



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 6653

BUENOS AIRES, 17 DE SEPTIEMBRE DE 2014.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000144-14-1 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma QUIMICA MONTPELLIER 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).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 6653

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 1271/13.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma QUIMICA MONTPELLIER S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 6653

especialidad medicinal de nombre comercial SERUBEL 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 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION01.PDF - 09/06/2014 14:48:03, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION01.PDF - 09/06/2014 14:48:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF - 15/08/2014 16:03:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION04.PDF - 15/08/2014 16:03:22, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION01.PDF - 09/06/2014 14:48:03, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION02.PDF - 09/06/2014 14:48:03.

ARTÍCULO 3°.- 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 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





Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
ANMAT

DISPOSICIÓN N° 6653

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. Inscríbese 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° 1-0047-0001-000144-14-1



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

SERUBEL 45

SERUBEL 135

Ácido fenofibrico

Cápsulas de liberación prolongada

Industria Argentina

Venta bajo receta

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a utilizar SERUBEL

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

1.- ¿QUÉ ES SERUBEL Y PARA QUÉ SE UTILIZA?

SERUBEL pertenece al grupo de medicamentos conocidos como fibratos y se usan, junto con dieta baja en grasas, pérdida de peso y ejercicio, para disminuir los niveles de grasas (lípidos) en la sangre, especialmente las conocidas como triglicéridos.

SERUBEL 45:

Cada Cápsulas de liberación prolongada contiene:

ÁCIDO FENOFÍBRICO

(equivalente a 59,56 mg de fenofibrato de colina).....45 mg

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 26,88 mg; estearil fumarato de sodio 1,84 mg; anhídrido silícico coloidal 1,00 mg; povidona 800 mcg; celulosa microcristalina c.s.p. 96,00 mg; copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) 14,40 mg; lauril sulfato de sodio 372 mcg; polisorbato 80 1,61 mg; Monoestearato de glicerilo 940 mcg; trietilcitrate 1,88 mg.

SERUBEL 135:

Cada Cápsulas de liberación prolongada contiene:

ÁCIDO FENOFÍBRICO

(equivalente a 178,68 mg de fenofibrato de colina).....135 mg

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 80,64 mg; estearil fumarato de sodio 5,52 mg; anhídrido silícico coloidal 3,00 mg; povidona 2,40 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 288,00 mg; copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) 43,20 mg; lauril sulfato de sodio 1,12 mg; polisorbato 80 4,81 mg; monoestearato de glicerilo 2,82 mg; trietilcitrate 5,65 mg.

2.- ANTES DE TOMAR SERUBEL

No tome SERUBEL si presenta:

- Hipersensibilidad al ácido fenofibrico o a cualquiera de los demás componentes de SERUBEL
- Insuficiencia renal severa, incluidos pacientes que reciben diálisis.
- Enfermedad hepática activa, incluso cirrosis biliar primaria y anomalías funcionales hepáticas persistentes e inexplicables.
- Colecistopatía preexistente.
- Mujeres en período de lactancia.

Tenga especial cuidado con SERUBEL

- SERUBEL no debería ser administrado concomitantemente con ciertas estatinas (otra clase de medicamentos para tratar el colesterol alto). Consulte a su médico sobre la que pueda utilizar conjuntamente con SERUBEL.
- SERUBEL puede producir inflamación muscular. El riesgo de que esto ocurra es mayor si se toma junto a estatinas, en los pacientes ancianos, con diabetes, insuficiencia renal o hipotiroidismo.
- Si sufre problemas renales o hepáticos.
- Si sufre enfermedad de vesícula
- Si sufre pancreatitis aguda o crónica (inflamación del páncreas que provoca dolor abdominal).

Niños y adolescentes

SERUBEL está contraindicado en menores de 18 años.

Toma o uso de otros medicamentos.

Se debe tener precaución cuando se administra SERUBEL junto a:

- Anticoagulantes para reducir el espesor de la sangre (por ejemplo warfarina) ya que se puede potenciar el efecto anticoagulante
- Otros medicamentos usados para controlar los niveles de grasas en la sangre (estatinas o fibratos) ya que aumenta el riesgo de problemas musculares.
- Ciclosporina (un inmunosupresor) ya que aumenta el riesgo de problemas renales
- Medicamentos conocidos como "secuestradores de ácidos biliares" ya que pueden interferir con la absorción de SERUBEL.

Toma de SERUBEL con los alimentos y bebidas

SERUBEL se puede tomar con alimentos o sin alimentos, a cualquier hora del día.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o está planeando embarazo comuníquese con su médico. SERUBEL no debe tomarse durante el embarazo.

No debe tomar SERUBEL si está en período de lactancia.

Conducción y uso de máquinas

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

3.- ¿CÓMO TOMAR SERUBEL?

Las cápsulas de liberación prolongada de SERUBEL pueden tomarse independientemente del horario de las comidas. La dosis máxima es de 135 mg una vez al día.

Si toma más SERUBEL del que debiera

Dosis mayores a las indicadas aumentan el riesgo de efectos adversos. Tome la dosis indicada por su médico.

Si olvidó tomar SERUBEL

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si deja de tomar SERUBEL

No deje de usar este medicamento a menos que su médico se lo indique.

4.- POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

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

Reacciones frecuentes (experimentadas entre 1 de cada 10 y 1 de cada 100 pacientes):

- Dolor de estómago, náuseas, vómitos, diarrea y flatulencia.
- Niveles elevados de varios enzimas hepáticos en la sangre.

Reacciones poco frecuentes (experimentadas entre 1 de cada 100 y 1 de cada 1.000 pacientes):

- Pancreatitis (inflamación de páncreas que produce dolor abdominal).
- Trombosis: tromboembolismo pulmonar (coágulo de sangre en el pulmón que produce dolor en el pecho y dificultad en respirar), trombosis de venas profundas (coágulo de sangre en la pierna que produce dolor, rojez o inflamación).
- Erupción, picazón y ronchas en la piel.
- Ligero aumento de creatinina (sustancia excretada por los riñones).
- Cálculos biliares.
- Dolor, inflamación, calambres y debilidad muscular.
- Dolor de cabeza.

Reacciones raras (experimentadas entre 1 de cada 1.000 y 1 de cada 10.000 pacientes):

- Hepatitis (inflamación del hígado), síntomas de leve ictericia (amarillea la piel y el blanco de los ojos), dolor de estómago y picazón.
- Hipersensibilidad (reacción alérgica).
- Descenso en la hemoglobina (pigmento de la sangre que lleva el oxígeno) y de leucocitos.
- Leve aumento de urea (sustancia excretada por los riñones).

Durante la experiencia post comercialización, algunos pacientes también han experimentado (la frecuencia de estos efectos adversos no es conocida): enfermedad crónica de los tejidos pulmonares y daño muscular.

Comuníquese inmediatamente con su médico si tiene alguno de estos síntomas o si los efectos adversos que sufre son graves o si aprecia otro efecto adverso no mencionado. Ante la eventualidad de una sobredosificación comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

O concurrir al Hospital más cercano.

5.- CONSERVACIÓN DE SERUBEL

Conservar a temperatura ambiente.

Variación admitida entre 15°C y 30°C.

No retirar del envase hasta el momento de su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

6.- PRESENTACIÓN

SERUBEL 45 y SERUBEL 135: envase conteniendo 14, 28, 30, 56, 60 y 90 cápsulas de liberación prolongada.

"Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud"

**"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".**

Certificado N°:

Fecha de última revisión:/.../....

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC), Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica: Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica.



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



KELMAN Rosana Laura
Directora Técnica
Química Montpellier S.A.
30535994540



RIZZO Leonardo
APODERADO
QUIMICA MONTPELLIER S.A.
30535994540

SERUBEL 45
SERUBEL 135
ÁCIDO FENOFÍBRICO

Cápsulas de liberación prolongada

Industria Argentina

Venta bajo receta

SERUBEL 45:

Cada Cápsulas de liberación prolongada contiene:

ÁCIDO FENOFÍBRICO

(equivalente a 59,56 mg de fenofibrato de colina).....45 mg

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 26,88 mg; estearil fumarato de sodio 1,84 mg; anhídrido silícico coloidal 1,00 mg; povidona 800 mcg; celulosa microcristalina c.s.p. 96,00 mg; copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) 14,40 mg; lauril sulfato de sodio 372 mcg; polisorbato 80 1,61 mg; Monoestearato de glicerilo 940 mcg; trietilcitrato 1,88 mg.

SERUBEL 135:

Cada Cápsulas de liberación prolongada contiene:

ÁCIDO FENOFÍBRICO

(equivalente a 178,68 mg de fenofibrato de colina).....135 mg

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 80,64 mg; estearil fumarato de sodio 5,52 mg; anhídrido silícico coloidal 3,00 mg; povidona 2,40 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 288,00 mg; copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) 43,20 mg; lauril sulfato de sodio 1,12 mg; polisorbato 80 4,81 mg; monoestearato de glicerilo 2,82 mg; trietilcitrato 5,65 mg.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Hipolipemiente agonista del receptor activador de proliferación de peroxisomas alfa (PPAR α , por sus siglas en inglés). (C10AB11).

INDICACIONES:

Tratamiento concomitante con estatinas para el tratamiento de la Dislipidemia Mixta.

SERUBEL está indicado como complemento de la dieta en combinación con una estatina para reducir los triglicéridos (TG) y aumentar la fracción de colesterol asociada a HDL (C-HDL) en pacientes con dislipidemia mixta y cardiopatía coronaria o con riesgo equivalente de

cardiopatía coronaria aún bajo tratamiento óptimo con estatinas a fin de alcanzar los niveles objetivo en la reducción de la fracción de colesterol asociado a LDL (C-LDL).

Los riesgos equivalentes de cardiopatía coronaria incluyen:

1. Otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica (arteriopatía periférica, aneurisma aórtico abdominal y enfermedad sintomática de las arterias carótidas).
2. Diabetes mellitus.
3. Múltiples factores de riesgo que confieren un riesgo de cardiopatía coronaria a 10 años mayor al 20 %.

Tratamiento de la Hipertrigliceridemia severa

SERUBEL está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir los TG en pacientes con hipertrigliceridemia severa. Los niveles extremadamente elevados de TG séricos (por ej. >2000 mg/dl) pueden aumentar el riesgo de desarrollar pancreatitis. El efecto de la intervención terapéutica con ácido fenofibrico en la reducción de este riesgo, aún no ha sido estudiado en forma adecuada. Un mejor control glucémico en pacientes diabéticos que presentan quilomicronemia en ayunas generalmente obviará la necesidad de esta intervención farmacológica.

Tratamiento de la Hiperlipidemia Primaria o de la Dislipidemia mixta

SERUBEL está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir las concentraciones elevadas de C-LDL, el colesterol plasmático total (C-Total), TG y Apo B, y aumentar el C-HDL en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. No se ha establecido aún, un beneficio del ácido fenofibrico sobre la morbimortalidad cardiovascular que supere al demostrado por la monoterapia con estatinas.

Consideraciones generales para el tratamiento

El fenofibrato, en una dosis equivalente a 135 mg de ácido fenofibrico, no demostró reducir la morbimortalidad por cardiopatía coronaria en un gran estudio aleatorizado y controlado que incluyó pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Antes de instituir el tratamiento con SERUBEL, se confirmará que los niveles lipídicos sean anormales mediante análisis de laboratorio.

Se hará todo lo posible por controlar los lípidos séricos con métodos no farmacológicos que incluyan una dieta apropiada, ejercicio, reducción de peso en pacientes obesos y el control de cualquier problema médico que pudiera contribuir a las alteraciones lipídicas tales como la diabetes mellitus y el hipotiroidismo. Si fuera posible, los medicamentos que exacerban la hipertrigliceridemia (betabloqueantes, tiazidas, estrógenos) deberán suspenderse o cambiarse y se deberá tratar la ingesta excesiva de alcohol antes de considerar el tratamiento con un agente hipolipemiente. Si se decide emplear agentes que alteran los

niveles lipídicos, se indicará al paciente que éstos no suplan la importancia de cumplir con la dieta.

El tratamiento farmacológico no se indicará en pacientes que presenten elevación de los quilomicrones y TG plasmáticos, con niveles normales de VLDL.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA:

SERUBEL (ácido fenofíbrico) es un agente regulador de lípidos que se presenta en cápsulas de liberación prolongada para administración oral. La cápsula de liberación prolongada contiene fenofibrato de colina, equivalente a 45 mg ó 135 mg de ácido fenofíbrico. El nombre químico del fenofibrato de colina es 2-hidroxi N, N, N, trimetil-etanamonio -- 2-[4-(4-clorobenzoil) fenoxi] -2-metilpropanoato (en relación 1:1). La fórmula empírica es $C_{22}H_{28}ClNO_5$ y el peso molecular 421,91. El fenofibrato de colina es un polvo de color blanco a amarillo, ampliamente soluble en agua, que permanece estable bajo condiciones ordinarias. El punto de fusión es de aproximadamente 210° C.

FARMACOLOGIA CLÍNICA

La fracción activa de SERUBEL es el ácido fenofíbrico. Los efectos farmacológicos del ácido fenofíbrico en animales y seres humanos se han estudiado en forma extensa a través de la administración oral de fenofibrato.

Los efectos modificadores de lípidos del ácido fenofíbrico observados en la práctica clínica se han explicado *in vivo* en ratones transgénicos e *in vitro* en cultivos de hepatocitos humanos mediante la activación del PPAR α . A través de este mecanismo, el ácido fenofíbrico aumenta la lipólisis y la eliminación del plasma de las partículas ricas en TG mediante la activación de la lipoproteín lipasa (LPL) y la reducción de la producción de Apo CIII (un inhibidor de la actividad de la LPL).

La consiguiente disminución de los TG produce una alteración en el tamaño y composición de las LDL, transformándolas de partículas pequeñas y densas (que se suponen aterógenas por su susceptibilidad a la oxidación) a partículas más grandes y livianas, con mayor afinidad por los receptores del colesterol, y por ello son catabolizadas rápidamente. La activación de los PPAR α también induce un incremento en la síntesis del C-HDL y de la Apo A I y A II.

Farmacodinamia:

Los niveles elevados de C-Total, C-LDL y Apo B, y los niveles disminuidos de C-HDL y de su complejo de transporte, la Apo A I y Apo A II, son factores de riesgo para la aterosclerosis humana. Los estudios epidemiológicos han establecido que la morbimortalidad cardiovascular varía en forma directamente proporcional a los niveles de C-Total, C-LDL y TG, y en forma inversamente proporcional a los niveles de C-HDL. El efecto, independiente

de elevar el C-HDL o de reducir los TG sobre el riesgo de morbimortalidad cardiovascular, no se ha determinado aún.

Farmacocinética:

SERUBEL contiene ácido fenofíbrico, que es la única fracción circulante farmacológicamente activa en el plasma después de la administración oral de SERUBEL.

Las concentraciones plasmáticas de ácido fenofíbrico tras la administración de una cápsula de liberación prolongada de 135 mg de SERUBEL son equivalentes a las alcanzadas después de la administración de una cápsula de 200 mg de fenofibrato micronizado sin ayuno previo.

Absorción

El ácido fenofíbrico es bien absorbido en todo el tracto gastrointestinal. La biodisponibilidad absoluta del ácido fenofíbrico es de aproximadamente 81 %.

Los niveles plasmáticos máximos de ácido fenofíbrico se alcanzan dentro de las 4 a 5 horas de la administración de una dosis única de SERUBEL en ayunas.

La exposición plasmática al ácido fenofíbrico, medida mediante C_{max} y AUC al infinito, no difiere significativamente cuando se administra una única dosis de 135 mg de SERUBEL en ayunas o tras la ingesta de alimentos.

Distribución

Tras la administración de dosis múltiples de ácido fenofíbrico, los niveles de este alcanzan el estado estacionario dentro de los 8 días. Las concentraciones plasmáticas de ácido fenofíbrico obtenidas son ligeramente superiores al doble de las alcanzadas después de una dosis única. La unión a las proteínas séricas es de aproximadamente del 99 % en sujetos normales y dislipidémicos.

Metabolismo

El ácido fenofíbrico se conjuga principalmente con ácido glucurónico y luego se excreta a través de la orina. Una pequeña cantidad de ácido fenofíbrico se reduce a nivel de la fracción carbonilo a un metabolito bencidroxilato el que, a su vez, se conjuga con ácido glucurónico y se excreta por la orina.

Los datos sobre el metabolismo obtenidos *in vivo* después de la administración de fenofibrato indican que el ácido fenofíbrico no sufre metabolismo oxidativo relevante (vía citocromo P450).

Excreción:

Después de la absorción, SERUBEL se excreta principalmente en la orina en forma de ácido fenofíbrico y su conjugado glucurónico. El ácido fenofíbrico se elimina con una vida media de aproximadamente 20 horas, permitiendo la administración de SERUBEL una vez al día.

Poblaciones Especiales

Geriatría:

En los pacientes añosos con función renal normal se podrá emplear una dosis equivalente de SERUBEL sin riesgo de aumentar la acumulación de fármaco o de sus metabolitos (véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS/EMPLO EN GERIATRIA).

Pediatría:

SERUBEL no se ha investigado en estudios adecuados y bien controlados en pacientes pediátricos.

Género:

No se han detectado diferencias farmacocinéticas con ácido fenofibrico entre hombres y mujeres.

Etnia:

No se ha estudiado la influencia de las etnias sobre la farmacocinética de SERUBEL.

Insuficiencia Renal:

Se examinó la farmacocinética del ácido fenofibrico en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada y severa. Los pacientes con insuficiencia renal severa (clearance de creatina [CICr] < 30 ml/min) exhibieron un aumento de 2,7 veces en la exposición al ácido fenofibrico y una elevada acumulación de ácido fenofibrico durante la administración prolongada en comparación con los sujetos sanos. Los pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (CICr 30-80 ml/min) exhibieron una exposición similar pero registraron un incremento en la vida media de ácido fenofibrico en comparación con los sujetos sanos. En base a estos hallazgos, se deberá evitar el empleo de SERUBEL en pacientes con insuficiencia renal severa y reducir a dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada.

Insuficiencia Hepática:

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos en pacientes con deterioro hepático.

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION:

Se indicará a los pacientes una dieta hipograsa adecuada antes de recibir SERUBEL como monoterapia o coadministrado con una estatina debiendo continuar con esta dieta durante todo el tratamiento. Las cápsulas de liberación prolongada de SERUBEL pueden tomarse independientemente del horario de las comidas. Los lípidos séricos deberán vigilarse periódicamente. La dosis máxima es de 135 mg una vez al día.

Terapéutica concomitante con Estatinas para el Tratamiento de la Dislipidemia Mixta:

SERUBEL puede coadministrarse con un inhibidor de la HMG-CoA reductasa (estatina) en pacientes con dislipidemia mixta. (Ver PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS/INTERACCIONES FARMACOLOGICAS) Para una mayor conveniencia, la dosis diaria de SERUBEL podrá ingerirse al mismo tiempo que una estatina, según las recomendaciones posológicas de cada

medicación. En los estudios clínicos publicados, no se evaluó la coadministración con la dosis máxima de una estatina y deberá evitarse a menos que los beneficios esperados excedan los riesgos.

Hipertrigliceridemia Severa:

La dosis inicial recomendada de SERUBEL es de 45 a 135 mg una vez al día. La dosis deberá individualizarse según la respuesta del paciente, y deberá ajustarse, si fuera necesario, después de determinaciones repetidas de la lipemia a intervalos de 4 a 8 semanas. La dosis máxima es de 135 mg una vez al día.

Hiperlipidemia Primaria o Dislipidemia Mixta:

La dosis de SERUBEL es de 135 mg una vez al día.

Insuficiencia Renal:

El tratamiento con SERUBEL deberá iniciarse con una dosis de 45 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada y deberá aumentarse únicamente después de la evaluación de los efectos de esta dosis sobre la función renal y la lipemia. El empleo de SERUBEL deberá evitarse en pacientes con severo deterioro de la función renal.

Pacientes Geriátricos:

La dosis para los pacientes ancianos se seleccionará en base a la función renal (véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS/EMPLEO EN GERIATRIA).

CONTRAINDICACIONES:

SERUBEL está contraindicado en:

- Pacientes con insuficiencia renal severa, incluidos pacientes que reciben diálisis.
- Pacientes con enfermedad hepática activa, incluidos aquellos con cirrosis biliar primaria y anomalías funcionales hepáticas persistentes e inexplicables.
- Pacientes con colecistopatía preexistente.
- Mujeres en período de lactancia.
- Pacientes con hipersensibilidad al ácido fenofibrico, al fenofibrato de colina o al fenofibrato (véase PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS).
- Cuando SERUBEL se coadministre con una estatina, informarse remitiéndose a la sección *Contraindicaciones* del folleto interior de envase del producto de dicha estatina.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

Músculo Esquelético:

La monoterapia con fibratos y estatinas aumenta el riesgo de miositis o de miopatía, y se ha visto asociada con rabdomiolisis. Los datos derivados de estudios de observación sugieren que el riesgo de desarrollar rabdomiólisis se ve aumentado cuando los fibratos se coadministran con una estatina. Se sugiere remitirse al prospecto de la estatina respectiva

para las interacciones farmacológicas importantes que aumentan los niveles de la estatina y que podrían aumentar este riesgo.

El riesgo de toxicidad muscular se ve incrementado en los pacientes geriátricos y en los pacientes con diabetes, insuficiencia renal o hipotiroidismo.

La mialgia se informó en el 3,3 % de los pacientes tratados con ácido fenofibrato en monoterapia y en el 3,1 % a 3,5 % de los pacientes tratados con ácido fenofibrato coadministrado con estatinas, en comparación con el 4,7 % a 6,1 % de los pacientes tratados con una estatina en monoterapia. Los incrementos en la creatin-fosfo quinasa (CPK) más de 5 veces el límite superior del rango normal no se produjeron en pacientes tratados con ácido fenofibrato en monoterapia, pero sí en el 0,2 % a 1,2 % de los pacientes tratados con ácido fenofibrato coadministrado con estatinas en comparación con el 0,4 % a 1,3 % de los pacientes tratados con estatinas en monoterapia.

Se considerará la posibilidad de miopatía en todo aquel paciente que presente mialgias difusas, sensibilidad o debilidad muscular y/o marcadas elevaciones de los niveles de CPK. Los pacientes deben informar de inmediato sobre cualquier dolor, sensibilidad o debilidad muscular inexplicable, particularmente si cursa con malestar general o fiebre. Se deberán evaluar los niveles de CPK en pacientes que informan sobre estos síntomas, y se suspenderá el tratamiento con SERUBEL y estatina si estos niveles se elevan sensiblemente o si se diagnostica miopatía o miositis.

Creatinina Sérica:

Se ha informado de elevaciones reversibles de la creatinina sérica en pacientes tratados con ácido fenofibrato en monoterapia o en combinación con estatinas, así como en pacientes tratados con fenofibrato. En el análisis combinado de tres estudios doble-ciego controlados en los que se administró ácido fenofibrato en monoterapia o en combinación con estatinas, se manifestaron aumentos de la creatinina mayores a 2 mg/dl en el 0,8 % de los pacientes tratados con ácido fenofibrato en monoterapia y en el 1,1 % de los tratados con ácido fenofibrato coadministrado con estatinas, en comparación con el 0 % al 0,4 % de los pacientes tratados con estatinas en monoterapia.

Las elevaciones en la creatinina sérica se mantuvieron generalmente estables en el tiempo, sin evidencia de aumentos adicionales en la creatinina sérica con el tratamiento a largo plazo y tendieron a volver a los niveles basales después de la suspensión de la terapéutica. Se desconoce la significación clínica de estas observaciones. En pacientes con insuficiencia renal tratados con SERUBEL se sugiere el monitoreo de la función renal. También deberá considerarse el monitoreo renal en aquellos pacientes que presenten riesgo de insuficiencia renal, tales como los pacientes ancianos y pacientes diabéticos.

Función Hepática:

El ácido fenofibríco administrado en una dosis de 135 mg una vez al día en monoterapia o coadministrado con dosis bajas a moderadas de estatinas, se ha visto asociado con incrementos en las transaminasas séricas (AST [TGO] o ALT [TGP]).

En un análisis combinado de tres estudios doble-ciego controlados llevados a cabo con ácido fenofibríco administrado en monoterapia o en combinación con estatinas, se observaron aumentos en la ALT y AST que superaron 3 veces el límite superior del rango normal en dos ocasiones consecutivas en el 1,9 % y 0,2 %, respectivamente, de los pacientes tratados con ácido fenofibríco en monoterapia y en el 1,3 % y 0,4 %, respectivamente, de los pacientes que recibían ácido fenofibríco combinado con estatinas. Ninguno de los pacientes que recibían dosis bajas a moderadas de estatinas en monoterapia presentó aumentos que superaran 3 veces el límite superior del rango normal en la ALT y AST. Se observaron aumentos > a 3 veces el límite superior del normal en la ALT y AST en el 0,8 % y 0,4 %, respectivamente, de los pacientes que recibían monoterapia con una estatina en dosis alta. En un estudio a largo plazo con ácido fenofibríco administrado en combinación con estatinas durante un período de hasta 52 semanas, se observaron aumentos de la ALT y AST mayores a 3 veces el límite superior del normal en dos ocasiones consecutivas en el 1,2 % y 0,5 % de los pacientes, respectivamente. Cuando las transaminasas se controlaron ya sea después de la suspensión del tratamiento o durante la continuación de la terapéutica, generalmente se observó que las mismas se habían normalizados. Los incrementos en la ALT y/o AST no se vieron acompañados por incrementos en la bilirrubina ni por incrementos clínicamente significativos en la fosfatasa alcalina.

En un análisis combinado de 10 estudios controlados contra placebo llevados a cabo con fenofibrato, se observaron aumentos de la ALT mayores a 3 veces el límite superior del rango normal en el 5,3 % de los pacientes tratados con fenofibrato versus el 1,1 % de los que recibieron placebo. La incidencia de aumentos de las transaminasas observada durante el tratamiento con fenofibrato puede ser dosis-dependiente. En un estudio de determinación de dosis de 8 semanas de duración con fenofibrato en hipertrigliceridemia, la incidencia de elevaciones en la ALT o AST mayor o igual 3 veces el límite superior del normal fue del 13 % en pacientes que recibían dosis equivalentes a 90 mg – 135 mg de ácido fenofibríco una vez al día y de 0 % en los que recibían dosis equivalentes a 45 mg de ácido fenofibríco administradas ya sea una vez al día o con menor frecuencia o placebo. Con el tratamiento con fenofibrato se han informado casos de hepatitis hepatocelular crónica activa colestática después de semanas a varios años de tratamiento. Se ha informado también de casos extremadamente raros de cirrosis asociada con hepatitis crónica activa.

Se deberá controlar la función hepática, incluida la ALT sérica en forma periódica mientras dure el tratamiento con SERUBEL y suspender la terapéutica si los niveles enzimáticos siguen superando las 3 veces el límite superior del rango normal.

Colelitiasis:

SERUBEL, como otros fibratos, puede aumentar la excreción de colesterol en la bilis, pudiendo derivar en colelitiasis. Ante la sospecha de colelitiasis, se indicara la práctica de estudios vesiculares. El tratamiento con SERUBEL deberá suspenderse ante la presencia de cálculos biliares.

Uso Concomitante de Anticoagulantes Orales:

Se deberá tener precaución cuando se administre SERUBEL junto con anticoagulantes cumarínicos orales. SERUBEL puede potenciar los efectos anticoagulantes de estos agentes prolongando el tiempo de protrombina/RIN. Se recomienda el monitoreo frecuente del tiempo de protrombina/RIN y ajuste de la dosis de anticoagulantes oral hasta que el tiempo de protrombina/RIN se haya estabilizado para prevenir complicaciones hemorrágicas.

Pancreatitis:

Se ha informado de pancreatitis en pacientes que tomaban medicamentos de la clase de los fibratos, incluido el ácido fenofíbrico. Esta puede indicar falta de eficacia en pacientes con hipertrigliceridemia severa, un efecto farmacológico directo, o un fenómeno secundario mediado por cálculos en las vías biliares o formación de sedimento con obstrucción del conducto colédoco.

Reacciones de Hipersensibilidad:

Durante el tratamiento con fenofibrato se han presentado casos muy raros de reacciones de hipersensibilidad aguda, incluida erupción cutánea severa, que requirieron la hospitalización del paciente y tratamiento con corticoides, incluidos informes espontáneos poco frecuentes de Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica.

Cambios Hematológicos:

Después de la iniciación del tratamiento con ácido fenofíbrico y fenofibrato, se observaron reducciones leves a moderadas en la hemoglobina, hematocrito y leucocitos. Se ha informado de casos espontáneos extremadamente raros de trombocitopenia y agranulocitosis con el tratamiento con fenofibrato.

Mortalidad y Morbilidad por Cardiopatía Coronaria:

No se ha establecido el efecto de SERUBEL sobre la morbimortalidad por cardiopatía coronaria y sobre la mortalidad no cardiovascular. Debido a las similitudes existentes entre SERUBEL y otros fibratos, los hallazgos de los siguientes estudios clínicos aleatorizados y controlados contra placebo, llevados a cabo en gran escala con los fibratos también pueden aplicarse SERUBEL.

En un estudio aleatorizado, de 5 años de duración, en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 tratados con fenofibrato, se observó una reducción relativa no significativa del 11 % en el criterio principal de valoración de eventos coronarios y una reducción significativa del 11 % en el criterio de valoración secundarios de eventos cardiovasculares totales. Se observó un aumento no significativo en la mortalidad total y por enfermedad coronaria con fenofibrato en comparación con placebo.

Un estudio que incorporó pacientes póst infarto de miocardio tratados durante 5 años con clofibrato, no reveló diferencia en la mortalidad entre el grupo tratado con clofibrato y el grupo que recibió placebo. Sin embargo, se observó una diferencia en la incidencia de casos de colelitiasis y colecistitis que necesitaron cirugía entre los dos grupos (3,0% vs 1,8%).

En un estudio llevado a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS) se trató a sujetos sin cardiopatía coronaria conocida con placebo o con clofibrato durante 5 años y se los siguió otro año más. Se observó una mortalidad por cualquier causa ajustada por edad superior y estadísticamente significativa en el grupo que recibió clofibrato en comparación con el grupo que recibió placebo. El exceso de mortalidad se debió a un incremento del 33% en las causas no cardiovasculares, incluidos tumores malignos, complicaciones pos-colecistectomía y pancreatitis. Esto confirmó el mayor riesgo de desarrollo de colecistopatía en los pacientes tratados con clofibrato. Si bien la mortalidad por cáncer tendió a ser superior en el grupo que recibió gemfibrozil, las neoplasias (excluido el carcinoma basocelular) se diagnosticaron con igual frecuencia en ambos grupos de tratamiento. Debido al pequeño tamaño del estudio, el riesgo relativo de muerte por cualquier causa no demostró ser diferente al derivado de los datos de seguimiento de 9 años del estudio de la OMS.

Tromboembolia Venosa:

En un estudio de 5 años de duración, la embolia pulmonar (EP) y la trombosis venosa profunda (TVP) se registraron con mayor frecuencia en el grupo que recibió fenofibrato que en el que recibió placebo. Se observó TVP en el 1% tanto en el grupo que recibió placebo como en el que recibió fenofibrato ($p=0,074$) y respecto de la EP, 32 (0,7%) eventos se presentaron en el grupo que recibió placebo y 53 (1%) en el tratado con fenofibrato ($p=0,022$).

En el proyecto de Medicamentos para la Enfermedad Coronaria, una mayor proporción de pacientes del grupo tratado con clofibrato registró episodios confirmados o presuntos fatales o no fatales de EP o de tromboflebitis versus el grupo que recibió placebo.

Interacciones farmacológicas:

Los estudios *in vivo* publicados que emplearon microsomas de hígado humano, indican que el ácido fenofibrato no es un inhibidor de las isoformas del citocromo (CYP) P450 CYP2D6,

CYP2D6, CYP2E1 ó CYP1A2. Es un inhibidor débil de las CYP2C8, CYP2C10 y CYP2A6 y un inhibidor leve a moderado de la CYP2C9 en concentraciones terapéuticas.

Anticoagulantes Orales

Se deberá tener precaución cuando se administren anticoagulantes cumarínicos orales junto con SERUBEL.

Secuestradores de ácidos Biliares

Dado que los secuestradores de ácidos biliares pueden unirse a otros agentes que se administren en forma concomitante, los pacientes deben tomar SERUBEL por lo menos 1 hora antes ó 4-6 horas después de un secuestrador de ácidos biliares para evitar que interfiera con su absorción.

Ciclosporina

Debido a que la ciclosporina puede producir nefrotoxicidad, reduciendo el clearance de creatinina y elevando la creatinina sérica, y dado que la excreción renal es la principal vía de eliminación de los fibratos, incluido SERUBEL existe un riesgo de interacción que puede llevar a una disminución de la función renal. Deberán considerarse cuidadosamente los beneficios y los riesgos de emplear SERUBEL con inmunosupresores y otros agentes potencialmente nefrotóxicos y de emplearse, utilizar la dosis eficaz más baja posible.

Carcinogénesis. Tumorogénesis. Mutagénesis. Trastornos de la Fertilidad:

No se llevaron a cabo estudios de carcinogénesis y fertilidad con fenofibrato de colina o ácido fenofibríco. Sin embargo, debido a que el fenofibrato es rápidamente convertido a su metabolito activo, el ácido fenofibríco, ya sea durante o inmediatamente después de su absorción tanto en animales como en seres humanos, los estudios llevados a cabo con fenofibrato son útiles para evaluar el perfil de toxicidad del ácido fenofibríco. Se espera que el tratamiento con ácido fenofibríco o fenofibrato exhiba un espectro similar de toxicidad.

Embarazo:

Embarazo Categoría C

No se ha establecido la seguridad de SERUBEL en mujeres embarazadas. No existen estudios adecuados y bien controlados llevados a cabo con SERUBEL en mujeres embarazadas. SERUBEL podrá administrarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Cuando SERUBEL se administre con una estatina a una mujer con capacidad fértil, remitirse a la categoría de embarazo y al prospecto de la estatina. Todas las estatinas se encuentran contraindicadas en mujeres embarazadas.

Lactancia:

SERUBEL no debe emplearse en mujeres en período de lactancia. Se deberá tomar una decisión respecto de suspender la lactancia o la medicación.

Empleo en Pediatría:

No se ha establecido la seguridad y eficacia de SERUBEL en monoterapia o coadministrado con una estatina en pacientes pediátricos.

Empleo en Geriatría:

SERUBEL se excreta principalmente por vía renal como ácido fenofibrico y su conjugado glucurónico, y el riesgo de reacciones adversas a este medicamento puede ser mayor en pacientes con insuficiencia renal. Dado que los pacientes geriátricos presentan una mayor incidencia de deterioro renal, la dosis para estos pacientes deberá seleccionarse en base a la funcionalidad renal (véanse FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). Considerar el monitoreo de la función renal en los pacientes añosos que toman SERUBEL.

Insuficiencia Renal:

Se deberá evitar el empleo de SERUBEL en pacientes con insuficiencia renal severa. La dosis deberá ser reducida en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (véanse FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN). Se recomienda el monitoreo de la función renal en pacientes con insuficiencia renal

Disfunción Hepática:

El empleo de SERUBEL no ha sido evaluado en sujetos con disfunción hepática (véanse FARMACOLOGÍA CLÍNICA Y CONTRAINDICACIONES).

REACCIONES ADVERSAS:

Los efectos adversos más comunes (informados en el 3% o más de los pacientes que recibieron ácido fenofibrico o ácido fenofibrico coadministrado con estatinas) fueron cefalea, lumbalgia, nasofaringitis, náuseas, mialgias, diarrea e infección de las vías respiratorias superiores.

Ácido fenofibrico en monoterapia

Los eventos adversos que se informaron en el 3% o más de los pacientes tratados con Ácido fenofibrico durante los estudios clínicos fueron:

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas.

Trastornos generales: Dolor.

Infecciones: Nasofaringitis, sinusitis, infección de las vías aéreas superiores.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de las extremidades.

Trastornos del sistema nervioso central: Mareos, cefaleas

Ácido fenofibrico co-administrado con una estatina

Los eventos adversos que se informaron en el 3 % o más de los pacientes que recibían ácido fenofibrico coadministrado con una estatina en los estudios clínicos fueron:

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas.

Trastornos generales: Fatigabilidad, dolor.

Infecciones: Nasofaringitis, sinusitis, infección de las vías aéreas superiores, bronquitis, gripe, infecciones urinarias.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo: Artralgia, dolor de espalda, mialgia, dolor de las extremidades, espasmos musculares.

Trastornos del sistema nervioso: Mareos, cefalea, insomnio.

Alteración de las pruebas de laboratorio: CPK aumentada y enzimas hepáticas aumentadas.

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos: tos y dolor faringolaríngeo

Trastornos Vasculares: hipertensión

El ácido fenofibrato es el metabolito activo del fenofibrato. Los eventos adversos informados por el 2 % o más de los pacientes tratados con fenofibrato (en dosis equivalentes a 135 mg de ácido fenofibrato) y en mayor proporción que con placebo durante los estudios clínicos fueron:

Trastornos gastrointestinales: Estreñimiento, dolor abdominal, náuseas.

Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conectivo: Dolor de espalda.

Trastornos del sistema nervioso: Cefalea.

Alteración de las pruebas de laboratorio: CPK aumentada y enzimas hepáticas aumentadas (ALT y AST).

Trastornos Respiratorios, Torácicos y Mediastínicos: Trastornos respiratorios, rinitis.

Los eventos adversos produjeron la suspensión del tratamiento en el 5% de los pacientes tratados con fenofibrato y en el 3% de los pacientes tratados con placebo. Las alteraciones en las pruebas hepáticas fueron los eventos más frecuentes que causaron la suspensión del tratamiento con fenofibrato en el 1.6% de los pacientes en estudios clínicos.

Farmacovigilancia Post Comercialización:

Durante el empleo post comercialización del fenofibrato, se informaron los siguientes eventos adversos: mialgia, rabdomiólisis, CPK elevada, pancreatitis, ALT elevada, insuficiencia renal, espasmos musculares, insuficiencia renal aguda, hepatitis, cirrosis, náuseas, dolor abdominal, anemia, cefalea, artralgia y astenia. Debido a que estos eventos son informados en forma espontánea por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar en forma fidedigna su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

SOBREDOSIFICACIÓN:

No existe un tratamiento específico para la sobredosis con SERUBEL. En caso de sobredosis, se indican medidas generales e sostén, incluido el monitoreo de los signos vitales y la observación del estado clínico. Si estuviera indicado, se procederá a la eliminación del fármaco no absorbido por emesis o lavado gástrico, se tomarán las precauciones habituales para mantener permeables las vías aéreas. Debido a que SERUBEL tiene alta afinidad por las proteínas plasmáticas. No se deberá considerar la hemodiálisis.

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

Hospital de Niños Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital General de Niños Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115

Hospital Nacional Prof. Alejandro Posadas: (011)4654-6648/4658-7777

PRESENTACIONES:

SERUBEL 45 y SERUBEL 135: envase conteniendo 14, 28, 30, 56, 60 y 90 cápsulas de liberación prolongada.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO:

Conservar a temperatura ambiente. Variación admitida entre 15 °C y 30 °C. No retirar del envase hasta el momento de su uso.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUIMICA MONTEPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica:

Rosana L Kelman, Farmacéutica y Bioquímica

"Especialidad medicinal autorizada por



Dr. Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

Certificado N°:

Fecha de última revisión:/.../....



KELMAN Rosana Laura
Directora Técnica
Química Montpellier S.A.
30535994540



RIZZO Leonardo
APODERADO
QUIMICA MONTEPELLIER S.A.
30535994540

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

<p>Blister Serubel 45 Cápsulas de liberación prolongada</p>	<p>Serubel 45 Ácido Fenofibrico 45 mg Industria Argentina  <u>Lote N°:</u> <u>Fecha de Vencimiento:</u></p>
--	--




CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



KELMAN Rosana Laura
Directora Técnica
Química Montpellier S.A.
30535994540

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE PRIMARIO

<p>Blister Serubel 135 Cápsulas de liberación prolongada</p>	<p>Serubel 135 Ácido Fenofibrico 135 mg Industria Argentina  <u>Lote N°:</u> <u>Fecha de Vencimiento:</u></p>
---	--



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT



KELMAN Rosana Laura
Directora Técnica
Química Montpellier S.A.
30535994540

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

**SERUBEL 45
ÁCIDO FENOFÍBRICO**

Cápsulas de liberación prolongada

Industria Argentina

Condición de Venta: Venta Bajo receta.

Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 14 cápsulas de liberación prolongada.

Fórmula Cual-cuantitativa:

Cada Cápsulas de liberación prolongada contiene:

ÁCIDO FENOFÍBRICO

(equivalente a 59,56 mg de fenofibrato de colina).....45 mg

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 26,88 mg; estearil fumarato de sodio 1,84 mg; anhídrido silícico coloidal 1,00 mg; povidona 800 mcg; celulosa microcristalina c.s.p. 96,00 mg; copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) 14,40 mg; lauril sulfato de sodio 372 mcg; polisorbato 80 1,61 mg; Monoestearato de glicerilo 940 mcg; trietilcitrato 1,88 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE
VARIACIÓN ADMITIDA ENTRE 15 °C Y 30 °C
No retirar del envase hasta el momento de uso.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica


firma/
Digital

CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

Lote N°:

Fecha de Ver



"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"

firma/
Digital
Código N°:

KELMAN Rosana Laura
Directora Técnica

Química Montpellier S.A. Virrey Liniers 673, Montevideo 28, 30, 56, 60 y 62, C.A. Montevideo 11500. Teléfono: 30535994540
Química Montpellier S.A. Virrey Liniers 673, Montevideo 28, 30, 56, 60 y 62, C.A. Montevideo 11500. Teléfono: 30535994540



firma/
Digital
RIZZO Leonardo
APODERADO

PROYECTO DE RÓTULO ENVASE SECUNDARIO

**SERUBEL 135
ÁCIDO FENOFÍBRICO**

Cápsulas de liberación prolongada

Industria Argentina

Condición de Venta: Venta Bajo receta.

Contenido por Unidad de Venta: Envases conteniendo 14 cápsulas de liberación prolongada.

Fórmula Cual-cuantitativa:

Cada Cápsulas de liberación prolongada contiene:

ÁCIDO FENOFÍBRICO

(equivalente a 178,68 mg de fenofibrato de colina).....135 mg

Excipientes: Hidroxipropilmetilcelulosa 80,64 mg; estearil fumarato de sodio 5,52 mg; anhídrido silícico coloidal 3,00 mg; povidona 2,40 mg; celulosa microcristalina c.s.p. 288,00 mg; copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo (1:1) 43,20 mg; lauril sulfato de sodio 1,12 mg; polisorbato 80 4,81 mg; monoestearato de glicerilo 2,82 mg; trietilcitrato 5,65 mg.

Posología: Ver prospecto adjunto.

**CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE
VARIACIÓN ADMITIDA ENTRE 15 °C Y 30 °C
No retirar del envase hasta el momento de uso.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

QUÍMICA MONTPELLIER S.A.

Virrey Liniers 673 (C1220AAC) Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

Directora Técnica:

Rosana L. Kelman, Farmacéutica y Bioquímica



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

Lote N°:

Fecha de Ver



"Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud"

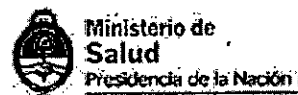
Certificado N°:

KELMAN Rosana Laura
Directora Técnica

Química Montpellier S.A. Av. San Martín 28, 30, 56, 60 y 90 Montevideo, Uruguay. Tel: 30535994540



RIZZO Leonardo
APODERADO
QUÍMICA MONTPELLIER S.A.
30535994540



Buenos Aires, 17 DE SEPTIEMBRE DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 6653

ANEXO

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

CERTIFICADO N° 57525

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: QUIMICA MONTPELLIER S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6280

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: SERUBEL 135

Nombre Genérico (IFA/s): ACIDO FENOFIBRICO

Concentración: 135 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DE LIBERACION 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. Caseros 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)

HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 80,64 mg CÁPSULA
ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 5,52 mg CÁPSULA
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3 mg CÁPSULA
POVIDONA 2,4 mg CÁPSULA
CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 288 mg CÁPSULA
COPOLIMERO DE ACIDO METACRILICO Y ACRILATO DE ETILO (1:1) 43,2 mg CÁPSULA
LAURILSULFATO DE SODIO 1,12 mg CÁPSULA
POLISORBATO 80 4,81 mg CÁPSULA
GLICERIL MONOESTEARATO 2,82 mg CÁPSULA
TRITILCITRATO 5,65 mg CÁPSULA

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER X 7 CÁPSULAS

BLISTER X 10 CÁPSULAS

BLISTER X 14 CÁPSULAS

BLISTER X 15 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 14, 28, 30, 56, 60 Y 90 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Presentaciones: 14, 28, 30, 56, 60, 90

Período de vida útil: 24 MESES

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

Otras condiciones de conservación: No corresponde

FORMA RECONSTITUIDA

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



Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C10AB11

Clasificación farmacológica: AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento concomitante con estatinas para el tratamiento de la Dislipidemia Mixta. SERUBEL está indicado como complemento de la dieta en combinación con una estatina para reducir los triglicéridos (TG) y aumentar la fracción de colesterol asociada a HDL (C-HDL) en pacientes con dislipidemia mixta y cardiopatía coronaria o con riesgo equivalente de cardiopatía coronaria aún bajo tratamiento óptimo con estatinas a fin de alcanzar los niveles objetivo en la reducción de la fracción de colesterol asociado a LDL (C-LDL). Los riesgos equivalentes de cardiopatía coronaria incluyen: 1. Otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica (arteriopatía periférica, aneurisma aórtico abdominal y enfermedad sintomática de las arterias carótidas). 2. Diabetes mellitus. 3. Múltiples factores de riesgo que confieren un riesgo de cardiopatía coronaria a 10 años mayor al 20 %. Tratamiento de la Hipertrigliceridemia severa SERUBEL está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir los TG en pacientes con hipertrigliceridemia severa. Los niveles extremadamente elevados de TG séricos (por ej. >2000 mg/dl) pueden aumentar el riesgo de desarrollar pancreatitis. El efecto de la intervención terapéutica con ácido fenofibrico en la reducción de este riesgo, aún no ha sido estudiado en forma adecuada. Un mejor control glucémico en pacientes diabéticos que presentan quilomicronemia en ayunas generalmente obviará la necesidad de esta intervención farmacológica. Tratamiento de la Hiperlipidemia Primaria o de la Dislipidemia mixta SERUBEL está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir las concentraciones elevadas de C-LDL, el colesterol plasmático total (C-Total), TG y Apo B, y aumentar el C-HDL en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. No se ha establecido aún, un beneficio del ácido fenofibrico sobre la morbimortalidad cardiovascular que supere al demostrado por la monoterapia con estatinas. Consideraciones generales para el tratamiento El fenofibrato, en una dosis equivalente a 135 mg de ácido fenofibrico, no demostró reducir la

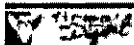
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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





morbimortalidad por cardiopatía coronaria en un gran estudio aleatorizado y controlado que incluyó pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Antes de instituir el tratamiento con SERUBEL, se confirmará que los niveles lipídicos sean anormales mediante análisis de laboratorio. Se hará todo lo posible por controlar los lípidos séricos con métodos no farmacológicos que incluyan una dieta apropiada, ejercicio, reducción de peso en pacientes obesos y el control de cualquier problema médico que pudiera contribuir a las alteraciones lipídicas tales como la diabetes mellitus y el hipotiroidismo. Si fuera posible, los medicamentos que exacerban la hipertrigliceridemia (betabloqueantes, tiazidas, estrógenos) deberán suspenderse o cambiarse y se deberá tratar la ingesta excesiva de alcohol antes de considerar el tratamiento con un agente hipolipemiante. Si se decide emplear agentes que alteran los niveles lipídicos, se indicará al paciente que éstos no suplan la importancia de cumplir con la dieta. El tratamiento farmacológico no se indicará en pacientes que presenten elevación de los quilomicrones y TG plasmáticos, con niveles normales de VLDL.

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
QUIMICA MONPELLIER	4123/12-2612/13	VIRREY LINIERS 673	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
QUIMICA MONPELLIER	4123/12-2612/13	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

c) Acondicionamiento secundario:

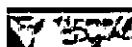
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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





Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONPELLIER	4123/12-2612/13	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

Nombre comercial: SERUBEL 45

Nombre Genérico (IFA/s): ACIDO FENOFIBRICO

Concentración: 45 mg

Forma farmacéutica: CAPSULA DE LIBERACION 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)
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 26,88 mg CÁPSULA ESTEARIL FUMARATO DE SODIO 1,84 mg CÁPSULA DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 1 mg CÁPSULA POVIDONA 800 mcg CÁPSULA CELULOSA MICROCRISTALINA CSP 96 mg CÁPSULA COPOLIMERO DE ACIDO METACRILICO Y ACRILATO DE ETILO (1:1) 14,4 mg CÁPSULA LAURIL SULFATO DE SODIO 372 mcg CÁPSULA POLISORBATO 80 1,61 mg CÁPSULA GLICERIL MONOESTEARATO 940 mcg CÁPSULA TRITILCITRATO 1,88 mg CÁPSULA

Solventes: No corresponde

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

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PCTFE (ACLAR)

Contenido por envase primario: BLISTER X 7 CÁPSULAS

BLISTER X 10 CÁPSULAS

BLISTER X 14 CÁPSULAS

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





BLISTER X 15 CÁPSULAS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: 14, 28, 30, 56, 60 Y 90 CÁPSULAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Presentaciones: 14, 28, 30, 56, 60, 90

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: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C10AB11

Clasificación farmacológica: AGENTES MODIFICADORES DE LOS LÍPIDOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento concomitante con estatinas para el tratamiento de la Dislipidemia Mixta. SERUBEL está indicado como complemento de la dieta en combinación con una estatina para reducir los triglicéridos (TG) y aumentar la fracción de colesterol asociada a HDL (C-HDL) en pacientes con dislipidemia mixta y cardiopatía coronaria o con riesgo equivalente de cardiopatía coronaria aún bajo tratamiento óptimo con estatinas a fin de alcanzar los niveles objetivo en la reducción de la fracción de colesterol asociado a LDL (C-LDL). Los riesgos equivalentes de cardiopatía coronaria incluyen: 1. Otras formas clínicas de enfermedad aterosclerótica (arteriopatía periférica, aneurisma aórtico abdominal y enfermedad sintomática de las arterias carótidas). 2. Diabetes mellitus. 3. Múltiples factores de riesgo que confieren un riesgo de cardiopatía coronaria a 10 años mayor al 20 %. Tratamiento de la Hipertrigliceridemia severa SERUBEL está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir los TG en

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





pacientes con hipertrigliceridemia severa. Los niveles extremadamente elevados de TG séricos (por ej. >2000 mg/dl) pueden aumentar el riesgo de desarrollar pancreatitis. El efecto de la intervención terapéutica con ácido fenofibrico en la reducción de este riesgo, aún no ha sido estudiado en forma adecuada. Un mejor control glucémico en pacientes diabéticos que presentan quilomicronemia en ayunas generalmente obviará la necesidad de esta intervención farmacológica. Tratamiento de la Hiperlipidemia Primaria o de la Dislipidemia mixta SERUBEL está indicado como tratamiento complementario de la dieta para reducir las concentraciones elevadas de C-LDL, el colesterol plasmático total (C-Total), TG y Apo B, y aumentar el C-HDL en pacientes con hiperlipidemia primaria o dislipidemia mixta. No se ha establecido aún, un beneficio del ácido fenofibrico sobre la morbimortalidad cardiovascular que supere al demostrado por la monoterapia con estatinas. Consideraciones generales para el tratamiento El fenofibrato, en una dosis equivalente a 135 mg de ácido fenofibrico, no demostró reducir la morbimortalidad por cardiopatía coronaria en un gran estudio aleatorizado y controlado que incluyó pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Antes de instituir el tratamiento con SERUBEL, se confirmará que los niveles lipídicos sean anormales mediante análisis de laboratorio. Se hará todo lo posible por controlar los lípidos séricos con métodos no farmacológicos que incluyan una dieta apropiada, ejercicio, reducción de peso en pacientes obesos y el control de cualquier problema médico que pudiera contribuir a las alteraciones lipídicas tales como la diabetes mellitus y el hipotiroidismo. Si fuera posible, los medicamentos que exacerban la hipertrigliceridemia (betabloqueantes, tiazidas, estrógenos) deberán suspenderse o cambiarse y se deberá tratar la ingesta excesiva de alcohol antes de considerar el tratamiento con un agente hipolipemiante. Si se decide emplear agentes que alteran los niveles lipídicos, se indicará al paciente que éstos no suplan la importancia de cumplir con la dieta. El tratamiento farmacológico no se indicará en pacientes que presenten elevación de los quilomicrones y TG plasmáticos, con niveles normales de VLDL.

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

d) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País

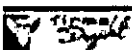
Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

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





QUIMICA MONTEPELLIER	4123/12-2612/13	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA
----------------------	-----------------	--------------------	----------------------------	---------------------

e) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTEPELLIER	4123/12-2612/13	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

f) Acondicionamiento secundario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
QUIMICA MONTEPELLIER	4123/12-2612/13	VIRREY LINIERS 673	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

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

Expediente N°: 1-0047-0001-000144-14-1



CHIALE Carlos Alberto
Administrador Nacional
Ministerio de Salud
ANMAT

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