



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

DISPOSICIÓN Nº **3874**

BUENOS AIRES, **1 JUN 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-014473-02-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones TECHSPHERE ARGENTINA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

5, Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

8



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

DISPOSICIÓN Nº **3 8 7 4**

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN Nº 3874

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial SERTRALINA TECHSPHERE y nombre/s genérico/s: SERTRALINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por TECHSPHERE ARGENTINA S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

U



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

DISPOSICIÓN Nº **3 8 7 4**

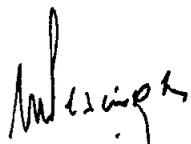
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscribáse en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-014473-02-5

DISPOSICIÓN Nº: **3 8 7 4**


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



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N°:

3 8 7 4

Nombre comercial: SERTRALINA TECHSPHERE.

Nombre/s genérico/s: SERTRALINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GALICIA 2652/66, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS
AIRES (LABORATORIOS FRASCA SRL).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se
detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SERTRALINA TECHSPHERE.

Clasificación ATC: NO6AB.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO: 1-TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR
(según DSM IV); 2-TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (según DSM IV); 3-
TRASTORNO DE ANGUSTIA CON O SIN AGORAFOBIA (según DSM IV); 4-
TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO (según DSM IV); 5-TRASTORNO
DISFÓRICO PREMENSTRUAL (según DSM IV); 6-TRASTORNO de ANSIEDAD
SOCIAL-(Fobia Social) (según DSM IV).



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

3 8 7 4

Concentración/es: 50 mg de SERTRALINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SERTRALINA (COMO CLORHIDRATO) 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.5 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 4.5 mg,
AMARILLO OCASO LACA ALUMINICA 5.25 mg, FOSFATO DE CALCIO
DIHIDRATADO 30 mg, OPADRY YS-1-7006 (CLARO) 3.75 mg, ANHIDRIDO
SILICICO (AEROSIL 200) 1.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH
101) 55.1 mg, OPADRY YS-1-7003-BLANCO 11.25 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CON 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SERTRALINA TECHSPHERE.

Clasificación ATC: NO6AB.

Handwritten initials or signature.



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

3 8 7 4

Indicación/es autorizada/s: INDICADO: 1-TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (según DSM IV); 2-TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (según DSM IV); 3-TRASTORNO DE ANGUSTIA CON O SIN AGORAFOBIA (según DSM IV); 4-TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO (según DSM IV); 5-TRASTORNO DISFÓRICO PREMENSTRUAL (según DSM IV); 6-TRASTORNO de ANSIEDAD SOCIAL-(Fobia Social) (según DSM IV).

Concentración/es: 100 mg de SERTRALINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SERTRALINA (COMO CLORHIDRATO) 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3 mg, CROSCARMELOSA SODICA 9 mg, LACA ALUMINICA FD Y C NRO 40 ROJO 10.5 mg, FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATADO 60 mg, OPADRY YS-1-7006 (CLARO) 7.5 mg, ANHIDRIDO SILICICO (AEROSIL 200) 3 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 110.2 mg, OPADRY YS-1-7003-BLANCO 22.5 mg.

01

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CON 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.



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

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

DISPOSICIÓN N°: **3 8 7 4**

[Handwritten mark]

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

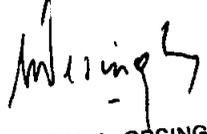


Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº 3 8 7 4


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



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-014473-02-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° **3874**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por TECHSPHERE ARGENTINA S.A. se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: SERTRALINA TECHSPHERE.

Nombre/s genérico/s: SERTRALINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: GALICIA 2652/66, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES (LABORATORIOS FRASCA SRL).

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SERTRALINA TECHSPHERE.

Clasificación ATC: NO6AB.



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

Indicación/es autorizada/s: INDICADO: 1-TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (según DSM IV); 2-TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (según DSM IV); 3-TRASTORNO DE ANGUSTIA CON O SIN AGORAFOBIA (según DSM IV); 4-TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO (según DSM IV); 5-TRASTORNO DISFÓRICO PREMENSTRUAL (según DSM IV); 6-TRASTORNO de ANSIEDAD SOCIAL-(Fobia Social) (según DSM IV).

Concentración/es: 50 mg de SERTRALINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SERTRALINA (COMO CLORHIDRATO) 50 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.5 mg,
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 1.5 mg, CROSCARMELOSA SODICA 4.5 mg,
AMARILLO OCASO LACA ALUMINICA 5.25 mg, FOSFATO DE CALCIO
DIHIDRATADO 30 mg, OPADRY YS-1-7006 (CLARO) 3.75 mg, ANHIDRIDO
SILICICO (AEROSIL 200) 1.5 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH
101) 55.1 mg, OPADRY YS-1-7003-BLANCO 11.25 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: ENVASES CON 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.



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

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: SERTRALINA TECHSPHERE.

Clasificación ATC: NO6AB.

Indicación/es autorizada/s: INDICADO: 1-TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (según DSM IV); 2-TRASTORNO OBSESIVO COMPULSIVO (según DSM IV); 3-TRASTORNO DE ANGUSTIA CON O SIN AGORAFOBIA (según DSM IV); 4-TRASTORNO POR ESTRÉS POSTRAUMÁTICO (según DSM IV); 5-TRASTORNO DISFÓRICO PREMENSTRUAL (según DSM IV); 6-TRASTORNO de ANSIEDAD SOCIAL-(Fobia Social) (según DSM IV).

Concentración/es: 100 mg de SERTRALINA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: SERTRALINA (COMO CLORHIDRATO) 100 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 3 mg, CROSCARMELOSA SODICA 9 mg, LACA ALUMINICA FD Y C NRO 40 ROJO 10.5 mg, FOSFATO DE CALCIO DIHIDRATADO 60 mg, OPADRY YS-1-7006 (CLARO) 7.5 mg, ANHIDRIDO SILICICO (AEROSIL 200) 3 mg, CELULOSA MICROCRISTALINA (AVICEL PH 101) 110.2 mg, OPADRY YS-1-7003-BLANCO 22.5 mg.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.



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

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE AL/PVC.

Presentación: ENVASES CON 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 20, 30 Y 60 COMPRIMIDOS
RECUBIERTOS.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR DE 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA (LISTA IV).

Se extiende a TECHSPHERE ARGENTINA S.A. el Certificado N° **56294**,

en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **1 JUN 2011** de

_____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el
mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3874**

M

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

PROYECTO DE PROSPECTO
SERTRALINA TECHSPHERE
SERTRALINA
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
INDUSTRIA ARGENTINA
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – LISTA IV
Composición:

Cada comprimido recubierto de 50 mg contiene:

Sertralina clorhidrato (equivalente a 50 mg de base)	55.9 mg
Celulosa microcristalina	55.1 mg
Fosfato dibásico de calcio dihidratado	30 mg
Croscarmelosa sódica	4.5 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	1.5 mg
Dióxido de silicio coloidal	1.5 mg
Estearato de magnesio	1.5 mg
Opadry® YS-01-7006 Clear	3.75 mg
Opadry® YS-01-7003 Clear	11.25 mg
Amarillo Ocaso FCF	5.25 mg

Cada comprimido recubierto de 100 mg contiene:

Sertralina clorhidrato (equivalente a 100 mg de base)	111.8 mg
Celulosa microcristalina	110.2 mg
Fosfato dibásico de calcio dihidratado	60 mg
Croscarmelosa sódica	9 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa	3 mg
Dióxido de silicio coloidal	3 mg
Estearato de magnesio	3 mg
Opadry® YS-01-7006 Clear	7.5 mg
Opadry® YS-01-7003 Clear	22.5 mg
Rojo Allura AC	10.5 mg

ACCION TERAPEUTICA:

Antidepresivo.

Clasificación ATC: N06A B06.

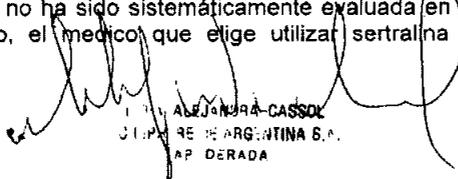
INDICACIONES:

Trastorno depresivo mayor (DSM-IV): la sertralina está indicada para el tratamiento del trastorno depresivo mayor. La eficacia de la sertralina para mantener una respuesta antidepresiva a largo plazo (52 semanas) ha sido demostrada en un estudio clínico controlado con placebo. Se debe reevaluar periódicamente la utilidad del medicamento en tratamientos de largo plazo.

Trastorno obsesivo compulsivo (DSM-IV): la sertralina está indicada para el tratamiento de obsesiones y compulsiones en pacientes con trastorno obsesivo compulsivo (TOC).

Trastorno de angustia con o sin agorafobia (DSM-IV): la sertralina está indicada para el tratamiento del trastorno de angustia con o sin agorafobia. La efectividad de sertralina por más de 12 semanas, para trastorno obsesivo-compulsivo o trastorno de angustia, no ha sido evaluada sistemáticamente en estudios controlados. Por lo tanto, el médico que elige utilizar sertralina por períodos prolongados deberá reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del medicamento para el paciente en cuestión (ver Dosificación).

Trastorno por estrés postraumático (DSM-IV): la sertralina está indicada para el tratamiento del trastorno por estrés postraumático. La eficacia de sertralina en este trastorno fue establecida en dos estudios clínicos de 12 semanas de duración, controlados por placebo. La efectividad de sertralina en el tratamiento prolongado para el trastorno por estrés postraumático, por ejemplo de más de 12 semanas, no ha sido sistemáticamente evaluada en estudios clínicos controlados con placebo; por lo tanto, el médico que elige utilizar sertralina por períodos prolongados debe



ALEJANDRO CASSOL
INDUSTRIA ARGENTINA S.A.
CALLE DERADA

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TECNICO

reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo de la droga para el paciente en cuestión (ver Dosificación).

Trastorno de ansiedad social (fobia social) (DSM-IV): la sertralina está indicada para el tratamiento de la fobia social (trastorno de ansiedad social).

Trastorno disfórico premenstrual (DSM-IV): la sertralina está indicada para el tratamiento del trastorno disfórico premenstrual. La eficacia de sertralina en este trastorno se demostró en 2 estudios controlados con placebo realizados con pacientes externas, a las cuales se les administró el tratamiento durante 3 ciclos menstruales. No se ha evaluado sistemáticamente en estudios clínicos controlados la eficacia de sertralina en tratamientos prolongados, es decir durante más de 3 ciclos menstruales. Por lo tanto, el médico que decida administrar sertralina durante periodos prolongados debe reevaluar periódicamente la utilidad a largo plazo del fármaco en cada paciente en particular (ver Dosificación).

PROPIEDADES:

Acción farmacológica:

La sertralina es un inhibidor potente y selectivo de la recaptación neuronal de serotonina (5-HT) *in vitro* lo que resulta en la potenciación de los efectos de la 5-HT en animales. La sertralina tiene sólo efectos muy débiles sobre la recaptación neuronal de norepinefrina y dopamina. En dosis clínicas, la sertralina bloquea la captación de la serotonina dentro de las plaquetas humanas. La sertralina no posee acción estimulante, sedativa o anticolinérgica ni cardiotoxicidad en animales. En estudios controlados en voluntarios normales, la sertralina no produjo sedación y no interfirió con la actividad psicomotriz. De acuerdo con su inhibición selectiva de la captación de 5-HT, la sertralina no aumenta la actividad catecolaminérgica. Estudios *in vitro* han demostrado que la sertralina no tiene afinidad para los receptores muscarínicos (colinérgicos), serotoninérgicos, dopaminérgicos, adrenérgicos, histaminérgicos, GABAinérgicos o benzodiazepínicos.

Farmacocinética:

Absorción y distribución: la sertralina muestra una farmacocinética proporcional a la dosis en el rango de 50 a 200mg. Se absorbe lentamente del tracto gastrointestinal. La comida no cambia significativamente la biodisponibilidad. En el hombre, luego de una dosis diaria oral única en el rango de 50 a 200mg durante 14 días, las concentraciones plasmáticas pico (C_{max}) de la sertralina se producen entre las 4,5 y 8,4 horas luego de la dosis. El promedio de la vida media de la sertralina para hombres y mujeres jóvenes y ancianos varía de 22 a 36 horas. Hay aproximadamente una acumulación del doble hasta concentraciones de equilibrio, las cuales se logran luego de una semana con una dosis diaria única. Aproximadamente el 98% de la droga circulante está unida a las proteínas plasmáticas. Estudios en animales indican que la sertralina tiene un gran volumen aparente de distribución.

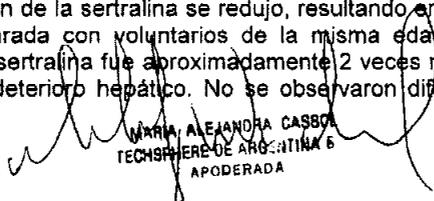
Metabolismo y excreción: la sertralina sufre un amplio metabolismo de primer paso hepático. El principal metabolito en plasma, N-demetilsertralina, es sustancialmente menos activo que la sertralina (cerca de 20 veces) *in vitro* y no hay evidencia de actividad en modelos de depresión *in vivo*. La vida media de N-demetilsertralina está en el rango de 62-104 horas. La sertralina y N-demetilsertralina son extensamente metabolizados en el hombre y los metabolitos resultantes son excretados con las heces y la orina en cantidades similares. Sólo una pequeña cantidad (< 0,2%) de la sertralina es excretada por orina sin modificación.

Farmacocinética en poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos: la farmacocinética de la sertralina en pacientes pediátricos con TOC es comparable con la de los adultos (aunque el metabolismo de la sertralina en pacientes pediátricos es un poco más eficiente). Sin embargo, se recomienda utilizar dosis menores en pacientes pediátricos, debido a su menor peso corporal (especialmente aquellos pacientes entre 6 y 12 años), para evitar niveles plasmáticos excesivos.

Pacientes ancianos: la depuración plasmática de la sertralina en un grupo de 16 pacientes ancianos (8 de sexo masculino, 8 de sexo femenino) tratados durante 14 días a una dosis de 100 mg/día fue aproximadamente 40% menor que en un grupo de individuos más jóvenes (25 a 32 años). Por lo tanto, el estado de equilibrio en pacientes de mayor edad debería ser alcanzado luego de dos a tres semanas. El mismo estudio mostró un clearance disminuido de demetilsertralina en hombres de mayor edad pero no en mujeres de mayor edad.

Enfermedad hepática: el deterioro hepático puede afectar la eliminación de la sertralina. En pacientes con deterioro hepático leve crónico (n=10; 8 pacientes con valores de Child Pugh de 5-6 y 2 pacientes con valores de Child Pugh de 7-8) que recibieron 50 mg de sertralina por día durante 21 días, la depuración de la sertralina se redujo, resultando en aproximadamente una exposición 3 veces mayor comparada con voluntarios de la misma edad sin deterioro hepático (n=10). La exposición a demetilsertralina fue aproximadamente 2 veces mayor comparada con voluntarios de la misma edad sin deterioro hepático. No se observaron diferencias significativas en la unión a


MARÍA ALEJANDRA CASBOA
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
APODERADA

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TECNICO



proteínas plasmáticas entre los dos grupos. No se han estudiado los efectos de la sertralina en pacientes con deterioro hepático moderado y severo.

Enfermedad renal: la sertralina es metabolizada ampliamente; la excreción de la droga intacta en orina es una ruta menor de eliminación. En voluntarios con deterioro renal leve a moderado (depuración creatinina = 30-60 ml/min), moderado a severo (depuración creatinina = 10-29 ml/min) o severo (en hemodiálisis) (n=10 en cada grupo), la farmacocinética y unión a proteínas de 200 mg de sertralina por día durante 21 días no fueron distintas de las de voluntarios de igual edad sin deterioro renal (n=12). Por lo tanto, la farmacocinética de múltiples dosis de sertralina no parece ser afectada por el deterioro renal.

POSOLOGIA - MODO DE ADMINISTRACION:

Los comprimidos de sertralina deben administrarse una vez al día, ya sea a la mañana o a la noche. Pueden administrarse con o sin las comidas.

Tratamiento inicial:

Trastorno depresivo mayor y trastorno obsesivo compulsivo: se deben administrar 50 mg/día de sertralina.

Trastorno de angustia con o sin agorafobia, trastorno por estrés postraumático y trastorno de ansiedad social: la terapia debe iniciarse con 25 mg/día. Luego de una semana, la dosis se debe aumentar a 50 mg una vez al día.

Trastorno disfórico premenstrual: el tratamiento con sertralina debe comenzar con una dosis de 50 mg/día, ya sea todos los días durante el ciclo menstrual o bien durante la fase lútea del ciclo menstrual, en función de la evaluación clínica.

Ajustes posológicos:

Trastorno depresivo mayor, trastorno obsesivo compulsivo (TOC), trastorno de angustia con o sin agorafobia y trastorno por estrés postraumático: los pacientes que no responden a una dosis de 50 mg pueden beneficiarse con un incremento de la dosis. Los cambios de dosis deben ser hechos con intervalos de al menos una semana, hasta un máximo de 200 mg/día. Los cambios en la dosis no deben ser hechos con mayor frecuencia que una vez por semana debido a que la vida media de la sertralina es de 24 horas. El comienzo del efecto terapéutico se puede notar en 7 días. Sin embargo, usualmente se requieren periodos más largos para demostrar respuesta terapéutica, especialmente en TOC.

Trastorno disfórico premenstrual: Las pacientes que no responden a la dosis de 50 mg/día pueden beneficiarse con un incremento de la dosis (con incrementos de 50 mg/ciclo menstrual) hasta un máximo de 150 mg/día si el tratamiento se administra diariamente durante todo el ciclo menstrual o hasta un máximo de 100 mg/día cuando el tratamiento se administra durante la fase lútea del ciclo menstrual. En este último caso se deberá aumentar la dosis 50 mg/día durante tres días al comienzo de cada fase lútea.

Terapia de mantenimiento prolongada:

La dosificación durante la terapia de mantenimiento prolongada debe mantenerse en el nivel efectivo más bajo, con el ajuste subsiguiente dependiendo de la respuesta terapéutica.

Uso en pacientes pediátricos (exclusivamente para trastorno obsesivo compulsivo):

La seguridad y eficacia de la sertralina ha sido establecida en pacientes pediátricos con TOC de 6 a 17 años. La terapia de pacientes pediátricos con TOC de 6 a 12 años debe comenzar con 25 mg/día, aumentando a 50 mg/día luego de una semana. La administración de la sertralina a pacientes pediátricos con TOC de 13 a 17 años debe comenzar con 50 mg/día.

Ajustes posológicos en pacientes pediátricos: la sertralina tiene una vida media de eliminación de aproximadamente un día; los cambios en la dosificación deben hacerse en intervalos no menores a una semana. En caso de falta de respuesta, la dosis subsiguiente puede ser aumentada en incrementos de 50 mg/día, hasta 200 mg/día según sea necesario. Con dosis mayores a 50 mg/día, se debe considerar el menor peso corporal de los niños comparado con los adultos para evitar dosis excesivas.

Posologías especiales:

Uso en ancianos: el mismo rango de dosis puede ser utilizado tanto en ancianos como en pacientes más jóvenes. Más de 700 pacientes ancianos (> 65 años) han participado en estudios clínicos que han demostrado la eficacia de la sertralina en esta población de pacientes. El patrón e incidencia de efectos adversos en ancianos fue similar al obtenido en pacientes más jóvenes.

Uso en pacientes con deterioro hepático: los resultados de los estudios farmacocinéticos en voluntarios con daño hepático sugieren que la sertralina debe ser usada con gran cautela en

MARIA ALEJANDRA CASSOL
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
MODERADA

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO

pacientes con enfermedad hepática empleando menores dosis iniciales y/o mayores intervalos entre tomas.

Uso en pacientes con deterioro renal: la sertralina es ampliamente metabolizada. La excreción de la sertralina como droga intacta en la orina es una ruta de eliminación menor. Por consiguiente, la dosis de la sertralina no debe ser ajustada en caso de deterioro renal.

CONTRAINDICACIONES:

Hipersensibilidad conocida a la droga o a cualquiera de los componentes de la formulación.
Uso concomitante junto con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAOs) (ver Advertencias).
Uso concomitante junto con pimozida (ver Interacciones con otros fármacos).
Embarazo.
Lactancia.

ADVERTENCIAS:

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en niños y adolescentes con depresión mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos y menores de 18 años tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el trastorno depresivo mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

Inhibidores de la monoaminoxidasa:

Han sido informados casos de reacciones serias, algunas veces fatales, en pacientes que recibieron sertralina en combinación con un inhibidor de la monoaminoxidasa (IMAO), incluyendo los IMAO selectivos, selegilina y los IMAO reversibles, moclobemida. Se presentaron algunos casos con características que hacen recordar el síndrome serotoninérgico cuyos síntomas incluyen: hipertermia, rigidez, mioclonías, inestabilidad autonómica con una posible fluctuación rápida de los signos vitales, cambios del estado mental que incluyen confusión, irritabilidad y agitación extrema progresando hasta el delirio y coma. En consecuencia, la sertralina no debe utilizarse en combinación con un IMAO o dentro de los 14 días de discontinuar el tratamiento con un IMAO. De igual manera, por lo menos deben esperarse 14 días luego de discontinuar la sertralina, antes de comenzar con un IMAO (ver Contraindicaciones).

Abuso de medicamentos y dependencia:

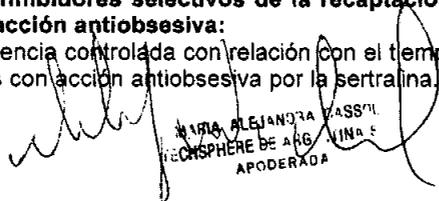
La experiencia clínica con sertralina anterior a la comercialización no reveló una tendencia para un síndrome de retirada o cualquier otro comportamiento en busca de droga. Sin embargo, como con cualquier medicamento activo en el SNC, los médicos deben evaluar con cuidado los antecedentes de los pacientes respecto del abuso de medicamentos y controlar a los pacientes observando si se presentan signos de uso equivocado o abuso (por ejemplo, desarrollo de tolerancia, incremento de dosis, comportamiento de búsqueda de droga).

Otras drogas serotoninérgicas:

Ver Interacciones.

Sustitución de otros inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), drogas antidepresivas o con acción antiobsesiva:

Hay una limitada experiencia controlada con relación con el tiempo óptimo de sustitución de ISRS, antidepresivos o drogas con acción antiobsesiva por la sertralina. Un juicio médico cuidadoso debe



MARÍA ALEJANDRA ZASSO
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
APODERADA

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TECNICO

ejercerse cuando se decide la sustitución, particularmente de las drogas de acción prolongada. La duración del período de "lavado" que debería existir previa a la sustitución de un ISRS a otro no ha sido aún establecida.

Activación de manía/hipomanía:

Durante los estudios previos a la comercialización de la sertralina se detectó manía o hipomanía en aproximadamente 0,4% de los pacientes tratados. También fue informada activación de manía/hipomanía en una pequeña proporción de pacientes con desórdenes afectivos mayores tratados con otros antidepresivos y drogas con acción antiobsesiva.

Pérdida de peso:

Para algunos pacientes, una pérdida de peso significativa puede ser un resultado no deseado del tratamiento con la sertralina, pero en promedio, los pacientes en estudios clínicos controlados tuvieron una pérdida de peso mínima, alrededor de 450 g a 900 g, en comparación con cambios más pequeños en los tratados con placebo. Sólo raramente los tratamientos fueron discontinuados debido a pérdida de peso.

Convulsiones:

Las convulsiones son un riesgo potencial con los medicamentos con acción antidepresiva y antiobsesiva. Se han informado convulsiones en aproximadamente 0,08% de pacientes tratados con la sertralina durante el programa de desarrollo para el trastorno depresivo mayor, y en aproximadamente 0,2% durante el programa de desarrollo para TOC. En todos estos casos, la relación con la sertralina fue incierta. No se informaron convulsiones en pacientes tratados con la sertralina durante el programa de desarrollo para el trastorno de angustia. Como la sertralina no ha sido evaluada en pacientes con convulsiones, debe ser evitada en pacientes con epilepsia inestable; los pacientes con epilepsia controlada deben ser cuidadosamente monitoreados. El medicamento debe ser discontinuado en cualquier paciente que presente convulsiones.

Suicidio:

Dado que la posibilidad de intento de suicidio es inherente al trastorno depresivo mayor y puede persistir hasta que ocurra una remisión significativa, los pacientes deben ser estrechamente vigilados durante el curso temprano de la terapia. Las recetas para sertralina deben ser prescriptas para la menor cantidad de comprimidos, consistente con un buen manejo del paciente de manera de reducir el riesgo de sobredosis.

Debido a la ampliamente conocida comorbilidad que existe entre TOC, trastorno de angustia con o sin agorafobia, trastorno por estrés posttraumático, trastorno disfórico premenstrual, trastorno de ansiedad social y trastorno depresivo mayor, las mismas precauciones que se guardan al tratar pacientes con trastorno depresivo mayor aislado deben considerarse cuando se traten pacientes con cualquiera de los demás cuadros mencionados.

Efecto uricosúrico débil:

La sertralina está asociada con una disminución promedio de la uricemia de aproximadamente 7%. El significado clínico de este efecto uricosúrico débil es desconocido. No ha habido informes de insuficiencia renal aguda por el consumo de esta droga.

Sangrado anormal:

El riesgo de eventos de sangrado puede aumentar con el tratamiento con ISRS e ISRN (inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina), incluyendo sertralina. El uso concomitante de aspirina, antiinflamatorios no esteroideos, warfarina, y otros anticoagulantes pueden aumentar este riesgo. Se ha demostrado una asociación entre el uso de drogas que interfieren con la recaptación de serotonina y la ocurrencia de sangrado gastrointestinal en reportes de casos y estudios epidemiológicos (caso-control y diseño de cohorte). Se han informado casos relacionados con el uso de ISRS e ISRN de equimosis, hematomas, epistaxis, petequias y hasta hemorragias que ponen en riesgo la vida de los pacientes.

Los pacientes deben ser advertidos de los riesgos de sangrado asociados con el uso concomitante de sertralina con AINEs, aspirina u otras drogas que afecten la coagulación.

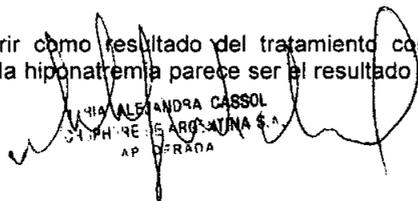
Utilización en pacientes con enfermedad concomitante:

La experiencia clínica con sertralina en pacientes con cierta enfermedad sistémica concomitante es limitada. Se recomienda cautela al utilizar sertralina en pacientes con enfermedades o condiciones que podrían afectar el metabolismo o las respuestas hemodinámicas.

La sertralina no ha sido evaluada o utilizada frecuentemente en pacientes con antecedentes recientes de infarto de miocardio o enfermedad cardíaca inestable. Los pacientes con estos diagnósticos fueron excluidos de estudios clínicos durante los ensayos anteriores a la comercialización del medicamento. Sin embargo, los electrocardiogramas de pacientes que recibieron sertralina evaluados en estudios clínicos doble ciego indican que la sertralina no induce cambios significativos en el ECG.

Hiponatremia:

La hiponatremia puede ocurrir como resultado del tratamiento con ISRS e ISRN, incluyendo sertralina. En muchos casos, la hiponatremia parece ser el resultado de un síndrome de secreción



ALEJANDRA CASSOL
TECH SPHERE ARGENTINA S.A.
AP. 1274



EUSEBIO BLEJMAN
TECH SPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TECNICO



inapropiada de hormona antidiurética (SIHAD). Se han reportado casos de niveles de sodio sérico por debajo de 110 mmol/L. Los pacientes de edad avanzada pueden tener mayor riesgo de desarrollar hiponatremia con ISRS e ISRN. También los pacientes que reciben diuréticos o que de alguna otra forma presentan depleción del volumen pueden tener un mayor riesgo (ver Uso en pacientes de edad avanzada). Se debe considerar la discontinuación de sertralina en pacientes con hiponatremia sintomática y debe instituirse una intervención médica apropiada. Los signos y síntomas de hiponatremia incluyen cefalea, dificultad para concentrarse, trastornos de la memoria, confusión, debilidad e inestabilidad lo cual puede conducir a caídas. Los signos y síntomas asociados con los casos más severos y/o agudos han incluido alucinaciones, síncope, convulsiones, coma, paro respiratorio y muerte.

PRECAUCIONES:**Interacciones con otros fármacos:**

Inhibidores de la monoaminoxidasa: ver Contraindicaciones, Advertencias.

Pimozida: niveles aumentados de pimozida han sido demostrados en un estudio de dosis baja única de pimozida (2 mg) con coadministración de sertralina. Estos niveles aumentados de pimozida no estuvieron asociados con ningún cambio en el ECG. El mecanismo de esta interacción es desconocido. Debido al estrecho índice terapéutico de la pimozida, la administración concomitante de sertralina y pimozida está contraindicada.

Tramadol: El tramadol se metaboliza en parte por el CYP2D6 y en parte por otra isoenzima del citocromo P450, el CYP3A4. El metabolito generado por el CYP2D6 (denominado M1) es farmacológicamente activo. El uso concomitante con sertralina y otras drogas que saturan el CYP2D6 incrementa la concentración plasmática del tramadol y disminuye la del M1. Se desconoce el impacto de esta alteración en la eficacia y/o seguridad del tramadol. Asimismo el tramadol es un inhibidor débil de la recaptación de serotonina, por lo tanto el uso concomitante con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) incrementa el riesgo de síndrome serotoninérgico. Reportes espontáneos post-comercialización sugieren una incidencia incrementada de convulsiones con el uso concomitante de tramadol y un ISRS. Por todo lo expuesto debe aplicarse gran precaución en el uso concomitante de sertralina y tramadol.

Litio: en estudios controlados con placebo en voluntarios normales, la coadministración de la sertralina con litio no alteró significativamente la farmacocinética del litio, pero resultó en un incremento en el temblor, en comparación con placebo, indicando una posible interacción farmacodinámica. Al coadministrar la sertralina con medicamentos tales como litio, los cuales pueden actuar vía mecanismos serotoninérgicos, se debe monitorear apropiadamente a los pacientes.

Fenitoína: un estudio controlado con placebo en voluntarios normales sugirió que la administración crónica de 200 mg/día de sertralina no produce una inhibición clínicamente importante del metabolismo de fenitoína. No obstante, se recomienda monitorear las concentraciones plasmáticas de fenitoína luego de comenzar la terapia con la sertralina, realizando los ajustes apropiados a la dosis de fenitoína. Además, la coadministración de fenitoína puede causar una reducción de los niveles plasmáticos de sertralina.

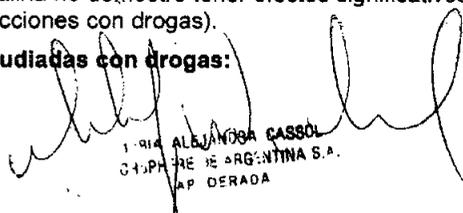
Sumatriptán y otros triptanos: han habido pocos informes posteriores a la comercialización reportando pacientes con debilidad, hiperreflexia, incoordinación, confusión, ansiedad y agitación luego del uso de la sertralina y sumatriptán u otros triptanos. Si el tratamiento concomitante de sertralina y sumatriptán u otro triptano está clínicamente justificado, se recomienda un control apropiado del paciente (ver Advertencias, Otras drogas serotoninérgicas).

Otras drogas serotoninérgicas: la coadministración de la sertralina con otras drogas que aumentan los efectos de la neurotransmisión serotoninérgica, como el triptofano o fenfluramina o agonistas 5-HT, debe ser realizada con precaución y evitada en lo posible debido a la potencial interacción farmacodinámica.

Depresores del SNC y alcohol: la coadministración de sertralina 200 mg diarios, no potenció los efectos del alcohol, carbamazepina, haloperidol o fenitoína sobre las funciones cognitivas y psicomotoras en sujetos sanos; sin embargo, no está recomendado el uso concomitante de la sertralina y alcohol.

Drogas ligadas a proteínas: como la sertralina se une a las proteínas plasmáticas, su potencial para interactuar con otras drogas que se unen a proteínas plasmáticas debe ser tenido en cuenta. Sin embargo, en tres estudios formales de interacción con diazepam, tolbutamida y warfarina respectivamente, la sertralina no demostró tener efectos significativos sobre la ligadura proteica del sustrato (ver Otras interacciones con drogas).

Otras interacciones estudiadas con drogas:



ALEJANDRA CASSOL
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
AP. DERAADA



EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TECNICO



Diazepam, tolbutamida: la coadministración de 200 mg diarios de sertralina con diazepam o tolbutamida provocó pequeños cambios estadísticamente significativos en algunos parámetros farmacocinéticos. *Cimetidina:* La coadministración con cimetidina causó una disminución sustancial de la depuración de la sertralina. El significado clínico de estos cambios se desconoce. *Atenolol:* La sertralina no tuvo efectos sobre la capacidad beta bloqueante adrenérgica del atenolol. *Glibenclamida, digoxina:* No se observó interacción de 200 mg diarios de sertralina con glibenclamida o digoxina. *Warfarina:* la coadministración de 200 mg diarios de sertralina con warfarina resultó en un pequeño pero estadísticamente significativo aumento en el tiempo de protrombina, cuyo significado clínico se desconoce. De acuerdo con esto, el tiempo de protrombina debe ser cuidadosamente monitoreado cuando se inicia o finaliza la terapia con sertralina.

Drogas metabolizadas por el citocromo P450 isoenzima CYP2D6 (en adelante: CYP2D6): muchos antidepresivos, por ejemplo, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRSs), incluyendo la sertralina, y la mayoría de los antidepresivos tricíclicos, inhiben la actividad bioquímica de CYP2D6, el cual metaboliza drogas, y así, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de las drogas coadministradas que son metabolizadas por la misma vía. Esta interacción potencial es de interés para las drogas que son metabolizadas primariamente por CYP2D6 y que tienen un índice terapéutico estrecho, por ejemplo, los antidepresivos tricíclicos y los antiarrítmicos de la Clase 1C, tales como propafenona y flecainida. Esta interacción puede ser un problema clínico importante de acuerdo con la extensión de la inhibición del CYP2D6 por el antidepresivo y el índice terapéutico de la droga coadministrada. Existe variabilidad entre los antidepresivos en la extensión de inhibición CYP2D6 clínicamente importante y de hecho la sertralina a dosis bajas tiene un efecto inhibitorio menos prominente que otras drogas de su clase. Sin embargo, incluso la sertralina tiene el potencial para causar inhibición clínicamente importante. Por lo tanto, el uso concomitante de una droga metabolizada por CYP2D6 con sertralina puede requerir dosis menores que las que se prescriben para dicha droga sola. Más aún, siempre que se elimine sertralina de la terapia concomitante, se puede requerir una dosis mayor de la droga coadministrada.

Drogas metabolizadas por otras isoenzimas CYP (CYP3A3/4, CYP2C9, CYP2C19, CYP1A2): CYP 3A3/4:

CYP 3A3/4: Los estudios de interacción *in vivo* han demostrado que la administración crónica de 200 mg/día de sertralina no inhibe la 6-betahidroxilación del cortisol endógeno o el metabolismo de carbamazepina o terfenadina mediado por el CYP 3A3/4. Además, la administración crónica de 50 mg/día de sertralina no inhibe el metabolismo de alprazolam mediado por CYP 3A3/4. Los datos sugieren que la sertralina no es un inhibidor clínicamente relevante de CYP 3A3/4. *CYP 2C9:* la aparente falta de efectos clínicos significativos de la administración crónica de 200 mg diarios de sertralina sobre las concentraciones plasmáticas de tolbutamida, fenitoína y warfarina sugieren que la sertralina no es un inhibidor clínicamente importante de CYP2C9 (ver arriba: Fenitoína; Otras interacciones estudiadas con drogas). *CYP2C19:* la falta aparente de efectos clínicamente significativos de la administración crónica de 200 mg diarios de sertralina sobre la concentración plasmática de diazepam sugiere que la sertralina no es un inhibidor clínicamente importante de CYP2C19 (ver arriba: Otras interacciones estudiadas con drogas). *CYP1A2:* los estudios *in vitro* indican que la sertralina tiene bajo, o ningún potencial para inhibir CYP1A2.

Interferencia con las pruebas de laboratorio:

Los estudios clínicos pre-comercialización han mostrado elevaciones asintomáticas en las transaminasas séricas (GOT y GPT) con incidencia infrecuente (aproximadamente 0,8%), en asociación con sertralina. Estos incrementos usualmente ocurrieron entre las semanas 1 a 9 del tratamiento. Las enzimas mencionadas volvieron a valores normales rápidamente al discontinuar el tratamiento.

La terapia con sertralina se ha asociado con pequeños incrementos en la media de colesterolemia total (aproximadamente 3%) y trigliceridemia (aproximadamente 5%) y pequeña disminución en la media de uricemia (aproximadamente 7%), que no aparentan ser clínicamente importantes.

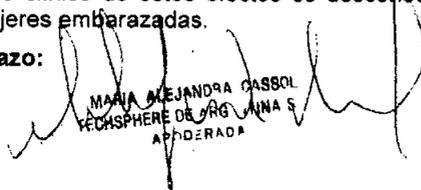
Asociación con terapia electroconvulsiva:

No se ha estudiado el uso combinado de sertralina y terapia electroconvulsiva.

Teratogenicidad:

Han sido realizados estudios de reproducción en ratas y conejos a dosis hasta aproximadamente 20 y 10 veces la dosis máxima diaria humana en mg/kg, respectivamente. No hubo evidencia de teratogenicidad a ningún nivel de dosis. Sin embargo, a niveles de dosis que corresponden aproximadamente a 2,5 a 10 veces la dosis máxima diaria humana en mg/kg, la sertralina fue asociada con retardo en la osificación de los fetos, probablemente secundario a efectos sobre las madres. En estas especies hubo una disminución de la supervivencia neonatal después de la administración de sertralina a la madre a dosis aproximadamente 5 veces la dosis humana máxima en mg/kg. El significado clínico de estos efectos es desconocido. No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas.

Uso durante el embarazo:


MARÍA ALEJANDRA CASSOL
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
APROBADA


EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO



ESTA DROGA NO DEBERÁ UTILIZARSE DURANTE EL EMBARAZO. Las mujeres fértiles deben emplear un método anticonceptivo adecuado si están tomando sertralina.

Un estudio retrospectivo que comparó un grupo de madres a las que se les administraba un ISRS con un grupo de control mostró una incidencia aproximadamente seis veces mayor de hipertensión pulmonar en el neonato cuando el fármaco se administró después de la semana 20. No se ha establecido al presente una relación causal entre el consumo de ISRS y la hipertensión pulmonar ni se ha determinado a este respecto diferencia relativa entre los distintos ISRS.

Uso durante la lactancia:

ESTA DROGA NO DEBERÁ USARSE DURANTE LA LACTANCIA. Si el médico considera necesario aplicar esta droga en pacientes que están lactando, deberá interrumpirse la lactancia. Estudios aislados en un muy pequeño número de madres que amamantan y sus hijos, indican que cantidades variables de sertralina y/o su metabolito fueron excretados en la leche materna. Cuando se detectaron niveles en la leche materna, estos fueron menos de 1/10 de las concentraciones en la sangre de la madre. Se han informado síntomas luego de la comercialización, incluyendo aquellos compatibles con las reacciones de discontinuación, en algunos neonatos cuyas madres han estado en tratamiento con inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, incluyendo la sertralina.

Efectos en la capacidad de conducir y operar maquinarias:

Estudios de farmacología clínica han demostrado que la sertralina no tiene efectos en el rendimiento psicomotor. Sin embargo, se debe advertir a los pacientes que los medicamentos que actúan sobre el sistema nervioso central pueden afectar adversamente a algunos pacientes en la capacidad de manejar y conducir maquinarias.

Uso en pacientes con insuficiencia hepática y/o renal:

Ver Posologías especiales.

REACCIONES ADVERSAS:

Reacciones adversas observadas en estudios clínicos controlados contra placebo:

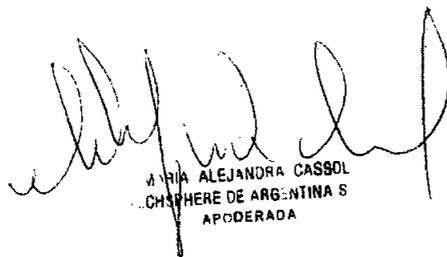
En Tabla 1 se enumeran las reacciones adversas más comunes asociadas con el uso de sertralina en el tratamiento de adultos tratados por trastorno depresivo mayor, TOC, trastorno de angustia, trastorno por estrés postraumático, trastorno disfórico premenstrual y trastorno de ansiedad social (datos combinados de estudios clínicos).

En Tabla 2 se enumeran las reacciones adversas con incidencia no menor al 2% y superior a la del placebo, para los mismos estudios (resultados combinados).

En Tabla 3 se enumeran las reacciones adversas que llevaron a discontinuación del tratamiento (datos combinados de estudios clínicos).

En Tabla 4 se enumeran las reacciones adversas sexuales con incidencia no menor al 2% y superior a la del placebo, para los mismos estudios (resultados combinados).

La sertralina mostró un perfil de seguridad similar en todos los estudios realizados.


MARÍA ALEJANDRA CASSOL
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
APODERADA


EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO

Tabla 1 - Reacciones adversas más frecuentes detectadas en estudios clínicos pre-comercialización comparadas con placebo (en porcentaje)

Sistema orgánico / Reacciones adversas	Trastorno depresivo mayor		Trastorno obsesivo compulsivo		Trastorno de angustia		Trastorno por estrés postraumático		Trastorno disfórico premenstrual (dosif. Diaria) (2)		Trastorno disfórico premenstrual (dosif. Fase lútea)		Trastorno de ansiedad social	
	Sertral.	Placebo	Sertral.	Placebo	Sertral.	Placebo	Sertral.	Placebo	Sertral.	Placebo	Sertral.	Placebo	Sertral.	Placebo
Trastornos de sistema nervioso autonómico														
Eyacuación anormal (1)	7	<1	17	2	19	1	11	1	N/A	N/A	N/A	N/A	14	-
Sequedad bucal	16	9	14	9	15	10	11	6	6	3	10	3	12	4
Ergoración incrementada	8	3	6	1	5	1	4	2	6	<1	3	0	11	2
Trastornos de sist. Nerv. central y periférico														
Somnolencia	13	6	15	8	15	9	13	9	7	<1	2	0	9	6
Tembor	11	3	8	1	5	1	5	1	2	0	<1	<1	9	3
Mareos	12	7	17	9	10	10	8	5	6	3	7	5	14	6
General														
Fatiga	11	8	14	10	11	6	10	5	16	7	10	<1	12	6
Doler	1	2	3	1	3	3	4	6	6	<1	3	2	1	3
Malestar	<1	1	1	1	7	14	10	10	9	5	7	5	8	3
Trastornos Gastrointestinales														
Dolor abdominal	2	2	5	5	6	7	6	5	7	<1	3	3	5	5
Anorexia	3	2	11	2	7	2	8	2	3	2	5	0	6	3
Constipación	8	6	6	4	7	3	3	3	2	3	1	2	5	3
Diarrea / heces blandas	18	9	24	10	20	9	24	15	13	3	13	7	21	8
Dispepsia	6	3	10	4	10	8	6	6	7	2	7	3	13	5
Náuseas	26	12	30	11	29	18	21	11	23	9	13	3	22	8
Trastornos psiquiátricos														
Agitación	6	4	6	3	6	2	5	5	2	<1	1	0	4	2
Insomnio	16	9	28	12	25	18	20	11	17	11	12	10	25	10
Disminución de la libido	1	<1	11	2	7	1	7	2	11	2	4	2	9	3

(1) Mayormente eyacuación retrasada. (2) Los datos obtenidos para los dos regimenes de dosificación en el trastorno disfórico premenstrual no son comparables entre si.

MARIA ALEJANDRA PRINCE
 GERENTE DE ASESORIA
 TECNICA
 APOYADA

EUGENIO BREJMAN
 GERENTE DE ASISTENCIA
 TECNICA
 DIRECTOR TECNICO

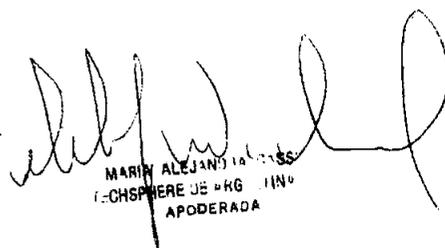
3874
 FOLIO 540
 2010

Tabla 2. Reacciones adversas con incidencia mayor al 2% comparadas con placebo, en porcentaje (resultados combinados de todos los estudios clínicos pre-comercialización)

Se exceptúan reacciones adversas con frecuencia similar a la de placebo, las que son las siguientes: dolor abdominal, dolor de espalda, flatulencia, dolor, faringitis, trastorno respiratorio, infección de tracto respiratorio superior.

<i>Sistema orgánico / Reacciones adversas</i>	Sertralina	Placebo
Trastornos de sistema nervioso autonómico		
Eyacuación anormal (1)	14	1
Sequedad bucal	14	8
Sudoración incrementada	7	2
Trastornos de sistema nervioso central y periférico		
Somnolencia	13	7
Mareos	12	7
Cefalea	25	23
Parestesia	2	1
Temblor	8	2
Trastornos de piel y anexos		
Enrojecimiento	3	2
Trastornos gastrointestinales		
Anorexia	6	2
Constipación	6	4
Diarrea / heces blandas	20	10
Dispepsia	8	4
Náusea	25	11
Vómitos	4	2
General		
Fatiga	12	7
Trastornos Psiquiátricos		
Agitación	5	3
Ansiedad	4	3
Insomnio	21	11
Disminución de la libido	6	2
Nerviosismo	5	4
Órganos de los sentidos		
Visión anormal	3	2

(1) Mayormente eyacuación retrasada.



MARÍA ALEJANDRA
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
APODERADA

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO

Tabla 3. Reacciones adversas más comunes asociadas con discontinuación del tratamiento en ensayos clínicos pre-comercialización, en porcentaje (incidencia no menor al doble de la de placebo y por lo menos del 1%)

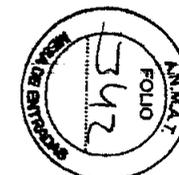
Reacciones adversas	Resultados combinados de todos los estudios	Trastorno depresivo mayor	Trastorno obsesivo compulsivo	Trastorno de angustia	Trastorno por estrés postraumático	Trastorno disfórico premenstrual (dosif. diaria)	Trastorno disfórico premenstrual (dosif. fase lútea)	Trastorno de ansiedad social
Dolor abdominal	-	-	-	-	-	-	-	1
Agitación	-	1	-	2	-	-	-	-
Ansiedad	-	-	-	-	-	-	-	2
Diarrea / heces blandas	2	2	2	1	-	2	-	-
Mareos	-	-	1	-	-	-	-	-
Sequedad bucal	-	1	-	-	-	-	-	-
Dispepsia	-	-	-	1	-	-	-	-
Eyacuación anormal (1)	1	1	1	2	-	N/A	N/A	2
Fatiga	-	-	-	-	-	-	-	2
Cefalea	1	2	-	-	1	-	-	2
Tuforadas de calor	-	-	-	-	-	-	1	-
Insomnio	2	1	3	2	-	-	1	3
Náusea	3	4	3	3	2	2	1	2
Nerviosismo	-	-	-	-	-	2	-	-
Palpitaciones	-	-	-	-	-	-	1	-
Somnolencia	1	1	2	2	-	-	-	-
Temblor	-	2	-	-	-	-	-	-

(2) Mayormente eyacuación retrasada.

INIA ANATOMIA CASBA
 GALPHERE DE ARGENTINA S.A.
 APODERADA

EUGENIA BIEJMAN
 TECNICA DE ARGENTINA S.A.
 DIRECTOR TECNICO

3874



Disfunciones sexuales masculinas y femeninas con ISRS:

Aunque a menudo ocurren cambios en el deseo sexual, desempeño sexual y satisfacción sexual como manifestaciones de un trastorno psiquiátrico, también pueden deberse a un tratamiento farmacológico. En particular, existe alguna evidencia que sugiere que los ISRS pueden causar experiencias sexuales frustrantes.

Estimaciones confiables de la incidencia y severidad de experiencias frustrantes involucrando deseo sexual, desempeño y satisfacción son difíciles de obtener, sin embargo, en parte debido a que los pacientes y médicos pueden ser reticentes a discutir sobre ellas. Por consiguiente, las estimaciones de la incidencia de experiencias sexuales frustrantes citadas en este prospecto pueden ser inferiores a la incidencia real.

En estudios clínicos controlados contra placebo, las incidencias reportadas de reacciones adversas sexuales se resumen en Tabla 4. Se indican las de incidencia de 2% y mayor.

Tabla 4. Incidencias de reacciones adversas sexuales con incidencia de 2% y mayor

Población	Sertralina	Placebo
VARONES		
Eyacuación anormal	14%	1%
MUJERES Y VARONES		
Disminución de la libido	6%	1%

No existen estudios adecuados y bien controlados que examinen la disfunción sexual por tratamiento con sertralina.

Todos los ISRS se han relacionado con priapismo.

Dado que es difícil conocer el riesgo preciso de disfunciones sexuales asociadas con el uso de ISRS, los médicos deberían inquirir rutinariamente acerca de tales posibles reacciones adversas.

Otras reacciones adversas en pacientes pediátricos:

Los estudios clínicos realizados en pacientes pediátricos mostraron un perfil de reacciones adversas similar al de los adultos, no obstante se observaron algunas reacciones adversas adicionales con una tasa no menor al 2% y no menor del doble de placebo. Estas reacciones adversas fueron: fiebre, hiperkinesia, incontinencia urinaria, reacciones agresivas, sinusitis, epistaxis y púrpura.

Otras reacciones adversas observadas en la evaluación pre-comercialización de sertralina:

Se enumeran a continuación las distintas reacciones adversas observadas en los diversos estudios clínicos, por lo menos en una ocasión, independientemente del tipo de estudio realizado. Las reacciones adversas se clasifican usando un Diccionario de terminología OMS. No se incluyen las reacciones adversas ya incluidas en las tablas mencionadas anteriormente. Debe enfatizarse que aunque los eventos reportados ocurrieron durante el tratamiento con sertralina no fueron necesariamente causados por ella.

Los eventos se categorizan por sistema orgánico y se enlistan en orden decreciente de frecuencia, acorde a las definiciones siguientes: Frecuentes: se observan en no menos de 1/100 pacientes (no se incluyen los enumerados en las Tablas anteriores). Infrecuentes: se observan en 1/100 a 1/1000 pacientes. Raros: se observan en menos de 1/1000 pacientes.

Trastornos del sistema nervioso autónomo: *frecuentes:* impotencia; *infrecuentes:* rubor facial, salivación incrementada, sudor frío, midriasis; *raros:* palidez, glaucoma, priapismo, vasodilatación.

Cuerpo como totalidad: *frecuentes:* dolor de espalda, astenia, incremento de peso; *infrecuentes:* fiebre, rigidez, edema generalizado; *raros:* edema facial, estomatitis aftósica, reacción alérgica, alergia.

Sistema cardiovascular: *frecuentes:* palpitaciones, dolor de pecho; *infrecuentes:* hipertensión, taquicardia, mareo postural, hipotensión postural, edema periorbital, edema periférico, hipotensión, isquemia periférica, síncope, edema; *raros:* dolor precordial, dolor subesternal, hipertensión agravada, infarto de miocardio, trastorno cerebrovascular.

Sistema nervioso central y periférico: *frecuentes:* hipertonía, hipoestesia; *infrecuentes:* tics nerviosos, confusión, hiperkinesia, vértigo, ataxia, migraña, coordinación anormal, hiperestesia, calambres en las piernas, marcha anormal, nistagmo, hipokinesia; *raros:* disfonía, coma, disquinesia, hipotonía, ptosis, coreoatetosis, hiporreflexia.

MARIA ALEJANDRA GASSOL
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
APCÓDAMA

EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO



Sistema endocrino: *raros:* exoftalmos, ginecomastia.

Sistema digestivo: *frecuentes:* incremento del apetito; *infrecuentes:* disfagia, eructos, gastroenteritis, esofagitis, agravamiento de caries dentales; *raros:* melena, glositis, hiperplasia de enclas, hipo, estomatitis, tenesmo rectal, colitis, diverticulitis, incontinencia fecal, gastritis, hemorragia rectal, úlcera péptica hemorrágica, proctitis, estomatitis ulcerativa, edema de lengua, ulceración de lengua.

Sistema sanguíneo y linfático: *raros:* anemia, hemorragia de la cámara anterior del ojo.

Metabólicos y nutricionales: *infrecuentes:* sed; *raros:* hipoglicemia, reacción hipoglicémica.

Sistema musculoesquelético: *frecuentes:* mialgia; *infrecuentes:* artralgia, distonía, artrosis, calambres musculares, debilidad muscular.

Sistema respiratorio: *frecuentes:* rinitis; *infrecuentes:* tos, disnea, infección de tracto respiratorio superior, epistaxis, broncospasmo, sinusitis; *raros:* hiperventilación, bradipnea, estridor, apnea, bronquitis, hemoptisis, hipoventilación, laringismo, laringitis.

Piel y anexos: *infrecuentes:* prurito; acné, urticaria, alopecia, piel seca, enrojecimiento eritematoso, enrojecimiento maculopapular, fotosensibilidad; *raros:* enrojecimiento folicular, eczema, dermatitis, dermatitis de contacto, erupción bulbosa, hipertrichosis, decoloración de la piel, erupción pustulosa.

Órganos de los sentidos: *frecuentes:* tinnitus; *infrecuentes:* anomalías de la acomodación, conjuntivitis, dolor de oído, dolor ocular; *raros:* xeroftalmia, fotofobia, diplopía, secreción lacrimal anormal, escotoma, defecto de campo visual, hiperacusia, trastorno laberíntico.

Sistema urogenital: *infrecuentes:* trastorno menstrual, dismenorrea, sangrado intermenstrual, hemorragia vaginal, amenorrea, leucorrea, frecuencia miccional, poliuria, retención urinaria, disuria, nocturia, incontinencia urinaria; *raros:* dolor mamario, menorragia, balanopostitis, agrandamiento de mamas, vaginitis atrofica, mastitis femenina aguda, cistitis, oliguria, pielonefritis, hematuria, dolor renal, tenesmo vesical.

Hígado y sistema biliar: *raro:* función hepática anormal.

Trastornos psiquiátricos: *frecuentes:* bostezo, otras disfunciones sexuales masculinas, otras disfunciones sexuales femeninas; *infrecuentes:* depresión, amnesia, rechinar de dientes, labilidad emocional, apatía, sueños anormales, euforia, paranoia, alucinaciones, reacción agresiva, depresión agravada, delusiones; *raros:* síndrome de retirada, ideación suicida, incremento de la libido, sonambulismo, ilusión.

Otras reacciones adversas reportadas post-comercialización:

Desde la introducción de sertralina clorhidrato en el mercado se han reportado las siguientes reacciones adversas (que pueden no tener relación causal con la droga): insuficiencia renal aguda, reacción anafilactolde, angioedema, ceguera, neuritis óptica, cataratas, tiempo de coagulación incrementado, bradicardia, bloqueo AV, arritmia atrial, prolongación del intervalo QT, taquicardia ventricular (incluyendo torsade de pointes), hipotiroidismo, agranulocitosis, anemia aplásica, pancitopenia, leucopenia, trombocitopenia, síndrome lúpico, enfermedad del suero, hiperglicemia, galactorrea, hiperprolactinemia, síntomas extrapiramidales, crisis oculógira, síndrome serotoninérgico, psicosis, hipertensión pulmonar, reacción cutánea severa potencialmente fatal, tal como el síndrome de Stevens-Johnson, vasculitis, fotosensibilidad y otros trastornos cutáneos severos, pancreatitis.

También se reportaron en uno o más pacientes reacciones hepáticas que aparentaron ser reversibles en la mayoría de los casos al discontinuar el tratamiento incluyendo: enzimas elevadas, bilirrubinemia incrementada, hepatomegalia, hepatitis, ictericia, dolor abdominal, vómitos, falla hepática y muerte.

SOBREDOSIFICACION:

Experiencia en humanos:

Se ha informado sobredosis de hasta 6 gramos de sertralina como droga única, pero no se han informado casos fatales. Los síntomas de sobredosis con sertralina sólo incluyeron somnolencia, náuseas, vómitos, taquicardia, cambios en el ECG, ansiedad y pupilas dilatadas. El tratamiento fue primariamente de apoyo e incluyó control y utilización de carbón activado o catárticos e hidratación.

Aunque no hubo informes de muertes con sertralina administrada sola, hubo 4 muertes que involucraron sobredosis de sertralina en combinación con otras drogas y/o alcohol. Por lo tanto, cualquier sobredosis debe ser tratada agresivamente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al hospital más cercano o comunicarse a los centros de toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247. Hospital A. Posadas (011) 4658-7777 / 4654-6648.

MARIA ALEJANDRA CASBOL
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
APROBADA

EUGENIA BEEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TECNICO

3874



Conservación: Conservar a temperatura ambiente, no mayor a 30°C, en su estuche original y al abrigo de la luz y el calor.

Presentaciones:

SERTRALINA TECHSPHERE 50 y 100 mg: Envases por 20, 30 y 60 comprimidos recubiertos.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

Elaborado en Galicia 2652, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

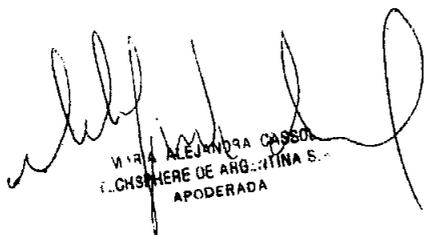
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

Avda. Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Eugenio A. Blejman, Farmacéutico.

Fecha de última revisión: octubre de 2010.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE
DE LOS NIÑOS


MARÍA ALEJANDRA CASSON
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
APODERADA


EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO



3874



PROYECTO DE ROTULO
SERTRALINA TECHSPHERE
SERTRALINA
20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA – LISTA IV

Lote:.....

Vencimiento:.....

Fórmula: cada comprimido recubierto contiene: Clorhidrato de sertralina 55,9 mg (equivalente a 50 mg de base). Excipientes (celulosa microcristalina, fosfato dibásico de calcio dihidratado, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Opadry® YS-01-7006, Opadry® YS-01-7003, amarillo ocaso FCF) c.s.

Conservación: Conservar a temperatura ambiente, no mayor a 30°C, en su estuche original y al abrigo de la luz y el calor.

Espec. Med. autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.....

Elaborado en Galicia 2652, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

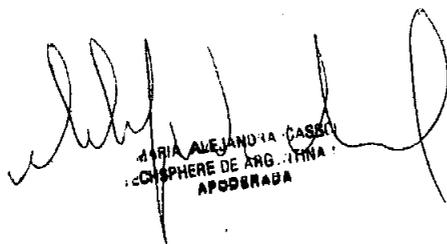
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

Avda. Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Eugenio A. Blejman, Farmacéutico.

Industria Argentina.

Nota: las presentaciones de 30 y 60 comprimidos recubiertos repetirán el mismo rótulo, cambiando solamente el contenido.


MARIA ALEJANDRA CASCO
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
APODERADA


EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TECNICO



3874



SERTRALINA TECHSPHERE

SERTRALINA

20 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA - LISTA IV

Lote:.....

Vencimiento:.....

Fórmula: cada comprimido recubierto contiene: Clorhidrato de sertralina 111,8 mg (equivalente a 100 mg de base). Excipientes (celulosa microcristalina, fosfato dibásico de calcio dihidratado, croscarmelosa sódica, hidroxipropilmetilcelulosa, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, Opadry® YS-01-7006, Opadry® YS-01-7003, rojo allura AC) c.s.

Conservación: Conservar a temperatura ambiente, no mayor a 30°C, en su estuche original y al abrigo de la luz y el calor.

Espec. Med. autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°.....

Elaborado en Galicia 2652, Ciudad Autónoma de Buenos Aires.

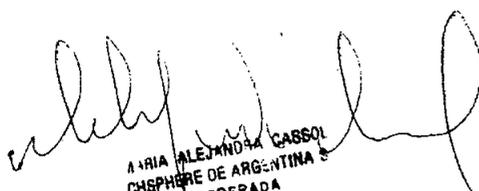
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.

Avda. Rivadavia 843, Avellaneda, Provincia de Buenos Aires.

Director Técnico: Eugenio A. Blejman, Farmacéutico.

Industria Argentina.

Nota: las presentaciones de 30 y 60 comprimidos recubiertos repetirán el mismo rótulo, cambiando solamente el contenido.


MARIA ALEJANDRA CASSOL
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
APODERADA


EUGENIO BLEJMAN
TECHSPHERE DE ARGENTINA S.A.
DIRECTOR TÉCNICO