



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Disposición**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-133681341-APN-DGA#ANMAT

---

VISTO el EX-2022-133681341-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS FERRING S.A. solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada DESMOPRESIN / DESMOPRESINA ACETATO, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION INYECTABLE / DESMOPRESINA ACETATO 4 g/ml; aprobada por Certificado N° 43.465.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LABORATORIOS FERRING S.A. propietaria de la Especialidad

Medicinal denominada DESMOPRESIN / DESMOPRESINA ACETATO, Forma Farmacéutica y Concentración: SOLUCION INYECTABLE / DESMOPRESINA ACETATO 4 g/ml; el nuevo proyecto de rótulo obrante en el documento IF-2024-17637731-APN-DERM#ANMAT; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2024-17637535-APN-DERM#ANMAT e información para el paciente obrante en el documento IF-2024-17637654-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 43.465, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos.

Cumplido, archívese.

EX-2022-133681341-APN-DGA#ANMAT

Js

ae

Digitally signed by PEARSON Enriqueta María  
Date: 2024.03.01 16:50:41 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.03.01 16:50:45 -03:00

## Proyecto de Prospecto

# DESMOPRESIN 4µg/ml DESMOPRESINA ACETATO

### SOLUCION INYECTABLE

Fabricado en Suecia o Alemania

VENTA BAJO RECETA

#### **Formula:**

Cada ampolla de 1 ml contiene: Desmopresina acetato 4 µg (equivalente a 3,56 µg de desmopresina); cloruro de sodio; ácido clorhídrico y agua para inyección c.s.p. 1 ml.

#### **Acción terapéutica e indicaciones:**

DESMOPRESIN inyectable como antidiurético

- Diabetes insípida central
- Poliuria y polidipsia inducidas por trauma en presencia de una falta transitoria de ADH después de hipofisectomía, tras cirugía en la zona de la glándula pituitaria o trauma craneocerebral;

DESMOPRESIN inyectable como antihemorrágico:

- Para aumentar la actividad de coagulación del factor VIII en caso de hemofilia A leve a moderadamente severa y síndrome de Von Willebrand.
- En la disfunción trombocítica congénita o inducida por medicamentos, si se ha demostrado la eficacia de desmopresina
- Uremia
- Cirrosis hepática
- O en pacientes con tiempo de sangrado prolongado de etiología desconocida.

La respuesta a la solución inyectable desmopresina es diferente para cada persona. Si no se conoce la eficacia de la solución inyectable desmopresina en un paciente individual, se recomienda determinar el efecto esperado del estado de la coagulación realizando una infusión de prueba varios días antes del procedimiento.

DESMOPRESIN inyectable como diagnóstico

- para la determinación de la capacidad de concentración renal;
- diagnóstico diferencial de diabetes insípida.

## **Características farmacológicas**

Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Vasopresina y análogos

Código ATC: H01B A02

DESMOPRESIN contiene desmopresina, un análogo estructural de la hormona pituitaria natural arginina-vasopresina. La diferencia se encuentra en la desaminación de la cisteína y la sustitución de L-arginina por D-arginina.

Esto produce una duración considerablemente más prolongada de la acción y una ausencia completa del efecto presor en las dosis utilizadas clínicamente.

La desmopresina en dosis altas, 0,3 µg/kg de peso corporal en forma intravenosa, lleva a un aumento doble o cuádruple en plasma de la actividad coagulante del factor VIII (VIII:C). También aumenta el contenido del antígeno del factor von Willebrand (vWF:Ag), pero en menor medida. Al mismo tiempo, hay una liberación del activador del plasminógeno (t-PA). La administración de desmopresina también ha demostrado que conduce a una reducción o normalización del tiempo de sangrado en pacientes con un tiempo de sangrado prolongado, por ej., debido a disfunción trombocítica congénita o inducida por medicamentos.

A través de la administración de desmopresina en vez de concentrados del factor VIII, se evita el riesgo de transmisión de infección de HIV y del virus de la hepatitis.

## **Propiedades farmacocinéticas**

### Absorción:

La biodisponibilidad luego de la inyección subcutánea en comparación con la administración intravenosa es de alrededor del 85%. La concentración máxima en plasma después de la administración de una inyección subcutánea de 0,3 µg/kg se obtiene luego de aproximadamente 60 minutos y llega a 600 pg/ml en promedio.

### Distribución:

La distribución de desmopresina se describe mejor a través de un modelo de distribución de dos compartimentos con un volumen de distribución durante la fase de eliminación de 0,3-0,5 L/kg.

### Biotransformación:

No se ha estudiado el metabolismo *in vivo* de la desmopresina. Los estudios *in vitro* con desmopresina sobre el metabolismo microsomal del hígado humano mostraron que no se metaboliza una cantidad significativa en el hígado por el sistema de citocromo P450 y, por

lo tanto, es improbable que se produzca el metabolismo hepático humano *in vivo* por el sistema de citocromo P450. El efecto de la desmopresina sobre la farmacocinética de otros medicamentos es probablemente mínimo debido a su falta de inhibición del sistema de metabolización de medicamentos del citocromo P450.

Eliminación:

El clearance total de desmopresina se calculó en 7,6 L/hora. En sujetos sanos la fracción excretada sin modificaciones fue del 52% (44-60%). La duración del efecto hemostático depende de la vida media de VIII:C, que es aproximadamente 8-12 horas.

Características en grupos específicos de pacientes.

Deterioro renal:

Se deben tomar precauciones en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa.

Deterioro hepático:

No se han realizado estudios en esta población.

Es improbable que la desmopresina interactúe con medicamentos que afecten el metabolismo hepático, ya que la desmopresina ha demostrado que no sufre un metabolismo hepático significativo en estudios *in vitro* con microsomas humanos.

**Datos Preclínicos de Seguridad**

Los datos no clínicos revelan que no hay peligros especiales para los humanos en función de los estudios convencionales sobre seguridad, farmacología, toxicidad de dosis repetida, genotoxicidad y toxicidad para la reproducción y el desarrollo.

No se han llevado a cabo estudios sobre el potencial carcinogénico.

Posología:

Forma de administración

DESMOPRESIN inyectable se suele administrar como inyección intravenosa, pero se puede administrar en forma subcutánea o intramuscular, cuando es necesario.

En pacientes con trastornos de coagulación, DESMOPRESIN inyectable se suele administrar como inyección intravenosa, pero se puede administrar en forma subcutánea, cuando es necesario.

- DESMOPRESIN inyectable como antidiurético

Diabetes insípida central y poliuria y polidipsia inducidas por trauma central

La inyección se puede utilizar cuando la administración intranasal u oral se considera no adecuada.

Dosis individual después del análisis del efecto sobre la osmolalidad de la orina y la diuresis en diferentes niveles de dosis.

Dosis normal: 1-4 microgramos (0,25-1 ml correspondientes a ¼ - 1 ampolla) 1-2 veces por día.

Tabla de dilución:			
Dilución con solución de cloruro de sodio libre de pirógenos isotónica, estéril.			
Para administración de:	Diluir 1 ampolla con:	Cantidad total de la solución:	Cantidad de solución para inyección:
¼ de ampolla	Solución 3 ml NaCl	4 ml	1 ml

- DESMOPRESIN inyectable como antihemorrágico
  - Para aumentar la actividad de coagulación del factor VIII en caso de hemofilia A leve a moderadamente severa y síndrome de von Willebrand.
  - En disfunción trombocítica congénita o inducida por medicamentos, si se ha demostrado la eficacia de desmopresina
  - Uremia
  - Cirrosis hepática
  - O en pacientes con tiempo de sangrado prolongado de etiología desconocida.

DESMOPRESIN inyectable se administra en dosis de 0,3 µg/kg de peso corporal en forma subcutánea o diluida en solución salina fisiológica a 50-100 ml y se administra como una infusión intravenosa durante 15-30 minutos. Si se obtiene un efecto positivo, se puede repetir la dosis inicial 1-2 veces con intervalos de 12-24 horas. Una repetición mayor de la dosis puede dar como resultado una disminución del efecto.

En pacientes con hemofilia A el aumento deseado de VIII:C se analiza con el mismo criterio que en el tratamiento con el concentrado del factor VIII. Si la infusión DESMOPRESIN no produce el aumento deseado de la concentración de VIII:C en plasma, el tratamiento se puede complementar con la administración del concentrado del factor VIII. El tratamiento de

pacientes con hemofilia debe llevarse a cabo tras consultar con un hemostasiólogo experimentado en el tratamiento de la hemofilia.

Determinación de los factores de coagulación y del tiempo de sangrado antes del tratamiento inyectable de DESMOPRESIN: los niveles plasmáticos de VIII:C y vWF:Ag aumentan de manera sustancial después de la administración de desmopresina. No obstante, no ha sido posible establecer ninguna correlación entre la concentración plasmática de estos factores y el tiempo de sangrado, ya sea antes o después de la desmopresina. Por lo tanto, el efecto de la desmopresina sobre el tiempo de sangrado debe ser analizado en el paciente individual, de ser posible.

Se debe utilizar una prueba estandarizada para la determinación del tiempo de sangrado. La determinación del tiempo de sangrado y de los niveles plasmáticos de los factores de coagulación debe llevarse a cabo en cooperación o tras consultar a un laboratorio de coagulación.

#### Control del tratamiento

La concentración VIII:C debe ser monitoreada en forma regular debido a que, en algunos casos, se ha observado que el efecto disminuye con las dosis repetidas.

Debido a las dosis relativamente altas para aumentar la actividad de coagulación del factor VIII, se recomienda un control regular de la osmolalidad, del sodio en plasma y del peso corporal para excluir la posibilidad de intoxicación por agua.

En relación a la administración de DESMOPRESIN inyectable, se debe monitorear la presión sanguínea del paciente en forma cuidadosa.

- DESMOPRESIN inyectable como diagnóstico.

Para la determinación de la capacidad de concentración renal y para el diagnóstico diferencial de diabetes insípida.

Para establecer la capacidad de la concentración renal se recomiendan las siguientes dosis únicas: dosis normal mediante inyección intramuscular o subcutánea: 4 microgramos (1 ml corresponde a 1 ampolla).

Después de la administración de DESMOPRESIN inyectable, se descarta toda orina recolectada en el lapso de una hora. Durante las siguientes 8 horas, se recolectan dos porciones de orina para la medición de la osmolalidad. Se debe respetar la restricción de líquidos (ver sección "Advertencias y precauciones especiales para su uso").

Posología para poblaciones especiales.

**Deterioro renal**

DESMOPRESIN inyectable debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada a severa (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

**Deterioro hepático**

No se necesita un ajuste de la dosis para los pacientes con deterioro hepático (ver sección “Propiedades farmacocinéticas”).

**Población pediátrica.**

- DESMOPRESIN inyectable como antidiurético

Diabetes insípida central y poliuria y polidipsia inducidas por trauma

Niños mayores de 1 año de edad: 0,1-1 microgramo (0,025-0,25 ml que corresponde a 1/40 – ¼ ampolla) 1-2 veces al día. Niños menores de 1 año de edad: La experiencia en el tratamiento de niños menores de 1 año de edad es limitada. Los reportes de casos indican que 0,05 microgramos (0,0125 ml correspondientes a 1/80 ampolla) constituyen una dosis inicial adecuada. La dosis luego se ajusta de acuerdo con la diuresis y el estado electrolítico del paciente.

Tabla de dilución:			
Dilución con solución de cloruro de sodio libre de pirógenos, isotónica, estéril			
Para la administración de:	Diluir 1 ampolla con:	Cantidad total de solución:	Cantidad de solución inyectable
¼ ampolla	Solución NaCl 3 ml	4 ml	1 ml
1/40 ampolla	Solución NaCl 39 ml	40 ml	1 ml
1/80 ampolla	NaCl-Lsg 79 ml	80 ml	1 ml

- DESMOPRESIN inyectable como antihemorrágico.
  - Para aumentar la actividad de coagulación del factor VIII en caso de hemofilia A leve a moderadamente severa y síndrome de von Willebrand.
  - En disfunción trombocítica congénita o inducida por medicamentos

Ver adultos.

- DESMOPRESIN inyectable como diagnóstico

Para la determinación de la capacidad de concentración renal y para el diagnóstico diferencial de diabetes insípida.

Niños mayores de 1 año de edad: 1-2 microgramos (0,25-0,5 ml que corresponden a ¼ - ½ ampolla) como dosis única.

Niños menores de 1 año de edad: 0,4 microgramos (0,1 ml corresponden a 1/10 ampolla) como dosis única.

Después de la administración de la inyección de DESMOPRESIN, se descarta toda orina recolectada en el lapso de una hora. Durante las siguientes 8 horas, se recolectan dos porciones de orina para la medición de la osmolalidad. Se debe respetar la restricción de líquidos (ver sección “Advertencias y precauciones especiales para su uso”).

Para los niños se recomienda utilizar principalmente la formulación intranasal para la prueba de capacidad de concentración renal.

### **CONTRAINDICACIONES:**

Desmopresina no debe utilizarse en los siguientes casos:

- hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de los excipientes indicados
- polidipsia habitual y psicógena (que da como resultado una producción de orina que excede los 40 ml/kg/24 horas) - antecedentes de angina inestable y/o conocimiento o sospecha de insuficiencia cardíaca y otras enfermedades que requieran tratamiento con diuréticos.
- hiponatremia conocida.
- Síndrome de secreción inadecuada de ADH (SIADH)
- síndrome de von Willebrand tipo IIb
- insuficiencia renal severa (clearance de creatinina por debajo de 30 ml/min)

### **INTERACCIONES CON OTROS PRODUCTOS MEDICINALES Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:**

Se debe prestar especial atención cuando desmopresina se administra en forma concomitante con otros medicamentos que afectan la homeostasis del agua y/o del sodio, por ejemplo, los opioides, los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), los antidepresivos tricíclicos (ATC), las drogas antiinflamatorias no esteroideas (AINE), la clorpromazina, la carbamazepina, y algunos antidiabéticos del grupo de las sulfonilureas debido a que el uso simultáneo puede conducir a un aumento en el riesgo de retención de líquidos/hiponatremia (ver sección “Advertencias y precauciones especiales para su uso”).

En caso de uso concomitante de oxitocina, debe tenerse en cuenta que puede aparecer un aumento en el efecto antidiurético y una reducción en la perfusión uterina.

El clofibrato puede intensificar el efecto antidiurético de la desmopresina, mientras que la glibenclamida y el litio pueden reducirlo.

Es muy poco probable que DESMOPRESIN inyectable interactúe con medicamentos que afecten el metabolismo hepático, ya que en estudios *in vitro* con microsomas humanos DESMOPRESIN inyectable demostró que no sufre un metabolismo hepático significativo. No obstante, no se han llevado a cabo estudios formales *in vivo* sobre la interacción.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### Embarazo:

Los datos publicados sobre un número limitado de embarazos expuestos en mujeres con diabetes insípida (n=53) así como los datos de embarazos expuestos en mujeres con complicaciones de sangrado (n=216) no indican presencia de efectos adversos debido a la desmopresina en embarazos o sobre la salud del feto/recién nacido. A la fecha, no hay otros datos epidemiológicos relevantes disponibles. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos en relación con el embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el nacimiento ni el desarrollo postnatal.

Deberán tomarse precauciones especiales cuando se prescriba a mujeres embarazadas.

Los estudios de reproducción animal no mostraron efectos clínicamente relevantes sobre los padres y las crías. Los análisis *in vitro* de modelos de cotiledón humano han demostrado que no hay transporte transplacentario de desmopresina cuando se administra en la concentración terapéutica correspondiente a la dosis recomendada.

#### Lactancia:

Los resultados provenientes de análisis de la leche de madres en período de lactancia que recibieron una dosis alta de desmopresina (300 microgramos en forma intranasal) indican que las cantidades de desmopresina que pueden ser transferidas al niño son considerablemente menores a las cantidades necesarias para influir en la diuresis. Por lo tanto, no se considera necesario interrumpir la lactancia.

#### Fertilidad

Los estudios con desmopresina en animales han demostrado que no hay deterioro de la fertilidad en ratas macho y hembra.

### **Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias**

DESMOPRESIN inyectable tiene un efecto nulo o insignificante sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias.

## **Efectos no deseados**

### Resumen del perfil de seguridad

La reacción adversa reportada con mayor frecuencia con DESMOPRESIN inyectable posteriormente a la comercialización es la hiponatremia. La hiponatremia puede provocar dolor de cabeza, náuseas, vómitos, intoxicación por agua, aumento de peso, malestar, dolor abdominal, calambres musculares, mareos, confusión, disminución de la conciencia, edemas generalizados o locales (periféricos, faciales) y, en casos severos, edema cerebral, encefalopatía hiponatrémica, convulsiones y coma (ver sección “Advertencias y precauciones especiales para su uso”).

Se han reportado casos raros de reacciones de hipersensibilidad seria, incluidos el shock y la reacción anafilácticos en relación con DESMOPRESIN inyectable (ver la sección “Advertencias y precauciones especiales para su uso”).

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES PARA SU USO:**

### **Advertencias**

Cuando se prescribe DESMOPRESIN inyectable, se recomienda mantener un equilibrio de líquidos y electrolítico. El tratamiento sin la reducción concomitante de la ingesta de líquidos puede conducir a la retención de líquidos y/o la hiponatremia con o sin signos y síntomas de advertencia que acompañen (ver la sección “Efectos no deseados”).

DESMOPRESIN inyectable debe utilizarse con especial precaución en pacientes con fibrosis quística.

El tratamiento con desmopresina sin una restricción concomitante de ingesta de líquidos puede ocasionar retención de líquidos e hiponatremia. La hiponatremia es una enfermedad con un nivel demasiado bajo de sodio en el suero sanguíneo. La disminución de la concentración de sodio en sangre constituye un efecto no deseado muy raro de DESMOPRESIN inyectable con síntomas acompañantes como aumento de peso, dolor de cabeza, náuseas y edema. En casos severos, puede presentarse edema cerebral, convulsiones y coma. En particular, los niños menores de 5 años y los pacientes de edad avanzada presentan un aumento del riesgo en el desequilibrio de agua y electrolítico. La ingesta de agua debe restringirse a la menor cantidad posible y el peso corporal se debe controlar en forma regular. Si hay un aumento gradual en el peso corporal, la disminución del sodio en suero por debajo de 130 mmol/l o la osmolalidad en plasma por debajo de

270 mOsm/kg de peso corporal, se debe reducir la ingesta de líquidos en forma drástica y se debe interrumpir la administración de DESMOPRESIN inyectable.

Las razones orgánicas de la poliuria o la disminución de la tasa de micción o nocturia como la hiperplasia de próstata benigna (BPH), las infecciones del tracto urinario, los cálculos o tumores en la vejiga, la disfunción del esfínter de la vejiga, la polidipsia o la diabetes mellitus tratada en forma insuficiente deben excluirse o deben tratarse en forma correspondiente. Toda insuficiencia de la glándula suprarrenal o la glándula tiroidea debe ser excluida antes del comienzo de la terapia con desmopresina.

Además de las pruebas de la capacidad de control renal:

Cuando se utiliza con propósitos de diagnóstico, la ingesta de líquidos debe limitarse a un máximo de 0,5 L para calmar la sed desde 1 hora antes y hasta al menos 8 horas después de la administración. La prueba de capacidad de concentración renal en niños menores de 1 año de edad sólo debe llevarse a cabo en el hospital y bajo una cuidadosa supervisión.

Además del uso hemostático:

Los beneficios de la desmopresina en comparación con otras terapias hemostáticas deben evaluarse cuidadosamente en situaciones en las que se requiere la hemostasia prolongada, incluido el sangrado postquirúrgico activo y el sangrado de várices en pacientes con cirrosis. A fin de evitar la intoxicación por agua, se debe mantener el equilibrio de agua adecuado. DESMOPRESIN parental no reduce el tiempo de sangrado prolongado en la trombocitopenia.

Antes de iniciar el tratamiento deberán tenerse en cuenta la disfunción grave de vejiga y la obstrucción de salida.

Se deberán tomar precauciones en pacientes con riesgo de aumento de presión intracraneal. Los niños, los adultos mayores y los pacientes con niveles de sodio en suero en el rango inferior de lo normal pueden presentar un mayor riesgo de hiponatremia. El tratamiento con DESMOPRESIN inyectable deberá interrumpirse o ajustarse cuidadosamente durante enfermedades agudas intercurrentes caracterizadas por desequilibrio líquido y/o electrolítico (tales como infecciones sistémicas, fiebre, gastroenteritis) así como durante un sangrado excesivo, y el equilibrio líquido y electrolítico deberán monitorearse cuidadosamente.

Se debe prestar especial atención cuando desmopresina se administra en forma concomitante con otros medicamentos que afectan la homeostasis del agua y/o del sodio

(ver sección “Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción”). En pacientes con tratamiento crónico con medicamentos que afectan la homeostasis del agua y/o del sodio, DESMOPRESIN inyectable debe administrarse después de la confirmación del sodio basal normal.

Se deben tomar precauciones en pacientes con insuficiencia renal moderada y severa (clearance de creatinina inferior a 50 ml/min).

DESMOPRESIN inyectable no debe utilizarse en pacientes con hipersensibilidad a la desmopresina o a alguno de los excipientes en el producto.

Debido a los informes posteriores a la comercialización sobre las inyecciones DESMOPRESIN de trombosis venosa profunda, accidente y trastorno cerebrovascular (ACV), trombosis cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho y dolor de pecho, se deben tomar consideraciones antes de utilizar DESMOPRESIN inyectable en pacientes de edad avanzada y en pacientes con factores de riesgo y antecedentes de trombosis, trombofilia y enfermedad cardiovascular conocida.

## **REACCIONES ADVERSAS**

La tabla que se muestra a continuación se basa en la frecuencia de las reacciones adversas al medicamento reportadas en ensayos clínicos con DESMOPRESIN inyectable llevados a cabo en adultos para el tratamiento de la diabetes insípida central y las indicaciones hematológicas (n=53) y las inyecciones de OCTOSTIM (n=76), en combinación con la experiencia posterior a la comercialización para las inyecciones de DESMOPRESIN inyectable y OCTOSTIM. Las reacciones sólo observadas posteriormente a la comercialización o en otras formulaciones de desmopresina se han agregado en la columna de frecuencia “Desconocida”. La tabla que se encuentra a continuación muestra las frecuencias de las reacciones adversas reportadas.

Las reacciones adversas se clasifican de conformidad con la siguiente convención: Frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), Poco Frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), Rara ( $\geq 1/10,000$  a  $< 1/1000$ ), Muy rara ( $< 1/10000$ ) y Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

**Tabla 1: Frecuencia de reacciones adversas al medicamento reportadas (ensayos clínicos, reportes espontáneos, incluida la literatura).**

Clase de órgano MedDRA	Frecuente ( $\geq 1/100$ a $<1/10$ )	Rara ( $\geq 1/10000$ a $<1/1000$ )	Muy rara ( $<1/10000$ )	Desconocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)
Trastornos del sistema inmunológico				Reacciones de hipersensibilidad que incluyen la reacción anafiláctica y otras condiciones alérgicas serias
Trastornos de metabolismo y nutrición			Hiponatremia	Intoxicación por agua <sup>1</sup> , Aumento de peso <sup>1</sup>
Trastornos psiquiátricos				Estado de confusión <sup>1</sup>
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza <sup>2</sup>	Mareos <sup>2</sup>		Coma <sup>1</sup> , pérdida de la conciencia <sup>1,3</sup> , encefalopatía hiponatémica <sup>1</sup> , edema cerebral <sup>1,3</sup> . Convulsiones <sup>1</sup>
Trastornos cardíacos	Taquicardia			Infarto de miocardio <sup>3</sup> , angina de pecho <sup>3</sup> , dolor de pecho <sup>3</sup>
Trastornos vasculares	Enrojecimiento, hipotensión			Trombosis venosa profunda <sup>3</sup> , accidente y trastorno cerebrovascular (ACV) <sup>3</sup> , trombosis cerebral <sup>3</sup> , Hipertensión <sup>3</sup>
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino				Disnea, embolia pulmonar <sup>3</sup>
Trastornos gastrointestinales	Náuseas <sup>2</sup> , dolor abdominal <sup>1</sup>			Vómitos <sup>2</sup>
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				Erupción máculo-papular, erupción eritematosa, erupción macular, urticaria, eritema, prurito, erupción
Trastornos generales y reacciones en el lugar de la administración	Fatiga			Edemas generalizados o locales <sup>2</sup> (periféricos, faciales), reacciones en el sitio de la inyección/infusión que incluyen inflamación, dolor, extravasación, eritema, hematoma y nódulos, escalofríos <sup>3</sup> , Malestar <sup>1</sup>

<sup>1</sup>Se reportó con hiponatremia.

<sup>2</sup>Se reportó con o sin hiponatremia.

<sup>3</sup>Se reportó principalmente para las indicaciones hematológicas (dosis altas).

<sup>4</sup>Reacciones adversas al medicamento provenientes de reportes espontáneos (frecuencia desconocida). Las reacciones adversas al medicamento han sido derivadas de la experiencia posterior a la comercialización con DESMOPRESIN inyectable y la inyección OCTOSTIM a través de los reportes de casos espontáneos y los casos de la literatura. Debido a que estas reacciones se reportan en forma voluntaria en una población de tamaño

incierto, no es posible calcular de manera confiable su frecuencia, que, por lo tanto, se categoriza como “desconocida”.

Las reacciones adversas al medicamento se indican de conformidad con las clases de órganos y sistemas de MedDRA. Dentro de cada clase de órganos y sistemas, se presentan las reacciones adversas al medicamento en orden de seriedad decreciente.

### **Descripción de las reacciones adversas seleccionadas:**

Posteriormente a la comercialización, la reacción adversa reportada con mayor frecuencia con DESMOPRESIN inyectable es la hiponatremia. La hiponatremia puede provocar dolor de cabeza, náuseas, vómitos, intoxicación por agua, aumento de peso, malestar, dolor abdominal, calambres musculares, mareos, estado de confusión, disminución de la conciencia, edemas generalizados o locales (periféricos, faciales) y, en casos severos, edema cerebral, encefalopatía hiponatrémica, convulsiones y coma. La hiponatremia es un resultado del efecto antidiurético, que surge del aumento de la reabsorción de agua por los túbulos renales y la dilución osmótica del plasma. Se debe prestar especial atención a las precauciones indicadas en la sección “Advertencias y precauciones especiales para su uso” La hiponatremia es reversible. El tratamiento se debe individualizar y se debe evitar la rápida sobrecorrección para reducir el riesgo de mayores complicaciones (ver las secciones “Posología y modo de administración” Advertencias y precauciones especiales para su uso”). Se han reportado reacciones de hipersensibilidad posteriores a la comercialización que incluyen reacciones alérgicas locales como disnea, eritema, edemas generalizados o locales (periféricos, faciales), prurito, erupción, erupción macular, erupción máculo-papular, erupción eritematosa, placa cutánea y urticaria en asociación con DESMOPRESIN inyectable. También se han reportado reacciones de hipersensibilidad más serias, que incluyen choque anafiláctico y reacción anafiláctica, en relación con DESMOPRESIN inyectable. Las reacciones alérgicas a menudo se producen rápidamente después de la administración del medicamento y pueden ocurrir durante el uso por primera vez o después de la exposición repetida de DESMOPRESIN inyectable.

Se han reportado casos raros posteriores a la comercialización de trombosis venosa profunda, accidente/trastorno cerebrovascular (ACV), trombosis cerebral, embolia pulmonar, infarto de miocardio, angina de pecho y dolor de pecho en pacientes tratados con desmopresina. Debido a los factores de confusión y/o a la información faltante, no se ha establecido/confirmado una relación causal con DESMOPRESIN inyectable.

### Población pediátrica

La información sobre reacciones adversas de ensayos clínicos en niños es muy limitada.

### Otras poblaciones especiales

Los adultos mayores y los pacientes con niveles de sodio en suero en un rango por debajo del normal pueden presentar un riesgo mayor de desarrollar hiponatremia (ver sección “Advertencias y precauciones especiales para su uso”).

Reporte de sospechas de reacciones adversas

*Si padece algún efecto secundario, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no listado en este prospecto. Usted también puede reportar efectos secundarios directamente a través del sistema de reporte nacional de farmacovigilancia.*

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página

Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

### **4.9 Sobredosis**

La sobredosis con DESMOPRESIN inyectable puede conducir a retención de líquidos e hiponatremia. Aunque el tratamiento de la hiponatremia debe ser individualizado, se pueden proporcionar las siguientes recomendaciones: Discontinuar el tratamiento con desmopresina, restringir la ingesta de líquidos y tratar los síntomas, si fuera necesario.

Los síntomas de una sobredosis pueden presentarse bajo las siguientes condiciones:

- si la dosis administrada es muy elevada,
- si existe una excesiva ingesta de líquido al mismo tiempo o poco después de la administración de DESMOPRESIN.

Los síntomas se manifiestan con aumento de peso (retención de agua), dolores de cabeza, náuseas, hipertensión leve, taquicardia, enrojecimiento y, en casos graves, intoxicación por agua con convulsiones. Se han reportado casos individuales de edema cerebral.

Se puede producir una sobredosis particularmente en niños debido a la falta de precaución en el ajuste de la dosis.

En caso de sobredosis, se debe reducir la dosis o la frecuencia de la administración. El edema cerebral requiere internación inmediata en terapia intensiva. Las convulsiones en niños también requieren medidas de cuidado intensivo

**INCOMPATIBILIDADES:**

Ninguna

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

**Hospital de Pediatría Ricardo Gutierrez: (011) 4962-6666 / 2247**

**Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777**

**Presentaciones**

Envases conteniendo 10 ampollas con 1 ml de solución estéril

**MANTENER ALEJADO DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:**

Mantener refrigerado entre 2°C y 8°C en su envase original

Director Técnico: María Soledad Jodra, Farmacéutica

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

Certificado N° 43465

Venta bajo receta

Elaborado en Alemania: Ferring GmbH, Wittland 11. 24109 Kiel, Alemania.

Elaborado en Suecia: Rechon Life Science AB, Soldattyorpsvagen 5, 200 61, Linhamn, Suecia.

Importado por Laboratorios Ferring S.A. Dr Luis Belaustegui 2957 (C1416 CZI) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Desmopresina®: Marca Registrada

Fecha de última revisión: 10/2022

CCDS V.2.0

SPC: DEU

PIL: ESP



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-133681341 PROSP

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.20 08:16:17 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.20 08:16:18 -03:00

## PROYECTO DE PROSPECTO INFORMACION PARA EL PACIENTE

### CONSULTE A SU MÉDICO

## DESMOPRESIN 4 mcg/ml DESMOPRESINA ACETATO Solución inyectable

Fabricado en Suecia o Alemania

VENTA BAJO RECETA

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas de enfermedad que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4 “Posibles efectos adversos”

#### Contenido del prospecto:

1. Qué es DESMOPRESIN y para qué se utiliza.
2. Que necesita saber antes de empezar a usar DESMOPRESIN.
3. Cómo usar DESMOPRESIN.
4. Posibles efectos adversos.
5. Conservación de DESMOPRESIN.
6. Contenido del envase e información adicional.

#### 1. Qué es DESMOPRESIN y para qué se utiliza

El principio activo que hace que DESMOPRESIN funcione es la desmopresina. DESMOPRESIN pertenece al grupo de medicamentos denominados vasopresina y análogos. La desmopresina es un análogo estructural de la hormona natural arginina-vasopresina que reduce temporalmente la cantidad de orina que produce el organismo, con un rápido comienzo de acción y duración prolongada.

Se utiliza para el tratamiento de:

- Diabetes Insípida Central.
- Poliuria y polidipsia inducidas por trauma en presencia de una falta transitoria de ADH después de hipofisectomía, tras cirugía en la zona de la glándula pituitaria o trauma craneocerebral
- Prueba de diagnóstico de la capacidad de concentración renal.
- Prueba de diagnóstico diferencial de la diabetes insípida.

- Tratamiento corrector y preventivo de accidentes hemorrágicos observados en los siguientes casos:
  - Hemofilia A y Enfermedad de Von Willebrand (Tipo I, cuya actividad coagulante del factor VIII sea superior al 5%).
  - Mantenimiento de la hemostasia antes de una intervención quirúrgica.
  - Disfunción trombocítica congénita o inducida por medicamentos, si se ha demostrado la eficacia de desmopresina.
  - Uremia
  - Cirrosis hepática

## 2. Que necesita saber antes de empezar a usar DESMOPRESIN

### No use DESMOPRESIN:

- Si es alérgico a la desmopresina o a cualquiera de los demás componentes de DESMOPRESIN (incluidos en la sección 6 “Contenido del envase e información adicional”).
- Si tiene sed excesiva prolongada habitual o debida al abuso de alcohol.
- Si tiene problemas de corazón u otras patologías que requieran tratamiento con agentes diuréticos.
- Si sufre de angina de pecho inestable, insuficiencia cardíaca descompensada.
- Si padece la enfermedad de Von Willebrand tipo IIB, hemofilia A y enfermedad de Von Willebrand tipo I cuya actividad coagulante del factor VIII sea inferior al 5%.
- En hemofilia B y hemofílicos con anticuerpos antifactor VIII.

### Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a usar este medicamento.

Se debe tener especial cuidado para evitar la retención de agua en el cuerpo y la disminución de sodio en la sangre en los siguientes casos:

- Pacientes muy jóvenes o de edad avanzada,
- Problemas médicos que causen desequilibrio hídrico y/o electrolítico
- Pacientes con riesgo de hipertensión intracraneal.

Debe prestarse una atención especial al riesgo de retención de líquidos. Debe restringirse al máximo la ingesta de líquidos y controlar el peso corporal regularmente. Si se utiliza con fines de diagnóstico, la ingesta de líquidos no debe superar los 0,5 l desde 1 hora antes de la administración del producto hasta 8 horas después de la misma.

Si se observara un aumento gradual del peso corporal, retención de líquidos y la aparición de síntomas acompañantes como dolor de cabeza, náuseas y edema., deberá reducirse drásticamente la ingesta de líquidos e interrumpirse la administración del fármaco.

La prueba de la capacidad de la concentración renal únicamente debe de realizarse en niños menores de 2 años bajo estrecha supervisión médica hospitalaria.

En el tratamiento de accidentes hemorrágicos, a causa de diferentes respuestas individuales, se debe efectuar un test de eficacia que permita verificar la corrección del tiempo de hemorragia y en el caso de hemofilia la elevación del factor VIII.

Deben de tomarse medidas especiales para prevenir la sobrecarga de líquidos en pacientes bajo tratamiento con agentes diuréticos.

Debe controlarse regularmente la presión sanguínea del paciente.

DESMOPRESIN no reduce el tiempo de hemorragia prolongado en la trombocitopenia.

### **Interacción de DESMOPRESIN con otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, especialmente los antidepresivos, los antidiabéticos o los antiepilépticos, antiinflamatorios (como ibuprofeno, diclofenac, naproxeno, ketorolac), litio, glibenclamida, loperamida, y medicamentos para tratar la hipertensión arterial.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

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

Su médico valorará cuidadosamente la relación beneficio/riesgo en caso de que usted se quede embarazada.

### **Lactancia**

La desmopresina, aunque en pequeña cantidad, pasa a la leche materna por lo que en el caso de tener que administrárselo a una mujer en periodo de lactancia, se recomienda sustituir la lactancia natural por lactancia artificial.

### **Conducción y uso de máquinas**

DESMOPRESIN no afecta a la capacidad para conducir o utilizar máquinas.

## **3. Cómo usar DESMOPRESIN**

Siga exactamente las instrucciones de administración de DESMOPRESIN 4 mcg/ml solución inyectable indicadas por su médico. En caso de dudas consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

### Diabetes insípida central:

Cuando la administración por vía nasal (en gotas nasales) se considera inadecuada, se recomienda la solución inyectable. El médico ajustará la dosis individualmente a cada paciente dependiendo del volumen urinario y del nivel del sodio sérico.

La dosis recomendada de solución inyectable es de 0,25 ml a 1 ml (1-4 mcg) de una a dos veces al día en los adultos.

No se debe administrar a niños menores de 12 años ya que la seguridad y la eficacia no ha sido establecida.

En aquellos pacientes que se les administró en primer lugar la forma intranasal y posteriormente la forma inyectable debido a una absorción intranasal deficiente o a una intervención quirúrgica, la dosis comparable antidiurética del inyectable es de aproximadamente el 10% de la dosis intranasal.

Prueba de la capacidad de concentración renal:

Se recomienda seguir la pauta de administración descrita a continuación. Se inyectará el producto intramuscular o subcutáneamente:

- 0,1 mcg (0,025 ml) (peso < 10 kg)
- 0,2 mcg (0,05 ml) (peso entre 10 y 20 kg)
- 1 mcg (0,25 ml) (peso entre 20 y 30 kg)
- 2 mcg (0,5 ml) (peso entre 30 y 50 kg)
- 4 mcg (1 ml) (peso > 50 kg)

En niños, se recomienda utilizar en primer lugar las gotas nasales.

Hemofilia A y enfermedad de Von Willebrand (Tipo I, cuya actividad coagulante del factor VIII es superior al 5%) - Mantenimiento de la hemostasia antes de una intervención quirúrgica:

Se recomienda la administración lenta por perfusión intravenosa de 0,3 mcg/kg de peso corporal en adultos y niños de más de 10 kg de peso, diluidos en 50-100 ml de suero fisiológico, durante 15-30 minutos. Si se obtiene un efecto positivo, la dosis inicial puede repetirse 1 ó 2 veces en intervalos de 6-12 horas. Sin embargo, otra repetición de la dosis produciría una disminución del efecto.

El uso en niños requiere un cuidado especial para prevenir la aparición de retención de líquidos y la aparición de síntomas acompañantes como aumento de peso, dolor de cabeza, náuseas y edema. No se recomienda su utilización en niños menores de 3 meses.

**Si usa más DESMOPRESIN del que debe**

La sobredosis incrementa el riesgo de retención de líquidos y la aparición de síntomas acompañantes como aumento de peso, dolor de cabeza, náuseas y edema. En casos más severos, puede presentarse edema cerebral, convulsiones y coma.

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

**ANTE LA EVENTUALIDAD DE UNA SOBREDOSIFICACIÓN, CONCURIR AL HOSPITAL MÁS CERCANO O COMUNICARSE CON LOS CENTROS DE TOXICOLOGÍA:**

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

Hospital A. Posadas (011) 4654-6648 / 4658-7777

#### 4. Posibles efectos adversos

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

**Los siguientes efectos adversos son frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- dolor de cabeza,
- dolor de estómago
- náuseas.
- A dosis altas se observó:
- fatiga,
- descenso transitorio de la presión sanguínea, con bradicardia refleja y rubor facial en el momento de la administración.

**Los siguientes efectos adversos son poco frecuentes** (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes)

- A dosis altas: mareos.

El tratamiento sin restringir a la vez la ingestión de agua puede dar lugar a una retención de líquidos y la aparición de síntomas acompañantes como aumento de peso, dolor de cabeza, náuseas y edema. En casos más severos, puede presentarse edema cerebral, convulsiones y coma.

#### Reporte de sospechas de reacciones adversas

Si padece algún efecto secundario, hable con su médico o farmacéutico. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no listado en este prospecto. Usted también puede reportar efectos secundarios directamente a través del sistema de reporte nacional de farmacovigilancia.

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

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

o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234.

#### 5. Conservación de DESMOPRESIN

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:

Mantener refrigerado entre 2°C y 8°C en su envase original

No utilice DESMOPRESIN después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de “Vto”. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. En caso de duda pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

## 6. Contenido del envase e información adicional

### Composición de DESMOPRESIN 4 mcg/ml solución inyectable

- El principio activo es acetato de desmopresina.
- Cada ml de DESMOPRESIN 4mcg/ml Solución inyectable, contiene 4 mcg de Desmopresina acetato
- Los demás componentes son: cloruro sódico, ácido clorhídrico y agua para inyección.

### Contenido del envase

Envase conteniendo 10 ampollas de 1ml cada una.

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Directora Técnica: María Soledad Jodra, Farmacéutica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43465.

Elaborado en Alemania: Ferring GmbH, Wittland 11. 24109 Kiel, Alemania.

Elaborado en Suecia: Rechon Life Science AB, Soldattyorpsvagen 5, 200 61, Linhamn, Suecia.

Importado y distribuido por Laboratorios Ferring S.A., Dr. Luis Beláustegui 2957 (C1416CZI)  
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Fecha de última revisión: 10/2022

CCDS V.2.0

SPC: DEU

PIL: ESP



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-133681341 INF PTE

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.20 08:16:36 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.20 08:16:37 -03:00

PROYECTO DE ROTULO

Fabricado en Suecia o Alemania

VENTA BAJO RECETA

DESMOPRESIN 4<sup>®</sup> µg/ml

DESMOPRESINA ACETATO

Inyectable

Contenido: 10 ampollas

Fórmula: Cada ampolla contiene: Desmopresina acetato 4 µg; cloruro de sodio 9mg; Acido clorhídrico y agua para inyección c.s.p. 1ml

Directora Técnica: María Soledad Jodra, Farmacéutica

Especialidad medicinal. Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 43465

Producto elaborado y acondicionado en Suecia por:

Elaborado en Alemania: Ferring GmbH, Wittland 11. 24109 Kiel, Alemania.

Elaborado en Suecia: Rechon Life Science AB, Soldattyorpsvagen 5, 200 61, Linhamn, Suecia.

Importado por Laboratorios Ferring S.A. Dr Luis Belaustegui 2957 (C1416 CZI) Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Lote N°:

Vencimiento:

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Venta bajo receta.

Mantener a temperatura entre 2° y 8° C.

Mantener alejado del alcance de los niños.

El mismo texto se aplicará para la presentación por 100 ampollas para uso hospitalario.



JODRA Maria Soledad  
CUIL 27289101034



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
AÑO DE LA DEFENSA DE LA VIDA, LA LIBERTAD Y LA PROPIEDAD

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:**

**Referencia:** EX-2022-133681341 ROT

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.20 08:16:48 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL  
ELECTRONICA - GDE  
Date: 2024.02.20 08:16:48 -03:00