



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

DISPOSICIÓN N° **8337**

BUENOS AIRES, 09 OCT 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-007379-15-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C. solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para el producto SEROPHENE / CITRATO DE CLOMIFENO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CITRATO DE CLOMIFENO 50 mg, autorizado por el Certificado N° 37.434.

Que los proyectos presentados se adecuan a la normativa aplicable Ley 16.463, Decreto N° 150/92 y Disposiciones N°: 5904/96 y 2349/97.

Que a fojas 107 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1.490/92 y 1886/14.

*WMA*  
*St*



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

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

**DISPOSICIÓN N° 8337**

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase los proyectos de prospectos de fojas 22 a 29, 30 a 37 y 38 a 45, desglosando de fojas 22 a 29, para la Especialidad Medicinal denominada SEROPHENE / CITRATO DE CLOMIFENO, forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS, CITRATO DE CLOMIFENO 50 mg, propiedad de la firma MERCK QUÍMICA ARGENTINA S.A.I.C., anulando los anteriores.

ARTICULO 2º. - Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 37.434 cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-0047-0000-007379-15-7

DISPOSICIÓN N°

**8337**

nc

2

Ing ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

8337

0-9 OCT 2015

**PROYECTO DE PROSPECTO**

**Serophene®**  
**Citrato de clomifeno**  
**Vía oral**

**Venta bajo receta****Industria Italiana****FÓRMULA**

Cada comprimido blanco ranurado contiene:

Citrato de clomifeno 50 mg

La fórmula química del citrato de clomifeno es 2-[p-(2-cloro-1,2- difenilvinil) fenoxi] trietilamina dihidro citrato

Una molécula de ácido cítrico se une químicamente con una molécula de la base orgánica, clomifeno.

El citrato de clomifeno es un análogo químico de otros compuestos triariletlenos como el clorotrianiseno y el inhibidor del colesterol, el triparanol.

Excipientes: Lactosa, Celulosa microcristalina, Almidón de maíz, Dióxido de silicio, Estearato de magnesio, Almidón glicolato de sodio cs.

**ACCIONES**

El citrato de clomifeno es un agente no esteroideo de administración oral, que puede inducir la ovulación en mujeres anovulatorias seleccionadas. Es una droga que presenta una potencia farmacológica considerable. Es indispensable realizar una cuidadosa evaluación y selección de la paciente y prestar mucha atención a la coordinación de la dosis antes del tratamiento con citrato de clomifeno. La selección y el manejo conservadores de la paciente contribuyen al éxito del tratamiento de la anovulación. El citrato de clomifeno induce la ovulación en la mayoría de las pacientes anovulatorias seleccionadas. Los diferentes criterios para la ovulación incluyen: un pico ovulatorio de la excreción de estrógenos seguido de niveles basales bifásicos de la curva de temperatura corporal; la excreción urinaria de pregnandiol a niveles postovulatorios, y hallazgos endometriales característicos de la fase lútea.

Una revisión de las once publicaciones que aparecieron entre 1964 y 1978 mostró que se producía el embarazo en 35% de las 5154 pacientes con disfunción ovulatoria que recibieron citrato de clomifeno.

Embarazos luego de la administración de citrato de clomifeno<sup>a</sup>

Número de pacientes	5154	Rango
Porcentaje de pacientes que ovulan <sup>b</sup>	75	50-94 %
Porcentaje de ciclos ovulatorios	53	33-69 %
Porcentaje de pacientes embarazadas	35	11-52 %
Porcentaje de nacimientos vivos	86	74-99,8%
Porcentaje de abortos	14	0,2-26 %
Porcentaje de nacimientos únicos	90	67-100 %
Porcentaje de sobrevida	99	98,2-100 %
Porcentaje de nacimientos múltiples	10	0-33 %
Porcentaje de sobrevida	96	82-100 %

<sup>a</sup> incluye pacientes que reciben un régimen posológico distinto al recomendado.

<sup>b</sup> promedio de los estudios.

MARIA EUGENIA BUTTI  
 DIRECTORA TÉCNICA OPERADA  
 M.P. 14.310 - 33.11.1994

Al parecer, la terapia con citrato de clomifeno media la ovulación mediante un aumento de la producción de las gonadotropinas por parte de la hipófisis. Éstas a su vez estimulan la maduración y la actividad endócrina del folículo ovárico, seguido del desarrollo y función del cuerpo lúteo. El aumento de la excreción urinaria de gonadotropinas y estrógeno sugiere participación de la hipófisis.

Los estudios con citrato de clomifeno con C<sup>14</sup> marcado han demostrado que en los humanos se absorbe fácilmente por vía oral, y que se excreta principalmente por las heces. A los 5 días se excreta un promedio de 51% de la dosis administrada. Después de la administración intravenosa, se excreta 37% en 5 días. La aparición de C<sup>14</sup> en las heces seis semanas después de la administración sugiere que el resto de la droga y/o sus metabolitos se excretan lentamente de un pool de recirculación enterohepático secuestrado.

### INDICACIONES

El citrato de clomifeno está indicado para el tratamiento de la insuficiencia ovulatoria en pacientes que deseen quedar embarazadas, cuyos maridos sean fértiles y potentes. Deben excluirse aquellos casos en los que haya impedimentos a esta meta o deben ser tratados de manera adecuada antes de comenzar con el tratamiento. La administración de citrato de clomifeno está indicada sólo en pacientes que presenten una disfunción ovárica probada y en las que se cumplan las siguientes condiciones:

1. Función hepática normal.
2. Indicaciones fisiológicas de estrógeno endógeno normal (según lo estimado por los frotis vaginales, la biopsia endometrial, la determinación de los niveles de estrógeno urinario, o para el sangrado en respuesta a la progesterona). Los niveles reducidos de estrógeno, si bien son menos favorables, no impiden que haya un tratamiento exitoso.
3. El tratamiento con citrato de clomifeno no es efectivo para aquellos pacientes que presentan insuficiencia primaria ovárica o hipofisaria. No puede sustituir un tratamiento apropiado de otros trastornos que provocan disfunción ovulatoria, por ej. Patología tiroidea o suprarrenal.
4. Se debe realizar una evaluación particularmente cuidadosa antes de comenzar el tratamiento con citrato de clomifeno en aquellas pacientes que presenten un sangrado uterino anormal. Es sumamente importante detectar lesiones neoplásicas.

### CONTRAINDICACIONES

Serophene® está contraindicado y no debe ser administrado en los siguientes casos:

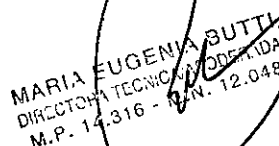
**Hipersensibilidad o alergia conocida a clomifeno o cualquiera de sus excipientes.**

#### Embarazo y lactancia

Aún cuando no se ha observado ningún efecto directo de la terapia con citrato de clomifeno sobre el feto humano, no se debe administrar el citrato de clomifeno en aquellos casos en los que se sospeche embarazo, ya que dichos efectos han sido reportados en animales. Debe registrarse la temperatura corporal basal durante todos los ciclos de tratamiento a fin de evitar la administración inadvertida del citrato de clomifeno al principio de un embarazo; y debe interrumpirse el tratamiento si se sospecha embarazo. Si luego de la administración de citrato de clomifeno la temperatura corporal basal es bifásica y no es seguida de una menstruación, debe descartarse la posibilidad de que haya un quiste de ovario y/o un embarazo. Debe postergarse el próximo ciclo hasta que no se haya determinado un correcto diagnóstico.

#### Enfermedad hepática

No debe utilizarse el citrato de clomifeno en las pacientes con hepatopatía o con antecedentes de disfunción hepática.



MARIA EUGENIA SUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA DE COORDINADA  
M.P. 14,316 - N.N. 12,048



8337



**Presencia de quistes ováricos QUE NO SE DEBE a síndrome de ovario poliquístico.**

**Endometriosis.**

**Cáncer de órganos genitales.**

**Sangrado uterino anormal**

Está contraindicado el uso del citrato de clomifeno en las pacientes con sangrado uterino anormal de origen desconocido.

**Presencia de trastornos de la coagulación o tromboflebitis.**

**Insuficiencia Ovárica de origen hipergonadotrófico o hiperprolactinéxico.**

**Ocurrencia de trastornos visuales durante tratamientos previos con clomifeno.**

**Disfunción adrenal o de tiroides no controlada o en la presencia de una lesión orgánica intracraneal como tumor pituitario.**

**Incompatibilidades**

No se conocen

#### **ADVERTENCIAS**

##### **Embarazo múltiple**

La paciente debe ser advertida de la posibilidad de embarazo múltiple después del tratamiento con Serophene®.

En las publicaciones revisadas, la incidencia de embarazos múltiples estuvo aumentada durante aquellos ciclos en los que se administró citrato de clomifeno. Entre los 1803 embarazos en los que se notificó el resultado, 90% eran fetos únicos y 10% fueron gemelares. Menos de 1% de los partos reportados dieron lugar a trillizos o más gemelares.

De estos múltiples embarazos, 96-99% terminaron en el nacimiento de recién nacidos vivos.

##### **Carcinoma de ovario**

Se desconoce si clomifeno aumenta el riesgo de carcinoma de ovario. Como precaución, el Comité de Seguridad de Medicamentos de Reino Unido, ha recomendado que clomifeno no debe normalmente ser usado por más de 6 ciclos.

##### **Síndrome de hiperestimulación ovárica**

El síndrome de hiperestimulación ovárica (SHO) ha sido reportado que ocurre en pacientes que reciben terapia con Serophene® para inducción de la ovulación.

##### **Síntomas visuales**

Se debe advertir a las pacientes que ocasionalmente pueden aparecer visión borrosa y/u otros síntomas visuales durante el tratamiento con citrato de clomifeno. Estos síntomas pueden hacer que actividades como conducir o manejar máquinas sean más riesgosas que de costumbre, particularmente bajo condiciones de iluminación variable. Si bien aún no se comprende su importancia (ver Reacciones Adversas), las pacientes que tengan cualquier síntoma visual deben interrumpir el tratamiento y someterse a una evaluación oftalmológica completa.

Am

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA OPERAS  
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

8337



## PRECAUCIONES

### Embarazo

Es esencial antes de cualquier ciclo de tratamiento confirmar que la paciente no está embarazada (confirmación por dosificación de  $\beta$ -hCG).

### Examen de la paciente y seguimiento

Antes de comenzar el tratamiento con Serophene® se debe realizar un examen ginecológico y un apropiado seguimiento debe ser hecho.

### Diagnóstico previo a la terapia con citrato de clomifeno

Se debe realizar una evaluación cuidadosa de las candidatas a recibir tratamiento con citrato de clomifeno. Debe realizarse un examen pélvico completo antes de comenzar con el tratamiento y se los debe repetir antes de cada ciclo subsiguiente. No se debe administrar citrato de clomifeno a las pacientes portadoras de quiste de ovario, ya que se puede producir un aumento ulterior de los ovarios.

Dado que la incidencia del carcinoma de endometrio y de los trastornos ovulatorios aumenta con la edad, siempre se debe hacer la biopsia de endometrio para descartar la primera de esas causas en dichas pacientes. Si se presentara un sangrado uterino anormal, es necesario realizar todas las medidas diagnósticas.

### Quiste de ovario

Un quiste de ovario puede crecer bajo terapia con clomifeno. Es esencial confirmar la no existencia de quiste de ovario antes de cualquier ciclo de tratamiento.

### Enfermedad hepática

Serophene® debe ser usado con precaución en pacientes con historia de disfunción hepática.

### Sobreestimulación ovárica durante el tratamiento con citrato de clomifeno

Para minimizar el peligro asociado al ocasional aumento anormal de tamaño de los ovarios durante el tratamiento con citrato de clomifeno (ver Reacciones Adversas), debe elegirse la dosis más baja que produzca buenos resultados. Algunas pacientes con el síndrome de ovario poliquístico son inusualmente sensibles a la gonadotropina y pueden tener una respuesta exagerada a las dosis habituales de citrato de clomifeno, por lo tanto, deben comenzar la terapia con la dosis recomendada más baja y la duración del tratamiento debe ser la más corta para el primer curso de terapia. El máximo agrandamiento de los ovarios, sea anormal o fisiológico, no ocurre sino hasta varios días después de haber interrumpido el citrato de clomifeno. La paciente que se queja de dolores pélvicos después de recibir citrato de clomifeno debe ser examinada cuidadosamente. Si apareciera un agrandamiento de los ovarios, debe suspenderse el tratamiento con clomifeno hasta que los ovarios hayan vuelto al tamaño anterior al tratamiento, debiendo reducirse la dosis o la duración del próximo ciclo. El agrandamiento de los ovarios y la formación de quistes luego de la terapia con citrato de clomifeno regresan espontáneamente en el transcurso de unos pocos días o semanas después de haber interrumpido el tratamiento. Por lo tanto, a no ser que exista una fuerte indicación para una laparotomía, siempre debe hacerse un manejo conservador de ese agrandamiento del quiste.

### Interacciones

No se han realizado estudios específicos de interacciones.

## REACCIONES ADVERSAS

*MZ*

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA DE ODORADA  
M.P. 14.316 - M.N. 12.048

8337



### Síntomas

Los efectos colaterales no son prominentes a la posología recomendada de citrato de clomifeno y es inhabitual que interfiera con el tratamiento. Los efectos colaterales tienden a ocurrir más frecuentemente a dosis más elevadas y en los ciclos de tratamiento más largos que se utilizaron en los primeros estudios. Los efectos colaterales más comunes y el porcentaje de pacientes que los presentan incluyen los siguientes: sonrojos vasomotores (10,6%), malestar abdominal (7,0%), sangrado uterino anormal (1,3%), agrandamiento ovárico (13,8%), dolor a la presión de las mamas (2,0%), y síntomas visuales (visión borrosa, destellos luminosos, ráfagas, rayos, quejas visuales no especificadas, fotofobia, diplopía, escotomas, fosfeno) (1,6%). Los síntomas vasomotores semejan los "sofocos" de la menopausia, y habitualmente no son severos. Desaparecen rápidamente después de interrumpir el tratamiento. El malestar abdominal puede semejar los fenómenos ovulatorios (mittelschmerz) o premenstruales, o aquellos debidos a agrandamiento de los ovarios. Además, se han descrito náusea y vómitos (2,1%), nerviosismo e insomnio (1,9%), cefaleas (1,3%), mareos y aturdimiento (1%), aumento de las micciones (0,9%), depresión y fatiga (0,8%), urticaria y dermatitis alérgica (0,6%), ganancia de peso (0,4%), caída reversible de cabello (0,3%).

Cuando se administra citrato de clomifeno a la dosis recomendada, no es frecuente observar un agrandamiento anormal de los ovarios (ver Precauciones), aunque se puede exagerar la variación habitual cíclica del tamaño de los ovarios. De similar manera, se puede acentuar el dolor de ovarios del medio del ciclo (mittelschmerz). Con dosis prolongadas o más elevadas, es posible observar más frecuentemente agrandamiento de los ovarios y formación de quistes (habitualmente lúteos) y se puede prolongar la fase lútea del ciclo. Las pacientes portadoras de poliquistosis ovárica pueden ser especialmente sensibles a la terapia con clomifeno. Se han descrito agrandamientos masivos de los ovarios infrecuentes, por ejemplo, en una paciente con un síndrome de poliquistosis ovárica cuya terapia con citrato de clomifeno consistía en 100 mg diarios durante 14 días. Dado que el agrandamiento anormal de los ovarios habitualmente remite espontáneamente, la mayoría de estas pacientes deberían recibir un tratamiento conservador.

La incidencia de síntomas visuales (ver Advertencias por recomendaciones adicionales), habitualmente descritos como "visión borrosa" o manchas o fognazos (escotomas centellantes), se correlaciona con el aumento de la dosis total. Los síntomas desaparecen en el transcurso de unos pocos días o semanas después de la interrupción del citrato de clomifeno. Esto puede ser debido a la intensificación y/o prolongación de las imágenes. A menudo aparecen los síntomas por primera vez, o se acentúan, cuando se produce una exposición a un ambiente con una mayor iluminación. Si bien las mediciones de la agudeza visual en general no se han visto afectadas, en una paciente que recibía 200 mg diarios, se presentó borronamiento visual al séptimo día de tratamiento, y progresó hacia una disminución severa de la agudeza visual para el décimo día. No hubo coincidencia de ninguna otra anomalía, y la agudeza visual fue normal para el tercer día de haber interrumpido el tratamiento. También se han reportado casos de escotomas definibles oftalmológicamente, así como cambios de la función de la retina en el electroretinograma.

### Estudios de laboratorio con BSP

Se ha descrito una retención mayor del 5% de la bromosulfaleína (BSP) en aproximadamente 10 a 20% de las pacientes en las que se midió. La retención habitualmente fue mínima pero estuvo elevada durante la administración prolongada del citrato de clomifeno o con hepatopatía aparentemente no relacionada. En algunas pacientes, la retención preexistente de BSP disminuyó aún continuándose con la terapia con citrato de clomifeno. Las otras pruebas de función hepática fueron habitualmente normales.

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA GENERAL  
M.P. 14.316 M.N. 12.448

M

### Otros estudios de laboratorio

No se han descrito anomalías significativas causadas por el citrato de clomifeno en los análisis hematológicos o renales, en el yodo unido a las proteínas, o en los niveles séricos de colesterol.

### Defectos del nacimiento

De los 1803 nacimientos luego de la administración de citrato de clomifeno, se reportaron 45 recién nacidos con defectos de nacimiento, con una tasa acumulada de 2,5%.

Se reportaron seis casos de Síndrome de Down, una muerte neonatal con malformaciones múltiples y un caso de cada uno de los siguientes: ectropión, pie bot, torsión de la tibia, obstrucción del conducto lacrimal y hemangioma. No se describieron otras anomalías congénitas. Los investigadores no reportaron que se supusiera que estas malformaciones congénitas fueran debidas al tratamiento. La tasa acumulada de anomalías congénitas no supera la reportada en la población general.

Desorden gastrointestinal: Pancreatitis aguda

Desorden metabólico y nutricional: Hipertrigliceridemia

Neoplasmas: casos raros de cáncer de ovario han sido observados después del tratamiento de infertilidad con la droga.

## DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

### Consideraciones generales

Los médicos experimentados en el manejo de los trastornos ginecológicos o endocrinológicos deben supervisar la evaluación y el tratamiento de las pacientes candidatas al tratamiento con citrato de clomifeno. Se debe elegir las pacientes para el tratamiento con citrato de clomifeno sólo después de haber realizado una evaluación diagnóstica cuidadosa (ver Indicaciones). El plan de tratamiento debe ser presentado resumidamente antes de comenzar. Antes de comenzar con el citrato de clomifeno deben descartarse o tratarse adecuadamente de antemano los impedimentos para lograr la meta del tratamiento.

Al determinar el programa de dosis inicial, debe sopesarse la eficacia contra los potenciales efectos colaterales. Por ejemplo, los datos disponibles a la fecha sugieren que la ovulación y el embarazo son levemente más fáciles de alcanzar con 100 mg/día durante 5 días que 50 mg/día durante 5 días. Sin embargo, al ir aumentando la dosis, es posible esperar que haya una sobreestimulación ovárica y que aparezcan otros efectos colaterales. A pesar de que los datos todavía no han establecido una relación entre el nivel de la dosis y los nacimientos múltiples, es razonable que exista tal correlación en el terreno farmacológico.

Por estas razones, el tratamiento de la paciente habitual debe iniciarse con una dosis de 50 mg diarios durante 5 días. Se puede aumentar la dosis en aquellas pacientes que no responden al primer ciclo (ver Dosis Recomendadas). El tratamiento especial con dosis más bajas durante períodos más breves está particularmente recomendado en caso de hallarse una sensibilidad inusual a la gonadotrofina hipofisaria, incluyendo pacientes con síndrome de poliquistosis ovárica (ver Precauciones).

### Dosis recomendada

La dosis recomendada para el primer ciclo de citrato de clomifeno es 50 mg (1 comprimido) diariamente durante 5 días. Se puede iniciar la terapia en cualquier momento si la paciente no ha presentado sangrado reciente. Si se busca un sangrado inducido por la progestina, o si ocurre un sangrado uterino espontáneamente antes del tratamiento, debe comenzarse con el régimen de 50 mg diarios durante 5 días, comenzando el quinto día del ciclo o alrededor de



MARIA EUGENIA BITTI  
DIRECTORA GENERAL  
M. P. 1980/16



8337



esa fecha. Cuando ocurre ovulación a esta dosis, no se obtiene ninguna ventaja por el hecho de aumentar la dosis los ciclos subsiguientes del tratamiento.

Si parece no haber ocurrido la ovulación después del primer ciclo de la terapia, puede comenzarse un segundo ciclo de 100 mg diarios (dos comprimidos de 50 mg administrados como una única dosis diaria) durante 5 días. Este ciclo puede comenzar en cuanto se cumplan los 30 días del anterior. No se debe aumentar la dosis ni la duración del tratamiento más allá de los 100 mg/ día durante 5 días.

La mayoría de las pacientes que responden lo hacen durante el primer ciclo de tratamiento, y 3 ciclos constituyen un adecuado ensayo terapéutico. Si no ocurriera una menstruación ovulatoria, debe reevaluarse el diagnóstico. No se recomienda un tratamiento más allá de eso en las pacientes que no muestran evidencias de ovulación.

### **Embarazo**

Es muy importante coordinar correctamente el momento del coito para que haya buenos resultados. Para que haya una respuesta ovulatoria cíclica también es importante que cada ciclo de tratamiento de citrato de clomifeno se inicie el quinto día del ciclo o alrededor de esa fecha, una vez que la ovulación se ha establecido. Al igual que lo que ocurre con otras modalidades terapéuticas, la terapia con Serophene sigue la regla de resultados decrecientes, de manera que la probabilidad de que se produzca la concepción disminuye con cada ciclo sucesivo de tratamiento. Si no se ha logrado el embarazo después de 3 respuestas ovulatorias de Serophene, en general no se recomienda continuar con el tratamiento.

### **TRATAMIENTO EN CASO DE SOBREDOSIS**

No han sido reportados casos de sobredosis con el producto

### **Presentación**

Serophene® está disponible en envases conteniendo 10 y 30 comprimidos. No todas las presentaciones se comercializan en los países que se detallan como importadores.

### **CONDICIONES DE ALMACENAJE**

Consérvese a temperatura inferior a 25 °C, protegido de la luz y de la humedad

### **ADVERTENCIAS DE ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS**

#### **Mantener fuera del alcance de los niños**

*Úsese sólo por indicación y bajo supervisión médica. No repita el medicamento sin indicación del médico.*

*No utilice este medicamento si observa signos visibles de deterioro.*

*No use medicamentos vencidos*

*En caso de sobredosis concorra al centro asistencial más próximo*

*(En Argentina comunicarse con el Centro de Intoxicaciones del Hospital Ricardo Gutiérrez, teléfono (011)4962-6666 / Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / (011) 4658-7777).*

**Hecho en Italia por: Doppel Farmaceutici S.R.L. Italia, bajo licencia de Merck Serono S.p.A Zona Industriale di Modugno, Bari-Italia. Acondicionado en ATUSA, Ruta 8-Km 17.5, Montevideo-Uruguay. Importa y distribuye en:**

#### **Argentina:**

Merck Química Argentina S.A.I.C. Tronador 4890 Buenos Aires, Argentina.

Director Técnico: María Eugenia Butti, Farmacéutica.

MM

MARIA EUGENIA BUTTI  
DIRECTORA TÉCNICA FARMACÉUTICA  
M.P. 14.316 - W.N. 12.048

8337



Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 37434. Div.  
Satisfacción al cliente: Tel: 0 800 777777-8

**\* Los elaboradores pueden ser modificados en el diseño de las artes por los elaboradores alternativos aprobados dependiendo de la ruta de abastecimiento.**

® Marca Registrada  
SCSI 07/00  
LatAm  
Fecha de creación: 27.Marzo.2015

A small, stylized handwritten mark or signature in the bottom left corner.

A large, stylized handwritten signature in the bottom right corner.

MARIA EUGENIA BUTT  
DIRECTORA TECNICA REGISTRADA  
M.P. 14.310 - M.A. 12.073