos con alto riesgo cardiovascular con dislipidemia mixta para reducir los triglicéridos y aumentar los niveles de HDL-C, cuando los niveles de LDL-C están adecuadamente controlados con la correspondiente dosis de simvastatina en monoterapia.

### 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 CASASCO S.A.I.C.	2939/15	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

**Productos Médicos**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

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

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

**Sede Alsina**  
Alsina 665/671  
(C1087AAI), CABA

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

**b)Acondicionamiento primario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

**c)Acondicionamiento secundario:**

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	AV. BOYACA 237	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.	2939/15	CALLE 5 N° 186	PILAR - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-2000-000068-16-7



BISIO Nelida  
Agustina  
CUIL 27117706090